



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
RADIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA
BRONQUIOLITIS FOLICULAR EN NIÑOS TRATADOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UN PERIODO DE 10 AÑOS (2008 - 2018)”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JUAN ANDRES ESPINOZA DAQUILEMA

TUTOR:

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHATCH.

JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Ciudad de México

2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



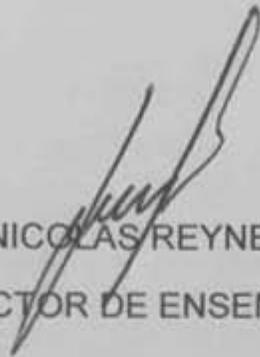
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

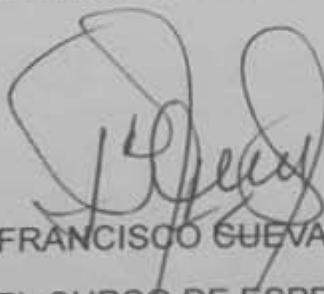
"ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
RADIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA
BRONQUIOLITIS FOLICULAR EN NIÑOS TRATADOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UN PERIODO DE 10 AÑOS (2008 - 2018)"



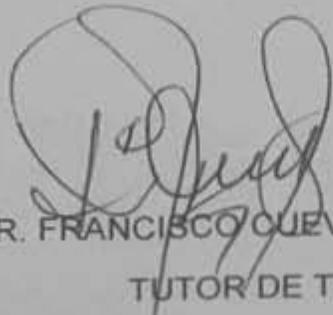
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO GUEVAS SCHATCH.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA



DR. FRANCISCO GUEVAS SCHATCH.
TUTOR DE TESIS

INDICE

1. Introducción	5
2. Antecedentes	
2.1 Generalidades	6
2.2 Consideraciones Anatómicas	6
2.3 Clasificación	7
2.4 Presentación Clínica	8
2.5 Características Radiológicas	8
2.6 Anatomía Patológica	10
2.7 Diagnóstico Diferencial	11
2.8 Pronóstico y Tratamiento	12
3. Planteamiento del Problema (Pregunta de Investigación)	12
4. Justificación	12
5. Objetivo General y Específicos	13
6. Material y Métodos	13
6.1. Diseño del estudio	13
6.2. Criterios de Selección	14
6.3. Descripción de las variables	14
7. Tamaño de la Muestra	16
8. Análisis Estadístico	16
9. Aspectos éticos	16
10. Factibilidad	16
11. Resultados	16

12. Discusión	27
13 Conclusión	28
14. Bibliografía	29
15. Formato de Recolección de datos	31
16. Cronograma de Actividades	33

1 INTRODUCCIÓN.

La afección respiratoria que implica la vía aérea periférica engloba una serie de aspectos clínicos, radiológicos que hablan de un componente obstructivo y en su mayoría tienen evolución incierta, constituyendo un reto diagnóstico y terapéutico en pediatría.

Dentro de el estudio de la afección mencionada los neumólogos pediatras estamos obligados a realizar una determinación exhaustiva, partiendo de lo general a lo particular, de forma sistematizada para lograr un diagnóstico certero y así orientar el manejo correcto.

Si bien, al mencionar afección de la vía periférica muchas veces nos encontramos que el contexto clínico y los hallazgos radiológicos auxiliares en la evaluación del paciente orientan de manera inicial a determinar patologías de localización bronquiolar, de las cuales las más nombradas y comunes son las bronquiolitis infecciosas; sin embargo no es la única causa o identidad de la que se debería hablar dentro de este contexto ya que existen diversas etiologías que condiciona daño a nivel de vía aérea periférica y a las cuales llegamos mediante auxiliares diagnósticos incluso con biopsia pulmonar. Dentro de estas entidades podemos mencionar neumopatía por aspiración, inmunodeficiencias, fibrosis quística, cardiopatías congénitas, disquinesias traqueobronquiales o ciliares, entre otras, además de tener en cuenta a la enfermedad secular como un factor nosológico de importancia, la que comprende las secuelas de infección viral, que en la gran mayoría de las veces, se presentan como diagnóstico de exclusión. En esta sistematización de estudio debemos tener presente una entidad poco frecuente pero particular y de gran importancia en este campo como es la bronquiolitis folicular.

Bronquiolitis es un término que hace referencia a la inflamación inespecífica de las vías aéreas pequeñas.

A veces la enfermedad bronquiolar es la afectación predominante responsable de las alteraciones clínicas, fisiopatológicas y radiológicas que se observan en el curso clínico.¹

En cuanto a su clasificación, se diferencian las enfermedades bronquiales primarias (que implican al bronquíolo de forma aislada), las enfermedades pulmonares intersticiales con un componente bronquiolar (además se afecta la porción distal al bronquíolo, es decir, el parénquima pulmonar adyacente) y, en tercer lugar, las enfermedades de las grandes vías aéreas con lesión bronquiolar.¹

La alteración funcional respiratoria más objetiva en las enfermedades bronquiales primarias es el patrón ventilatorio obstructivo. En cambio, en las enfermedades intersticiales con participación bronquiolar el patrón funcional más habitual es el restrictivo o mixto.¹

Existen varios términos para referirse a los patrones histopatológicos que surgen como respuesta a la agresión bronquiolar.

En algunas ocasiones el patrón histopatológico es característico de un único cuadro clínico-patológico y, en cambio, en otros casos es común a varios.

En muchos casos no es necesario contar con muestras histológicas para realizar el diagnóstico, es suficiente con los hallazgos clínico-fisiopatológicos y radiológicos o incluso con la respuesta al tratamiento.²

En relación a la patogenia de estas enfermedades, desde un enfoque general, la agresión o daño al epitelio bronquiolar produce inflamación y destrucción del mismo, con un proceso reparativo posterior, que puede llevar a la proliferación de un tejido de granulación, con posterior resolución, o a una obstrucción, con estenosis y fibrosis.³

2 ANTECEDENTES.

2.1 Generalidades.

La enfermedad bronquiolar corresponde a un proceso inespecífico, inflamatorio o fibrótico, de múltiples orígenes que involucra a los bronquiolos y alvéolos, se manifiesta por sintomatología respiratoria inespecífica y compromiso funcional variable, que difieren en su evolución, gravedad y pronóstico.⁴

Las dificultades en la definición están dadas por la diversidad y complejidad de los hallazgos histopatológicos asociados, lo cual nos obliga a considerar los siguientes aspectos:

- 1) Los síndromes clínicos de bronquiolitis se manifiestan por lesiones histopatológicas inespecíficas que se superponen.
- 2) La presencia de bronquiolitis en una biopsia de tejido pulmonar podría representar una condición primaria (ej: bronquiolitis obliterante o pos infecciosa) o secundaria asociada a otro proceso patológico (ej: EPOC, bronquiectasias).²⁻⁵

La bronquiolitis folicular es una lesión pulmonar muy poco frecuente. Consiste en la presencia de folículos linfoides hiperplásicos con centros germinales reactivos, distribuidos a lo largo de los bronquiolos y compresión de la vía aérea pequeña. Existen pocos informes de bronquiolitis folicular en la población pediátrica, por lo que la información conocida de esta enfermedad en pediatría ha sido extrapolada de estudios realizados en población adulta.⁶⁻⁷

La Bronquiolitis Folicular puede ser idiopática o asociarse a diversas patologías, como estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida; enfermedades del tejido conjuntivo, en particular la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren; infecciones pulmonares; bronquiectasias; algunos trastornos de hipersensibilidad, etc.⁸

2.2 Consideraciones anatómicas.

Los bronquíolos son las pequeñas vías aéreas que tienen un diámetro externo menor de 3 mm e interno menor de 2 mm, y cuya pared no contiene cartílago. Estas pequeñas vías aéreas comprenden los bronquíolos membranosos, que a su vez se subdividen en lobulillares y terminales (son vías de conducción exclusivamente), y los bronquíolos respiratorios (diámetro < 0,5 mm), que comunican con los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos pulmonares (vías de conducción y, además, con capacidad para el intercambio gaseoso).⁹

El acino pulmonar o lobulillo pulmonar primario de Hayek es la unidad básica del intercambio gaseoso. Es la estructura pulmonar distal al bronquíolo terminal de tercer orden y consta de dos a cuatro generaciones de bronquíolos respiratorios con sus conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos pulmonares.

El lobulillo pulmonar secundario de Miller, distal al bronquíolo terminal de segundo orden, es la más pequeña unidad funcional del pulmón, la última estructura con

entidad propia del parénquima pulmonar. Está rodeada por septos de tejido conectivo y comprende varios acinos o lobulillos pulmonares primarios.

