



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"**

**"HALLAZGOS DE BRONCOSCOPIA Y LAVADO BRONCOALVEOLAR EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INMUNOCOMPROMISO"**

**TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER TÍTULO DE
"NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA"**

**PRESENTA:
DRA. DENNIS SÁNCHEZ DURÁN**

**TUTORES DE TESIS
DRA. BRENDA AGUILAR VIVEROS
DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ
DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Viernes, 22 de noviembre de 2019

M.E. Brenda Aguilar Viveros

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "HALLAZGOS DE BRONCOSCOPÍA Y LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INMUNOCOMPROMISO" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3603-083

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"**

DRA. LAURA PATRICIA THOMÉ ORTIZ
Profesor titular del curso de Neumología Pediátrica
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Presidente del jurado

DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ
División de Investigación en Salud
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Secretaria del jurado

DR. JUAN CARLOS MARÍN SANTANA
Médico adscrito al departamento de Neumología Pediátrica
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Vocal del jurado

AGRADECIMIENTOS

A Dios por regalarme un día más de vida y la oportunidad de aprender.

A mi madre y seres queridos que siempre me acompañan en esencia.

A mis tíos, primos y hermano por apoyarme en todo momento.

A mis maestros que me enseñaron lo bella e interesante que es la Neumología
Pediátrica.

Y en especial a todos los pequeños pacientes que día a día comparten con
nosotros sus vivencias y son ejemplo de lucha y alegría ante la adversidad.

Pneuma, como la esencia de la vida. Proviene de *anemos*; viento, soplo o alma.

AUTORES

DRA. DENNIS SÁNCHEZ DURÁN¹, DRA. BRENDA AGUILAR VIVEROS², DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ ³, DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES ⁴

1. Pediatra. Residente de Neumología Pediátrica. Departamento de Neumología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo: dennisduran89@gmail.com. Teléfono celular: 55 1807 2224

2. Neumólogo pediatra. Médico Adscrito al departamento de Neumología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo: aguilarv2@hotmail.com. Teléfono celular: 228 105 7774

3.- Cardiólogo Pediatra. Médico Adscrito al Hospital de Cardiología. UMAE. CMN Siglo XXI Correo: horaciomarquez84@hotmail.com. Teléfono celular: 55 3754 1562

4. Patólogo. Jefa del servició de Anatomía patológica. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo: georginasiordia@hotmail.com.

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	7
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
MATERIAL Y MÉTODOS	29
DISEÑO DEL ESTUDIO	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	30
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	31
TAMAÑO DE LA MUESTRA	33
MUESTREO	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
FACTIBILIDAD.....	33
ASPECTOS ÉTICOS	34
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	55

ABREVIATURAS , SIGLAS Y ACRÓNIMOS

IgA	Inmunoglobulina A
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
LBA	Lavado Broncoalveolar
PCR	Proteína C reactiva
INR	Índice Internacional Normalizado
ERS	Sociedad Europea Respiratoria
CMV	Citomegalovirus
ADN	Ácido desoxirribonucleico
VHS	Virus herpes simple
PaO2	Presión arterial de oxígeno
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

RESUMEN

Título. HALLAZGOS DE BRONCOSCOPIA Y LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INMUNOCOMPROMISO

Antecedentes. Actualmente los pacientes pediátricos reciben agentes inmunosupresores debido a trasplantes de órganos, cáncer o enfermedades sistémicas, además del gran número de pacientes con VIH-SIDA y otro porcentaje representado por los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias (1) todo esto incrementa el riesgo de presentar infecciones pulmonares (2). Existen factores predisponentes responsables del tipo de agentes infecciosos como: tipo de inmunocompromiso, tratamiento impartido y aspecto epidemiológico (4). El resultado óptimo en estos pacientes depende de identificar la causa de la infección pulmonar e instituir el tratamiento específico tan pronto como sea posible (5). La realización de broncoscopia es indispensable para la evaluación estructural y funcional de las vías aéreas superiores e inferiores (20), y permite la inspección directa del tejido pulmonar bronquial y parenquimatoso pudiendo identificar efectos citotóxicos pulmonares, infiltraciones malignas o vasculitis, realización de estudios citológicos; además de su uso en la identificación de diferentes agentes infecciosos, permitiendo el cultivo de las secreciones bronquiales (8.17). El lavado broncoalveolar (LBA) es una técnica esencial para identificar anomalías microbiológicas o celulares de la vía aérea que pueden establecer un diagnóstico y guiar las terapias apropiadas, teniendo un rendimiento diagnóstico variable.

Objetivo. Conocer los hallazgos de la broncoscopia y resultados de LBA en los pacientes pediátricos con inmunocompromiso con complicaciones respiratorias de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr Silvestre Frenk Freund.