En el centro del lobulillo se encuentra el bronquiolo y la arteria lobulillar, en tanto en su periferia y espacios interlobulillares se encuentran la vena y vasos linfáticos. La estructura de mayor tamaño es la arteria, de un milímetro de diámetro, apenas visible en la tomografía computada de tórax.¹⁰⁻¹¹

El grosor de la pared del bronquiolo no es mayor a 150 μm , por lo que únicamente se hace evidente en procesos patológicos, como inflamación y aumento del grosor de la pared o impactación intraluminal de secreciones, exudado o mucus.¹²

Las lesiones primarias de la vía aérea pequeña son de distribución centrolobulillar, lo cual permite diferenciarlas en los cortes histológicos de otras formas de enfermedad pulmonar difusa. Los bronquiolos están tapizados por un epitelio cilíndrico ciliado y células secretoras no ciliadas (células Clara), el intersticio peribronquiolar es escaso pero contiene una capa de músculo liso y no tiene glándulas submucosas. Los bronquiolos terminales están cubiertos por epitelio columnar continuo y dan origen a los bronquiolos respiratorios que contienen alvéolos en su pared.²⁻¹²

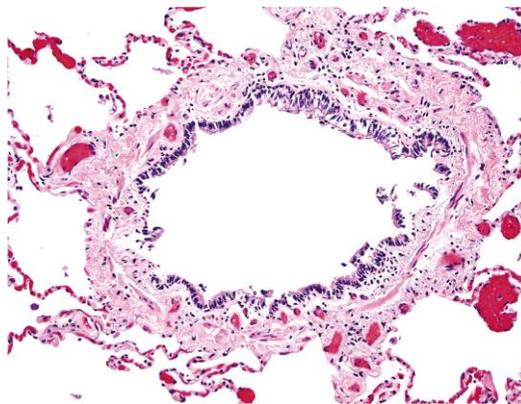


Figura 1.- Bronquiolos membranosos (terminales) normales con epitelio cilíndrico ciliado. La membrana basal es delgada y hay una capa circunferencial de músculo liso que puede distinguirse del tejido conjuntivo que rodea a las vías respiratorias y que está pegada a los tabiques alveolares.¹³

2.3 Clasificación

Clasificación histológica de los trastornos bronquiolares, según Myers y Colby:^{12, 14}

Trastornos bronquiolares primarios

Bronquiolitis constrictiva (bronquiolitis obliterativa y bronquiolitis obliterante)

Bronquiolitis aguda

Panbronquiolitis difusa

Bronquiolitis respiratoria (bronquiolitis del fumador)
Enfermedad de las vías respiratorias por polvo mineral
Bronquiolitis folicular
Otros trastornos bronquiolares primarios

Enfermedad pulmonar intersticial con afectación bronquiolar notoria

Neumonitis por hipersensibilidad
Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria
Neumonía en organización criptogénica
Otras enfermedades pulmonares intersticiales (histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis y neumonía intersticial bronquiocéntrica).

Afectación bronquiolar en enfermedades que también afectan a las vías respiratorias de gran calibre

Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas
Bronquiectasias, como la fibrosis quística
Asma

2.4 Presentación Clínica.

La interpretación clínica de una bronquiolitis depende de la extensión y del grado de lesión de las vías aéreas, además de la causa y del contexto en el que se presenta.

La lesión primaria de las pequeñas vías aéreas se manifiesta por síntomas inespecíficos: tos, disnea y ruidos respiratorios patológicos en la auscultación pulmonar como sibilancias bilaterales o crepitantes difusos. Las pruebas funcionales respiratorias son normales o muestran una alteración obstructiva central o periférica e incluso, si existe un componente de enfermedad pulmonar intersticial añadido a la bronquiolitis, un trastorno restrictivo.¹⁵

En muchos casos las bronquiolitis pueden acompañarse de una afectación, por ejemplo, infecciosa, de la vía aérea grande (bronquitis) o del espacio alveolar (neumonía), lo que provoca las manifestaciones correspondientes.

Entre las patologías asociadas están estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida; enfermedades del tejido conjuntivo y, en particular, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren; infecciones pulmonares, bronquiectasias, algunos trastornos de hipersensibilidad, en otras ocasiones son casos idiopáticos.¹⁶

2.5 Características Radiológicas

La radiografía simple de tórax no es de gran utilidad, en estas enfermedades la mayoría de los casos es normal. A veces pueden observarse signos de hiperinsuflación pulmonar.

Ante la sospecha de una enfermedad de la pequeña vía aérea debe solicitarse una TACAR de tórax con cortes complementarios en espiración.

Los signos de la bronquiolitis que se observan en ella pueden ser directos e indirectos.

Los directos son los que se relacionan con la inflamación bronquiolar, identifican las lesiones anatómicas:

- a) engrosamiento de la pared bronquiolar
- b) dilatación de la luz bronquiolar (bronquioloectasias)
- c) el relleno e impactación de la luz bronquiolar por moco o material infectado (opacidades o nódulos centrolobulillares y el patrón de árbol en brote).¹⁷

El engrosamiento centrolobulillar es el signo más temprano de la inflamación bronquiolar y es más visible en la periferia del pulmón. El patrón de árbol en brote refleja una mayor inflamación bronquiolar y una impactación mucosa más importante. Los bronquiólos se ven en este caso como estructuras ramificadas centrolobulillares que terminan en un minúsculo nódulo (figura 2).¹¹

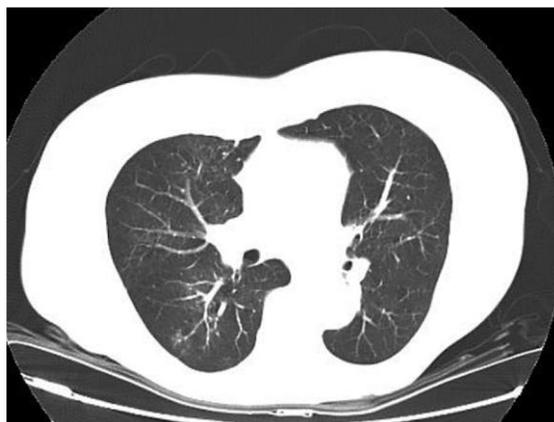


Figura 2.- Tomografía computarizada de tórax de una bronquiolitis. Obsérvese el patrón de árbol con brotes, imagen que representa estructuras ramificadas centrolobulillares que terminan en un minúsculo nódulo y que es un signo directo de bronquiolitis.¹⁸

La dilatación bronquiolar (bronquioloectasias) es un dato de aparición más tardía. Se aprecia como una estructura tubular o quística dentro del lobulillo pulmonar secundario.

Los signos indirectos de la afectación bronquiolar son varios. El atrapamiento aéreo y la imagen de atenuación en mosaico aparecen cuando predomina el estrechamiento bronquiolar debido a la fibrosis sobre la inflamación. El atrapamiento aéreo se traduce en la TACAR de tórax realizada en espiración en el denominado mosaico de ventilación. Se debe a una retención de aire distal a los bronquiólos parcialmente obstruidos, lo que da imágenes de tamaño variable de baja densidad, que alternan con zonas de densidad normal en la espiración forzada (figura 3).¹¹



Figura 3.- Tomografía computarizada torácica de alta resolución realizada en espiración en una bronquiolitis. Obsérvese el atrapamiento aéreo, el denominado mosaico de ventilación. Se produce una retención de aire distal a los bronquiolos parcialmente obstruidos, lo que origina imágenes de tamaño variable de baja densidad que alternan con zonas de densidad normal en la espiración forzada.¹⁸

El mosaico o damero de perfusión (atenuación en mosaico en las imágenes tomadas en inspiración) se refiere a zonas geográficas que presentan una disminución o un aumento de la atenuación pulmonar.

Las zonas de baja atenuación son áreas en las que cae la ventilación alveolar como consecuencia de lesiones obstructivas, con una vasoconstricción hipóxica secundaria. Las zonas con una alta atenuación se deben al exceso de flujo o desvío de la sangre hacia áreas sanas desde las afectadas.¹⁸

La Bronquiolitis folicular se caracteriza radiográficamente por opacidades nodulares o reticulonodulares sin formación de masas dominantes. La tomografía computarizada de alta resolución demuestra la localización centrolobulillar de las opacidades nodulares con líneas de ramificación, así como opacidades parcheadas en vidrio esmerilado.

La imagen predominante son los nódulos centrolobulillares, generalmente pequeños (unos 3 mm), aunque pueden ser de mayor diámetro.¹⁶

2.6 Anatomía Patológica

El término bronquiolitis se refiere a un amplio espectro morfológico de trastornos inflamatorios que aparecen en las pequeñas vías aéreas. El hallazgo de un determinado cuadro histopatológico de bronquiolitis es inespecífico desde un punto de vista etiológico, muchos síndromes clínicos que se presentan como bronquiolitis pueden tener características histopatológicas similares. Desde un punto de vista nosológico, un determinado diagnóstico patológico de bronquiolitis tampoco es significativo si no se acompaña de unos datos clínicos y radiológicos claros.

La bronquiolitis puede ser un hecho patológico primario, sin enfermedad en ninguna otra localización (bronquiolitis primaria) o acompañarse de cambios histopatológicos, además de en los bronquiolos, en los bronquios más proximales

o en los alvéolos pulmonares más distales, y constituir así un fenómeno secundario a otra enfermedad.²

Los bronquiólos son la extensión proximal del acino pulmonar o lobulillo pulmonar primario y se corresponden con la porción central del lobulillo pulmonar secundario. Por este motivo, las lesiones bronquiolares primarias son de distribución centrolobulillar y se sitúan fuera de los septos de tejido conectivo. Esta distribución centrolobulillar y parcheada en las muestras histológicas es útil para diferenciar las bronquiolitis de otras formas de enfermedad pulmonar difusa.

Los patrones microscópicos de las bronquiolitis pueden separarse en dos grupos: agudos y crónicos, que no son mutuamente excluyentes.¹⁹

La bronquiolitis Folicular desde el punto de vista microscópico, se observa con infiltrados densos linfoides o linfocitoplasmáticos alrededor de las vías respiratorias de pequeño calibre, además consta de folículos linfoides broncocéntricos prominentes, incluso confluentes, con centros germinales bien definidos que pueden rodear parcial o completamente a los bronquiólos sin acúmulos de células espumosas, como en la panbronquiolitis difusa. (Figura 4)

En los casos con una proliferación linfoide exuberante pueden comprimirse los bronquiólos, con la consiguiente neumonía lipoidea endógena resultante. En estas situaciones se observará la presencia de numerosos macrófagos cargados de lípidos rellenando los espacios aéreos cercanos.²⁰

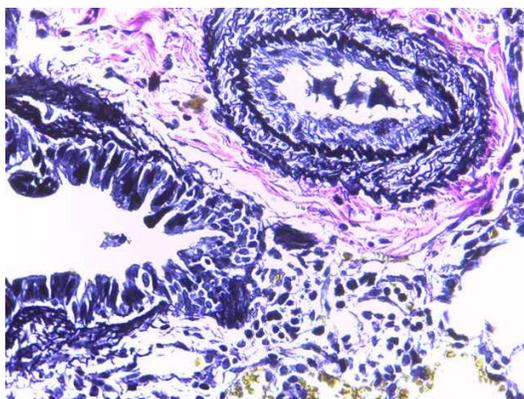


Figura 4.- Imagen histopatológica de una bronquiolitis folicular. Obsérvese la metaplasia epitelial en un bronquiólo rodeado por leucocitos organizados como un folículo linfoide. Por cortesía del doctor López Corella.

2.7 Diagnóstico Diferencial

La BF se solapa con la NIL y la hiperplasia nodular linfoide (HNL) del pulmón.

La HNL forma radiológicamente una lesión en masa, mientras que la BF y la NIL presentan un patrón más difuso de anomalías (*hiperplasia linfoide difusa*). Desde el punto de vista histológico, en la BF los infiltrados linfoides muestran localización

bronquiolar, mientras que la afectación intersticial es característica de la NIL. Casos infrecuentes de PBD pueden exhibir una hiperplasia linfoide notable con centros germinales, parecida a la BF, pero puede distinguirse por la presencia simultánea de colecciones de macrófagos espumosos intersticiales centrolobulillares y en los espacios aéreos.^{8, 21,22}

2.8 Pronóstico y Tratamiento

El pronóstico varía dependiendo de la etiología y de la gravedad y extensión de la lesión pulmonar. La sintomatología es variable, desde cuadros leves que se podrían manejar con tratamiento sintomático hasta cuadros severos - graves que requieran manejo con oxígeno suplementario, antibiótico, corticoides, broncodilatadores e incluso inmunomoduladores.²³

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La patología respiratoria que encaja con la definición de bronquiolitis tiene una presentación clínica amplia, y encaja en un gran gama de padecimientos que comparten fisiopatología y evolución, cuando está se vuelve tórpida, lenta, e incierta se constituye un reto para el Neumólogo Pediatra, con el objetivo de determina la etiología, definir adecuadamente el curso, pronóstico y tratamiento específico, así es como la Bronquiolitis Folicular a pesar de ser una entidad poco frecuente en pediatría, se convierte en una de los retos diagnósticos al enfrentarnos a pacientes con afección bronquiolar sin curso clínico adecuado . El inicio del cuadro clínico es inespecífico, con afección de vías aéreas superiores y posteriormente inferiores, puede ser altamente agresivo y desfavorable, sobre todo en estadios avanzados.

En México existen pocas publicaciones relacionadas a la incidencia, curso clínico, hallazgos radiológicos, histopatológicos, tratamiento y evolución de la Bronquiolitis Folicular.

En México y en el INP no existen datos concluyentes sobre esta patología, por lo que el propósito de este trabajo es conocer estos datos de los pacientes que han sido diagnosticados con esta identidad, tratando de responder la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las características clínicas, radiológicas, histopatológicas, evolución y tratamiento de la bronquiolitis folicular en niños tratados en el instituto nacional de pediatría en un periodo de 10 años (2008 - 20018)?

4. JUSTIFICACION.

Actualmente, no existen suficientes datos con relación a la población pediátrica mexicana sobre las características clínicas, radiológicas, histopatológicas, evolución y tratamiento de la bronquiolitis folicular, una identidad patológica que podría ser altamente agresiva, mortal e incidente, por lo que el propósito y

finalidad de este estudio es lograr caracterizar este problema de salud, identificando las características mencionadas de los pacientes con este diagnóstico en el INP, con el objetivo de tener una visión más clara del cuadro clínico, radiológico, diagnóstico, evolución y tratamiento de esta población y de esta manera a través de esta información se nos permita servir como una muestra representativa para la realización de diversos estudios institucionales, nacionales, prospectivos con el objetivo de mejorar la identificación, curso, y resultados del tratamiento.

5. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.

5.1 Objetivo General.

Describir las características clínicas, radiológicas, histopatológicas, evolución y tratamiento de la bronquiolitis folicular en niños tratados en el instituto nacional de pediatría en un periodo de 10 años (2008 – 20018).

5.2 Objetivos Específicos.

1. Describir las características clínicas de la Bronquiolitis Folicular en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008- 2018.
2. Describir las características radiológicas de la Bronquiolitis Folicular en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008-2018.
3. Describir las características Histopatológicas de la Bronquiolitis Folicular en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008-2018.
4. Describir la evolución y los resultados del tratamiento de la Bronquiolitis Folicular en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008- 2018.

6. MATERIAL Y METODOS.

6.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

6.2 Metodología.

A través de la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría se obtuvieron los registros de los expedientes clínicos clasificados como Bronquiolitis Folicular (CIE-10: J 21). Se revisaron todos los expedientes de los pacientes de ambos géneros con el diagnóstico confirmado de Bronquiolitis Folicular tratados en el servicio de Neumología y cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 2008 y 2018 (10 años).

De los expedientes clínicos seleccionados se obtuvieron los siguientes datos: edad al diagnóstico, género, características clínicas al diagnóstico, tiempo de evolución, características radiológicas - tomográficas, diagnóstico histopatológico, etiología, función respiratoria, esquema de tratamiento (antimicrobiano, esteroide, inmunomodulador, oxígeno, broncodilatadores), tiempo de seguimiento, complicaciones asociadas a la enfermedad, defunción.

Se conformó una base de datos en el programa Excel y se exportó al programa SPSS V.21.0 para la realización del análisis descriptivo de las variables del estudio.

6.3 Criterios de Selección.

- Criterios de Inclusión.

Los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con:

- Diagnóstico histopatológico confirmado de Bronquiolitis folicular.
- Edad menor de 18 años.
- Ambos géneros.
- Tratados en el Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

- Criterios de exclusión.

- Expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos del estudio.
- Pacientes que no cumplen con diagnóstico histopatológico.

6.4 Descripción de las Variables.

Variable	definición	categoría	Escala
Género	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento de diagnosticar la enfermedad	Cuantitativa continua	1. Meses
Manifestaciones clínicas al diagnóstico	Cuadro clínico presentado por el paciente al diagnóstico de Bronquiolitis Folicular	Cualitativa nominal	1. Taquipnea/polipnea 2. desaturación 3. Tiraje IC 4. Fiebre 5. Retracción

			supraesternal 6. Tos 7. Sibilancias 8. Otra: especificar
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde inicio de la clínica al diagnóstico	Cuantitativa continua	1. Meses
Manifestaciones radiográficas al diagnóstico	Características radiológicas de Radiografía al momento del abordaje diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Sobredistensión /Atrapamiento aéreo 2. Afección intersticial 3. Otro: especificar
Manifestaciones tomográficas al diagnóstico	Características radiológicas de TACAR al momento del abordaje diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Mosaico 2. Bronquioloectasias 3. Afección intersticial 4. Patrón de árbol con brotes (inflamación bronquiolar). 5. Otro: especificar
Biopsia	Toma de muestra diagnóstica previa a tratamiento	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Diagnóstico Histológico	Diagnóstico histológico realizado por patología	Cualitativa nominal	1. Bronquiolitis folicular 2. Otro
Etiología	Diagnóstico etiológico causante de bronquiolitis folicular	Cualitativa nominal	1. Infeccioso 2. Enfermedad Autoinmune 3. EICH 4. Otros: especificar
Esquema de tratamiento	Combinación de fármacos utilizados para el tratamiento de bronquiolitis folicular	Cualitativa nominal	1. Oxígeno 2. Esteroide 3. B2 agonista /anticolinérgico 4. Antibiótico 5. Inmunomodulador 6. Esteroide sistémico 7. Otro: Especificar
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta	Cuantitativa continua	1. Meses
Complicaciones	Complicaciones secundarias a evolución	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Fecha de última consulta	Fecha de última consulta de control en la especialidad de oncología del INP.	Cuantitativa	1. Fecha de última consulta
Fecha de Muerte	Fecha establecida como el día de defunción	Cuantitativa Continua	1. Fecha de defunción

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico y de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica se revisaron todos los casos con diagnóstico de Bronquiolitis folicular del INP en el periodo comprendido entre 2010 y 2018 (10 años).

8. ANALISIS ESTADISTICO.

Se conformó una base de datos en el programa Excel, mismo que se exportó al paquete SPSS V.21 en el cual se realizó el análisis de las variables del estudio, las variables continuas se presentan en medidas de tendencia central y de dispersión y las variables categóricas en proporciones.

9. ASPECTOS ÉTICOS.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasificó en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

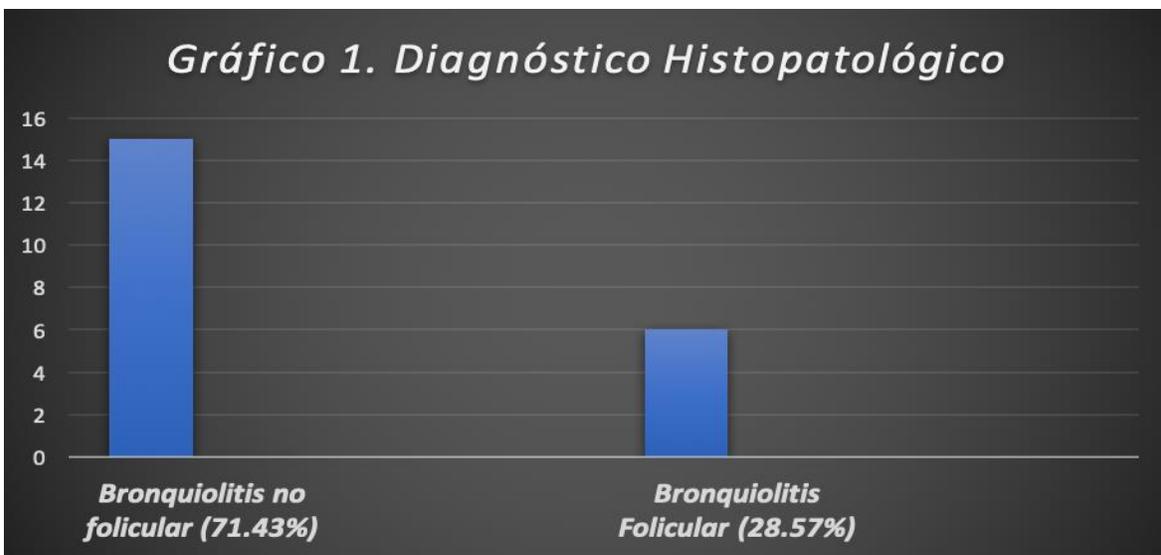
10. FACTIBILIDAD.

Se contó con los recursos materiales, el acceso a los documentos necesarios, recursos humanos y tiempo para llevar a cabo este proyecto.

11. RESULTADOS.

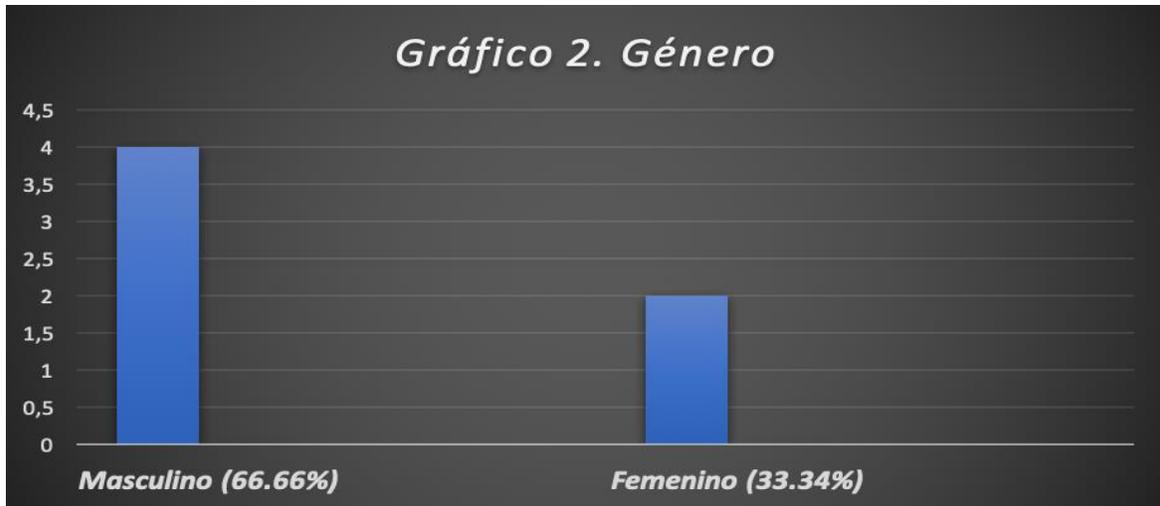
De los expedientes revisados correspondientes a pacientes con diagnóstico histopatológico de Bronquiolitis, se encontraron 21 pacientes, de los cuales se determinó que los correspondientes al diagnóstico histopatológico de Bronquiolitis Folicular en el periodo determinado por 10 años, fueron 6 pacientes (28.57%). (Tabla 1) (Gráfico 1).

Tabla 1. Diagnóstico Histopatológico		
Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Bronquiolitis no folicular	15	71.43%
Bronquiolitis Folicular	6	28.57%
Total	21	100%



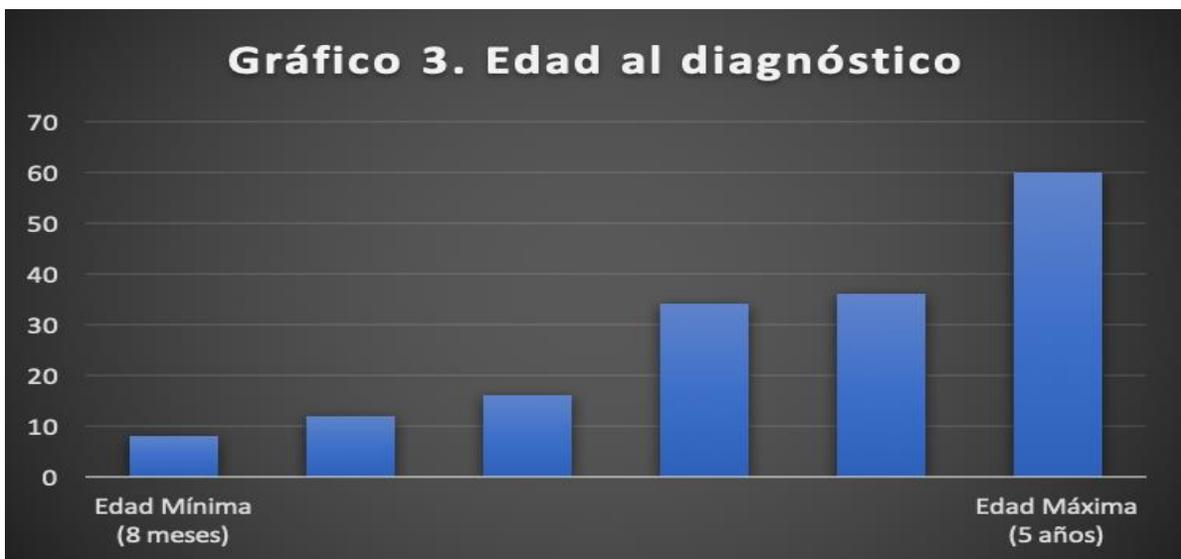
De la población analizada, el 66,66% corresponden al género masculino y el 33.34% al femenino. (Tabla 2) (Gráfico 2).

Tabla 2. Género del paciente con Bronquiolitis Folicular		
Género	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	4	66.66%
Femenino	2	33.34%
Total	6	100%



La edad media al diagnóstico calculada desde la fecha de nacimiento al momento de la biopsia de esta población fue de 2.3 años, con una edad mínima de 8 meses y máxima de 5 años, no se determinó una edad predominante al diagnóstico. (Tabla 3) (Gráfico 3).

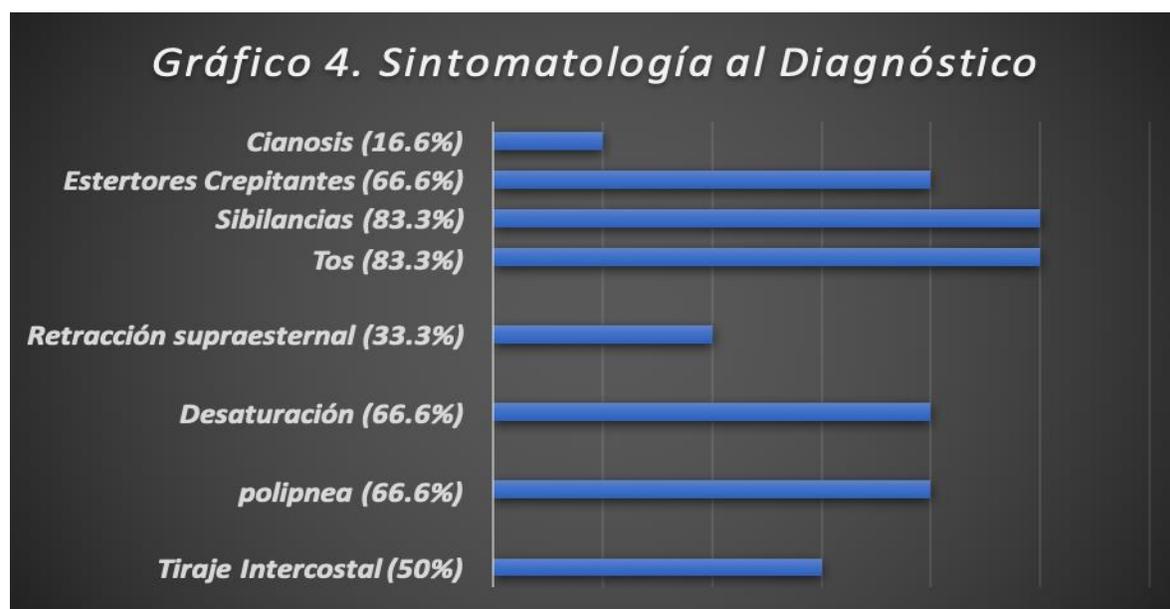
Tabla 3. Edad al diagnóstico	
Media	2.3 años
Edad Máxima	5 años
Edad Mínima	8 meses



La forma de presentación del cuadro clínico en estos pacientes de acuerdo a la sintomatología predominante fue tos y sibilancias en el 83.3%; polipnea, estertores crepitantes y desaturación se presentó en el 66.6%. El resto de la sintomatología

aislada corresponde a tirje intercostal en el 50% de los pacientes, Retracción supraesternal en el 33.3% y Cianosis en el 16.6% de esta población estudiada. (Tabla 4) (Gráfico 4).

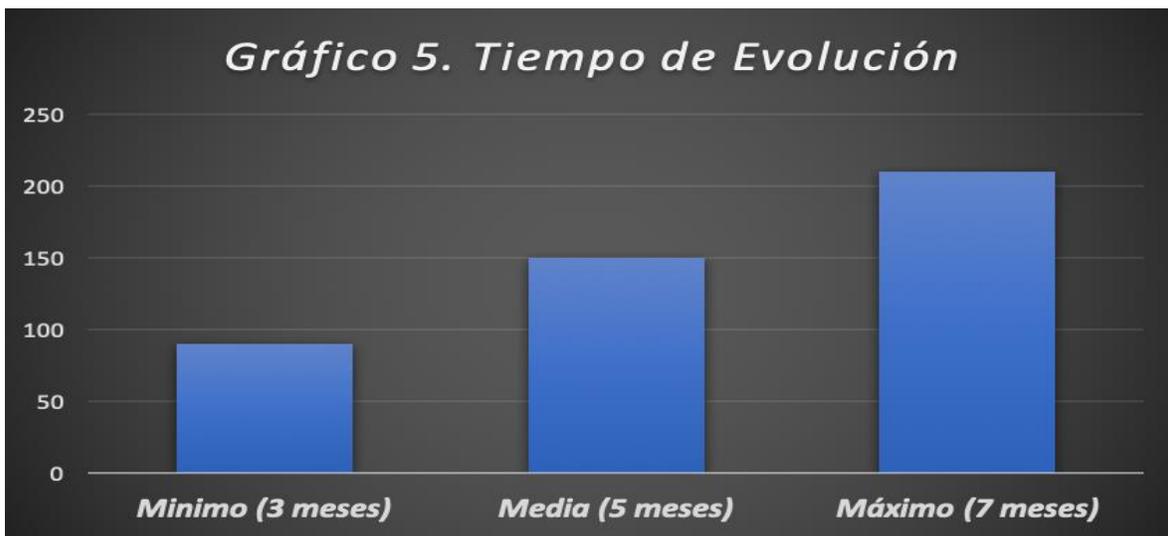
Tabla 4. Sintomatología al Diagnóstico		
Sintomatología	Frecuencia	Porcentaje
Sibilancias	5	83.3%
Tos	5	83.3%
Desaturación	4	66.6%
Polipnea	4	66.6%
Estertores Crepitantes	4	66.6%
Tiraje Intercostal	3	50%
Retracción supraesternal	2	33.3%
Cianosis	1	16.6%



El tiempo de evolución del cuadro clínico desde el inicio de la sintomatología a la fecha de consulta en el departamento de neumología en el Instituto Nacional de

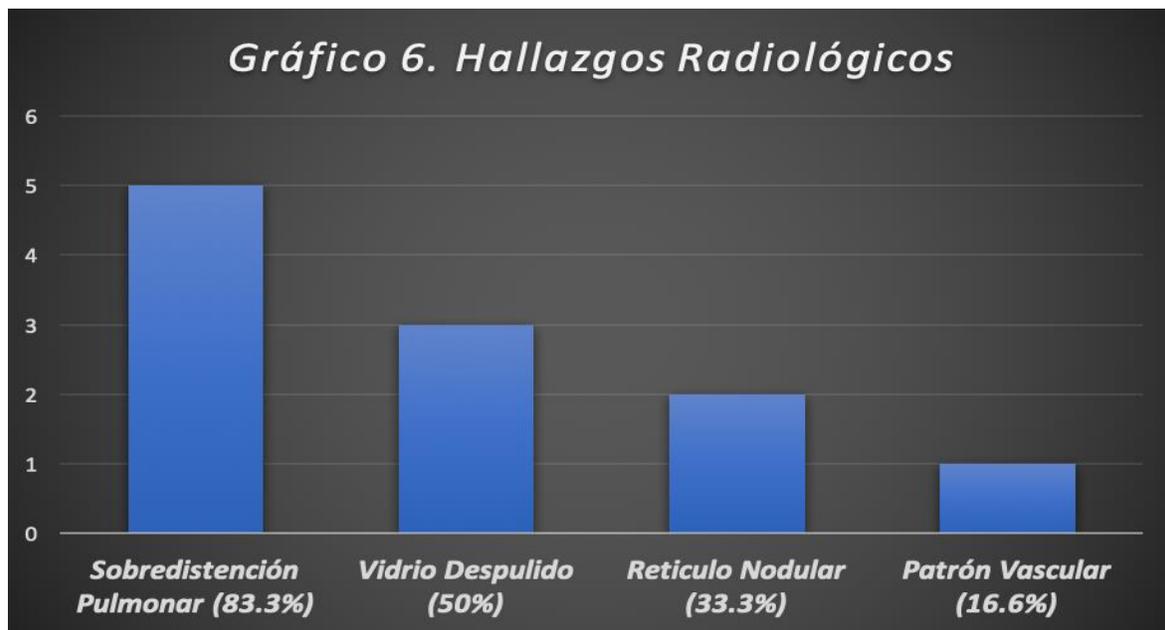
Pediatría en esta población analizada tuvo como media 150 días, siendo el tiempo mínimo 90 días y el máximo 210 días. (Tabla 5) (Gráfico 5).

Tabla 5. Tiempo de Evolución	
Media	150 días
Mínimo	90 días
Máximo	210 días



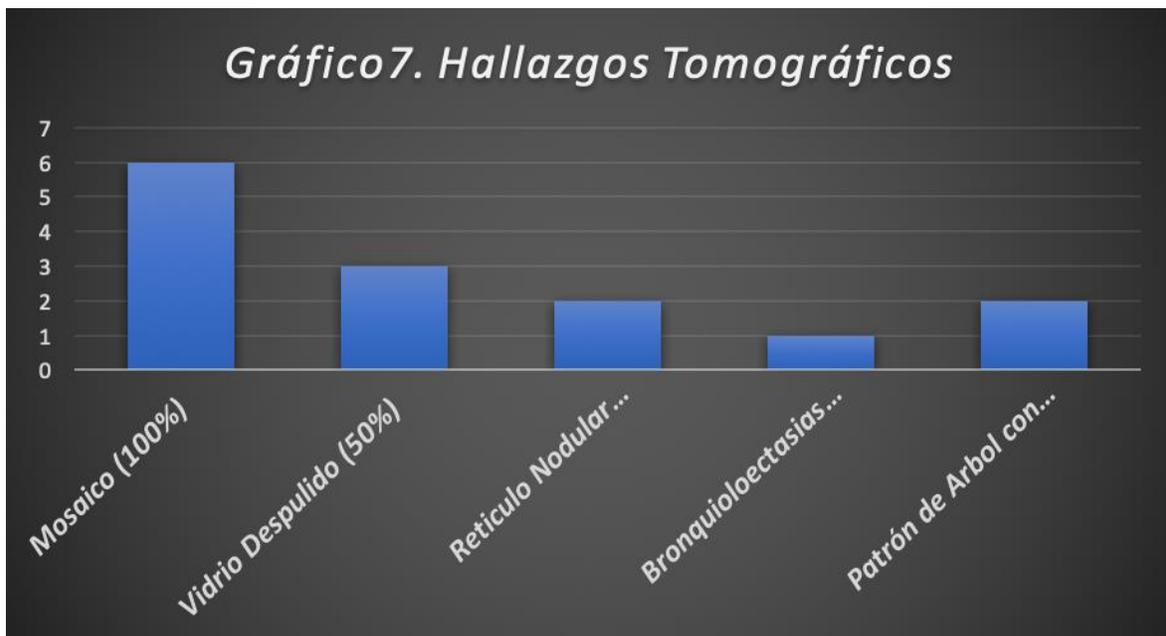
Los hallazgos radiográficos encontrados en estos pacientes de acuerdo a la descripción de la radiografía AP de tórax fue que el 83.3% de los pacientes tenían datos radiológicos de sobredistensión pulmonar – atrapamiento aéreo, de igual forma este mismo porcentaje correspondía a los pacientes que presentaron datos radiológicos sugerentes de afección intersticial (83.3%), de los cuales un 50% correspondió a un Patrón en Vidrio Despulido y el 33.3% a un Patrón Retículo Nodular, finalmente solo el 16.6% correspondió a un incremento del patrón vascular. (Tabla 6) (Gráfico 6).

Tabla 6. Hallazgos Radiológicos			
Radiología	Frecuencia	Porcentaje	
Sobredistención Pulmonar/ Atrapamiento Aéreo	5	83.3%	
Sugerente de Afección Intersticial	Vidrio Despulido	3	50%
	Retículo Nodular	2	33.3%
Patrón Vascular	1	16.6%	



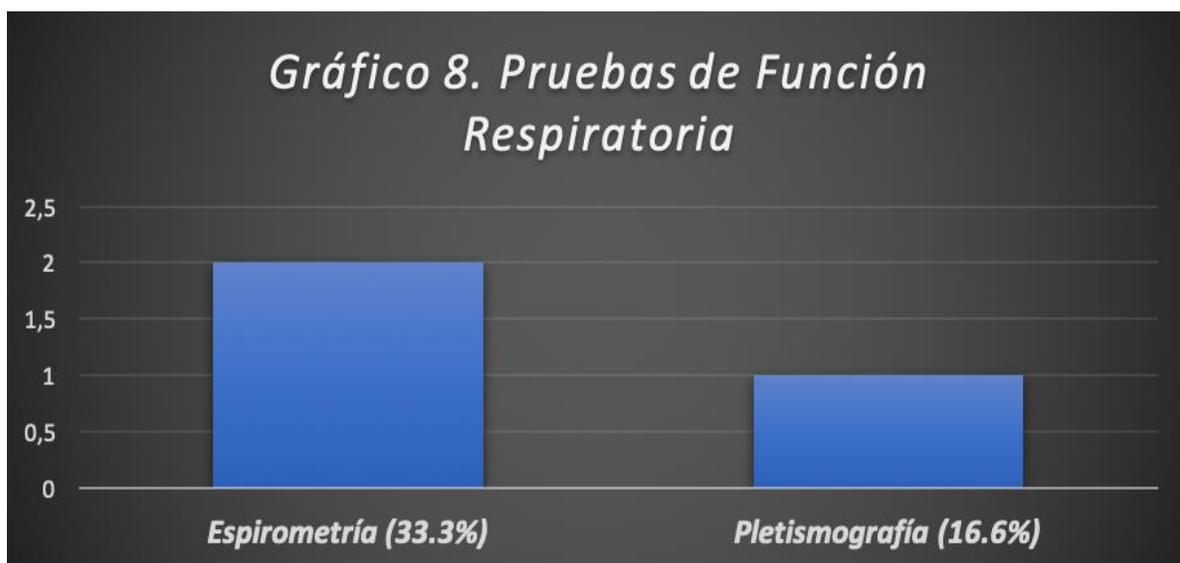
En relación a las descripciones tomográficas encontradas en estos pacientes de acuerdo a la Tomografía de Alta resolución de Tórax en Inspiración y Espiración fueron: el 100% de población estudiada tuvo patrón en Mosaico; Se evidenció afección intersticial en el 83.3%, de los cuales un 50% correspondió a Vidrio Despulido y el 33.3% a Retículo Nodular; el 33.3% presentó Patrón de árbol con brotes y finalmente El 16.6% presentó Bronquioloectasias. (Tabla 7) (Gráfico 7).

Tabla 7. Hallazgos Tomográficos			
TACAR		Frecuencia	Porcentaje
Mosaico		6	100%
Afección Intersticial	Vidrio Despulido	3	50%
	Retículo Nodular	2	33.3%
Bronquioloectasias		1	16.6%
Patrón de árbol con brotes (inflamación bronquiolar)		2	33.3%



La valoración funcional reflejada con las Pruebas de Función respiratoria se realizaron de la siguiente manera: En el 33.3% de los pacientes se hizo Espirometría Basal con la que se determinó Espirometría con Obstrucción leve (FEV1 73%) en el 16.6%, Espirometría sugerente de Restricción (FVC 59%) en el 16.6%; además se obtuvo Pletismografía Corporal en el 16.6% de la población analizada, que determinó atrapamiento aéreo moderado (RV/TLC 163%). (Tabla 8) (Gráfico 8).

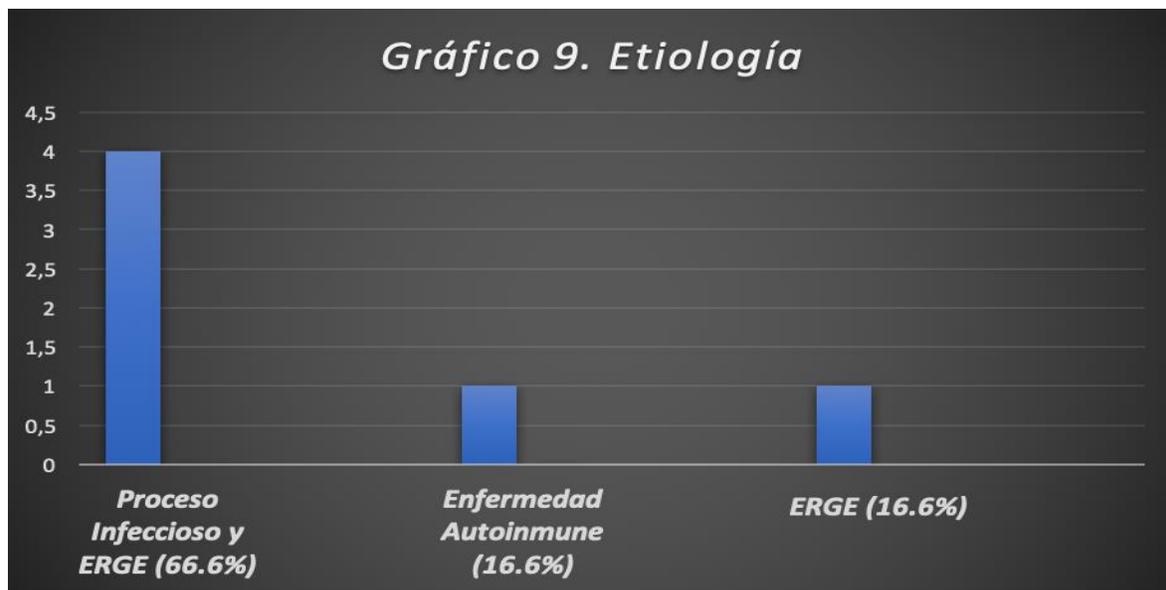
Tabla 8. Pruebas de Función Respiratoria		
PFR	Frecuencia	Porcentaje
Espirometría Basal	Obstrucción Leve (1)	33.3%
	Sugerente de Restricción (1)	
Pletismografía Corporal	1	16.6%



Del total de pacientes analizados se observó que el 66.6% tiene como etiología un proceso infeccioso previo, asociado además a secuelas de ERGE, en un 16.6% se determinó como etiología una entidad inmunológica (Sd. Hiper IGA) y en el mismo porcentaje se encontró como etiología única la enfermedad por reflujo gastroesofágico. (Tabla 9) (Gráfico 9).

Tabla 9. Etiología		
	Frecuencia	Porcentaje
Proceso Infeccioso y ERGE	4	66.6%
Enfermedad Autoinmune	1	16.6%

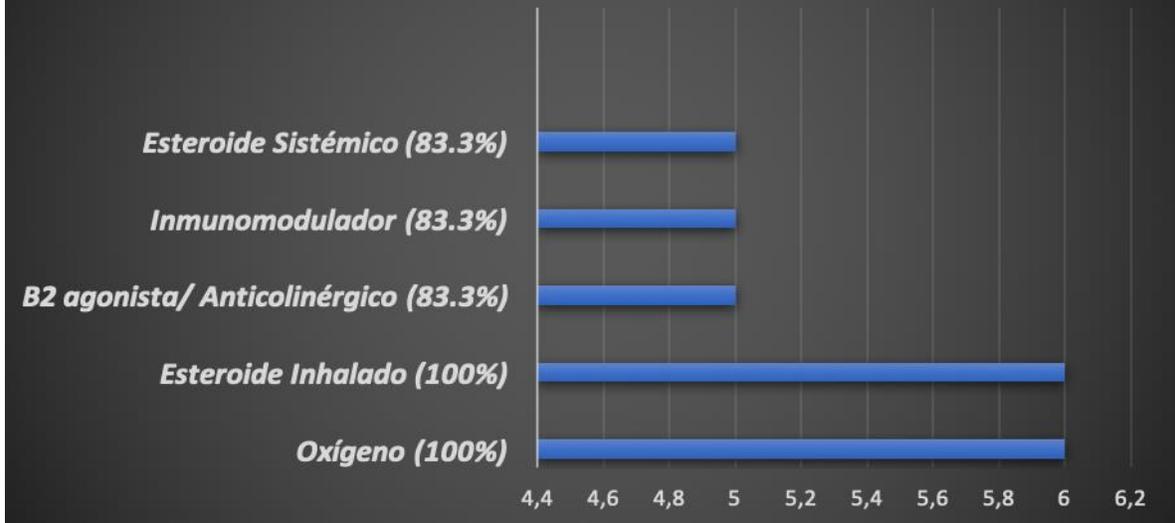
ERGE	1	16.6%
Total	6	100



En la población analizada se observó que el 100% recibió tratamiento con oxígeno y esteroide inhalado, mientras que el 83.3% de los pacientes estudiados además de oxígeno y esteroide recibieron B2 agonista/anticolinérgico, esteroide sistémico e inmunomodulador (Metrotexate 33.3%, Hidroxicloroquina 33.3%, Micofenolato 33.3% y Ciclosporina 16.6%). (Tabla 10) (Gráfico 10).

	Frecuencia	Porcentaje
Oxígeno	6	100%
Esteroides Inhalados	6	100%
B2 agonista/anticolinérgico	5	83.3%
Inmunomodulador	5	83.3%
Esteroides sistémicos	5	83.3%

Gráfico 10. Tratamiento



En cuanto a complicaciones o comorbilidades identificadas en esta población, encontramos que el 66.6% de los pacientes desarrollaron HAP a consecuencia de el padecimiento respiratorio, mientras que no se identifico esta u otra patología en el 33.3% de los pacientes estudiados. (Tabla 11) (Gráfico 11). En relación a la mortalidad asociada a esta identidad encontramos que el 100% está vivo, en seguimiento por Consulta externa. (Tabla 12) (Gráfico 12).

	Frecuencia	Porcentaje
HAP	4	66.6%
Ninguna	2	33.3%
Total	6	100%

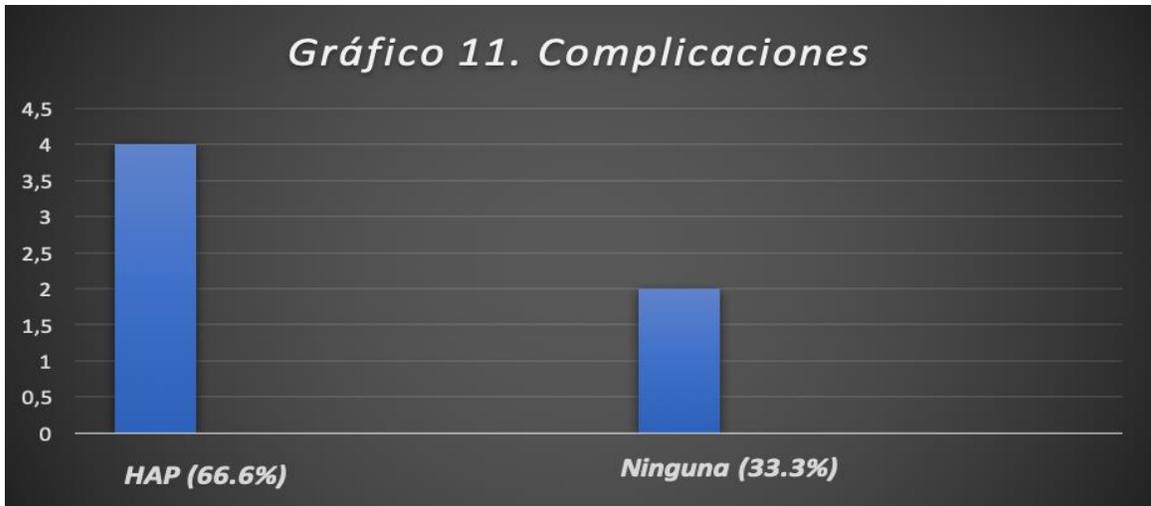


Tabla 12. Mortalidad

	Frecuencia	Porcentaje
Vivos	6	100%
Muertos	0	0%
Total	6	100%



12. DISCUSIÓN.

Se realizó una revisión de pacientes con diagnóstico de Bronquiolitis Folicular en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años (2008-2018), encontrando 21 casos positivos por histopatología de Bronquiolitis de diferente clasificación según Myers y Colby, de los cuales el 28.57% corresponden a Bronquiolitis Folicular, se encontró una leve predisposición para el sexo masculino con 66.66% respecto al sexo femenino con 33.34%.

La edad media al diagnóstico de esta población fue de 2.3 años, con una edad mínima de 8 meses y máxima de 5 años, sin establecer una edad predominante al diagnóstico, esta información coincide con la información reportada en la literatura, la cual señala que tiene una mayor incidencia en la edad preescolar y escolar.

La forma de presentación del cuadro clínico en estos pacientes de acuerdo a la sintomatología predominante fue tos y sibilancias (83.3%). El 66.6% se presentó con Desaturación, asociado a polipnea y estertores crepitantes. El resto de los casos se presentaron con datos clínicos de dificultad respiratoria como tiraje intercostal, retracción supraesternal e incluso con cianosis. Estos resultados coinciden con la literatura reportada en la que se identifica claramente a los síntomas obstructivos como sintomatología principal de presentación en esta patología.

El tiempo de evolución del cuadro clínico desde el inicio de la sintomatología a la fecha de consulta en el INP en esta población analizada tuvo como promedio 150 días, siendo el tiempo mínimo 90 días y el máximo 210 días.

Los hallazgos radiológicos encontrados en este estudio, determinaron que el 83.3% de los pacientes tenían datos radiológicos de sobredistensión pulmonar – atrapamiento aéreo, de igual forma este mismo porcentaje correspondía a los pacientes que presentaron datos radiológicos y tomográficos sugerentes de afección intersticial (83.3%), de los cuales un 60% correspondió a un Patrón en Vidrio Despulido y el 40% a un Patrón Retículo Nodular. Finalmente, solo el 16.6% correspondió a un incremento del patrón vascular. En relación a las descripciones encontradas en Tomografía de Alta resolución de Tórax en Inspiración y Espiración el 100% tuvo patrón en Mosaico, el 33.3% presentó Patrón de árbol con brotes que habla de inflamación bronquiolar y finalmente el 16.6% presentó Bronquioloectasias.

Otro aspecto fundamental en esta afección es la valoración funcional reflejada con las Pruebas de Función respiratoria, se realizó Espirometría Basal en el 33.3% de los pacientes, identificando Obstrucción leve (FEV1 73%) en el 16.6% y sugerencia de Restricción (FVC 59%) en igual porcentaje, además se realizó Pletismografía Corporal en el 16.6% de la población analizada, que determinó atrapamiento aéreo moderado (RV/TLC 163%), pudiendo inferir que por las edades de presentación de la enfermedad aun no se pueden considerar a todos los pacientes en edad idónea para realizar PFR.

En este análisis presentado se observó que el 66.6% tiene como etiología de la bronquiolitis folicular a un proceso infeccioso previo, asociado además a secuelas de ERGE; en un 16.6% se determinó como etiología una entidad inmunológica

(Sd. Hiper IGA) y en el mismo porcentaje se encontró como etiología única la enfermedad por reflujo gastroesofágico, además el tratamiento dirigido a estos pacientes fue con oxígeno y esteroide inhalado en el 100%, mientras que el 83.3% de los pacientes además recibieron B2 agonista/anticolinérgico, esteroide sistémico e inmunomodulador por la fisiopatología que involucra esta entidad en relación a la modulación de la respuesta inflamatoria de la vía aérea periférica (Metrotexate 33.3%, Hidroxicloroquina 33.3%, Micofenolato 33.3% y Ciclosporina 16.6%).

En cuanto a complicaciones o comorbilidades identificadas en esta población, encontramos que el 66.6% de los pacientes desarrollaron HAP, sin embargo, no existe mortalidad asociada hasta la fecha.

13. CONCLUSIÓN.

La enfermedad bronquiolar corresponde a un proceso inespecífico, inflamatorio o fibrótico, de múltiples orígenes, se manifiesta por sintomatología respiratoria inespecífica y compromiso funcional variable, que difieren en su evolución, gravedad y pronóstico, además es una entidad patológica no muy común en pediatría, por lo cual no existe información suficiente en relación a esta afección. En nuestra revisión pudimos destacar que las características clínicas, radiológicas, histopatológicas, evolución y tratamiento presentados en estos pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, son similares a lo referido internacionalmente. Se corroboró que el motivo de consulta para llegar al diagnóstico en la mayoría de los pacientes fue tos, sibilancias y datos de dificultad respiratoria, siendo esto de gran relevancia al momento de integrarlo en la práctica clínica, ya que como neumólogos pediatras podemos realizar una intervención directa al identificar esta sintomatología y el contexto para promover el diagnóstico temprano, adecuado, mediante una búsqueda intencionada de la sintomatología asociada, además de poner mayor interés en la búsqueda intencionada de esta patología en pacientes que encajen en este contexto clínico de afección secuelar. Un diagnóstico temprano puede revertir el pronóstico y evolución fatal de una enfermedad avanzada diagnosticada en forma tardía y así podrá permitir establecer un tratamiento dirigido óptimo, adecuado para disminuir las secuelas a largo plazo y garantizar una buena calidad de vida.

14. BIBLIOGRAFIA.

1. Kreiss K. Occupational causes of constrictive bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:167-72.
2. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:41-7.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
4. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-92.
5. Costabel U, du Bois E. Diffuse parenchymal lung disease. *Prog Respir Res* 2007; 36: 292–306.
6. Jessica S., García León F., Rivera Rosales R., Siegert A., Jaramillo C., Karam Benchara J., Jamaica Balderas L. Bronquiolitis folicular linfoidea posterior a infección por adenovirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71(1):47-50
7. Dias Â, Jardim J, Nunes T, Souto Moura C, Vaz L. Follicular bronchiolitis: a rare cause of persistent atelectasis in children. *Respir Med Case Rep.* 2013; 10:7-9.
8. Tashtoush B, Okafor NC, Ramierz JF, Smolley L. Follicular bronchiolitis: a literature review. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:1-5.
9. Lynch J, Weigt S, der Hovanessian A, Fishbein M, Gutiérrez A, Belperio J. Obliterative (constrictive) bronchiolitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:509-32.
10. Devakonda A, Raouf S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar disorders: A clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest* 2010; 137: 938-51.
11. Franquet T. Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña: asma y EPOC. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(Supl 2):20-6. Garibaldi B, Illei P, Danoff S. Bronchiolitis. *Inmunol Allergy Clin N Am* 2012; 32:601-19.
12. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 145-51.
13. Beasley MB. Smoking-related small airway disease—A review and update. *Adv Anat Pathol* 2010; 17:270-6.
14. American Thoracic Society. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1277-92.

15. Su SC, Chang AB. Improving the management of children with bronchiolitis: the updated American Academy of Pediatrics clinical practice guideline. *Chest* 2014; 146:1428-30.
16. Guinee DG. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(5):691-701.
17. Presas FM. Bronquiolitis. En: *Medicina Respiratoria*. 2^a ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica; 2005. p. 981-97.
18. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, et al. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212: 637-642.
19. Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol* 2013; 66:896-903.
20. Myers JL, Veal Jr CF, Shin MS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:880-4.
21. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1993; 104:1183-6.
22. Churg A, Muller NL. *Atlas of Interstitial Lung Disease Pathology: Pathology with High Resolution CT Correlations*. Philadelphia: Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
23. Burgel P-R, Bergeron A, deBlic J, et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev* 2013; 22(128):131-47.

15. ANEXOS

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Número de registro (expediente clínico):

Ciudad de procedencia

Género:

1. Masculino 2. Femenino

Edad al diagnóstico:

1. Meses

Manifestaciones clínicas al diagnóstico:

1. Taquipnea/polipnea
2. Desaturación
3. Tiraje IC
4. Fiebre
5. Retracción supraesternal
6. Tos
7. Sibilancias
8. otros: especificar

Tiempo de evolución:

1. Meses

Manifestaciones Radiográficas al diagnóstico:

1. Sobredistención/ Atrapamiento aéreo
2. Afección intersticial
3. Otros: especificar

Manifestaciones Tomográficas al diagnóstico:

1. Mosaico
2. Bronquioloectasias
3. Afección intersticial
4. Patrón de árbol con brotes (inflamación bronquiolar)
5. Otros: especificar

Biopsia Preoperatoria

1. Si
2. No

Diagnóstico Histológico

1. Bronquiolitis folicular
2. Otro

Etiología

1. Infecciosa
2. Enfermedad Autoinmune
3. EICH
4. Otra: especificar

Esquema de tratamiento:

1. Oxígeno
2. Esteroide Inhalado
3. B2 agonista/anticolinérgico
4. Antibiótico
5. Inmunomodulador
6. Esteroide Sistémico
7. Otro: Especificar

Tiempo total de seguimiento

1. Meses

Complicaciones

1. Si
2. No

Fecha de última consulta:

1. Fecha de última consulta

Fecha de Muerte:

1. Fecha de defunción
2. No

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades 2018 - 2019	Julio 2018	Agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019
Búsqueda bibliográfica	X	X									
Marco teórico Antecedentes			X								
Marco teórico Planteamiento del Problema			X	X							
Marco teórico Justificación y Objetivos				X	X						
Material y métodos Análisis estadístico						X					
Entrega de protocolo								X			
Procesamiento de la información									X		
Análisis de la Información										X	
Presentación de la tesis											X