Material y Métodos. Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, y observacional realizado en el servicio de Neumología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr Silvestre Frenk Freud”. Se incluyeron los pacientes con estado de inmunosupresión que cursaron con complicaciones respiratorias y como parte de su protocolo ameritaron realización de broncoscopia con LBA, con el fin de contribuir al diagnóstico y tratamiento. En este sentido el estudio inicio al revisar manera retrospectiva los reportes de broncoscopia resguardados en el servicio en un periodo de cuatro años, comprendido del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018; que cumplieron los criterios de selección asentados en la hoja de recolección de datos. Para cada uno de estos pacientes se revisó el registro de laboratorio clínico (Intralab) y se identificó el resultado de aislamiento microbiológico del lavado broncoalveolar. Posteriormente se recabó el reporte citológico, y si existió o no una intervención tras conocer el reporte de la broncoscopia, resultado cultivo y/o citología. Toda la información obtenida se registró en una base de datos de excel.

Para contestar la pregunta de investigación se realizó estadística descriptiva, utilizando frecuencias y porcentajes en las variables cualitativas, en cuanto a las variables cuantitativas debido a que la distribución fue no paramétrica se utilizó medianas y rangos intercuartiles. Se calculó una tasa de aislamientos; calculada colocando en el numerador número de sujetos con aislamiento de LBA positivo y en el denominador el número total de estudios, así como una tasa de modificación terapéutica; calculada colocando en el numerador número de sujetos con la modificación realizada tras la realización de la broncoscopia o resultado de LBA y en el denominador el número total de estudios.

El análisis se llevó cabo con el paquete estadístico SPSS versión 24.0 (IBM).

Resultados: Se obtuvieron 140 pacientes con diagnósticos que involucraban inmunocompromiso y realización de broncoscopia, de estos se eliminó un paciente ya que no fue posible encontrar resultados de cultivo de lavado broncoalveolar en el sistema Intralab, teniendo un total de 139 pacientes de los cuales 53% correspondían al sexo masculino y 47% correspondían al sexo femenino, con una media de edad de 7.6 años (rango de edad de 2 meses a 16 años). La etiología del inmunocompromiso se clasificó en 6 grupos: neoplasias 66.2%, inmunodeficiencias primarias 10%, enfermedades reumatológicas 9%, VIH con 9%, postrasplante 1.48% y otras causas 3.59%. Los diagnósticos broncoscopicos se clasificaron en 16 grupos, siendo el más frecuente la hipersecreción bronquial con 36.7%, bronquitis leve 19.9%, supuración broncopulmonar 5,3% y traqueobronquitis leve 4.9%. Para los diagnósticos histopatológicos, de los 139 pacientes en el 10% no se logró encontrar el reporte histopatológico, el resto con los siguientes diagnósticos histopatológicos inflamación aguda 28.78%, inflamación crónica 36.69%, sin patología 8.63%, exudado neutrofilico 7.19%, metaplasia 4.32%, hemosiderófagos 2.16%, inflamación linfoplasmocitaria 0.72%, aspergilosis 0.72% y candidiasis 0.72%. Se recabaron todos los resultados de cultivo de LBA encontrándose que 84 de los 139 pacientes tuvieron un aislamiento positivo para algún microorganismo; con una tasa del 60.4%. El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *Streptococcus Viridans* con un 30.8%, seguido de *Candida Albicans* con 20% y *Pseudomonas Aeruginosa* con 7.7%. Se encontró una tasa de modificación terapéutica de 86%, con las siguientes acciones registradas: establecimiento de la duración del tratamiento 47.9%, inicio de antifúngico 11.6%, cambio de antibiótico 6.6%, suspensión de antibiótico 5.8%, inicio de antibiótico 5.8%, suspensión de antifímico 0.8% y continuación de abordaje diagnóstico en 0.8%.

Conclusiones. Se cumplieron el objetivo principal y los objetivos específicos, consideramos que la broncoscopia permite tomar decisiones para mejorar la atención e instaurar un tratamiento adecuado en los pacientes con inmunocompromiso y afección respiratoria de probable etiología infecciosa.

ANTECEDENTES

1.1 ANOMALÍAS INMUNOLÓGICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON INMUNOCOMPROMISO.

Actualmente los pacientes pediátricos reciben agentes inmunosupresores debido a múltiples situaciones como: trasplantes de órganos, cáncer o enfermedades sistémicas, además del gran número de pacientes con VIH-SIDA y otro porcentaje representado por los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias (1) lo que incrementa el riesgo de presentar infecciones pulmonares (2), ya que sus mecanismos de defensa están afectados (3). Existen factores predisponentes responsables del tipo de agentes infecciosos como son: el tipo de inmunocompromiso, tratamiento impartido y el aspecto epidemiológico (4). El resultado óptimo en estos pacientes depende de identificar la causa de la infección pulmonar e instituir el tratamiento específico tan pronto como sea posible (5).

Muchas de las veces no es suficiente con hallazgos clínicos y radiológicos para llegar a un diagnóstico en este tipo de pacientes. Para entender el proceso infeccioso que se puede desencadenar en un paciente con inmunocompromiso es esencial tener conocimiento de los diferentes aspectos de la inmunidad que se pueden ver afectados y la importancia que desempeñan en la protección del sistema respiratorio. Entre estos aspectos tenemos la integridad de la estructura mucociliar y la inmunidad anatómica que es fundamental frente a los agentes infecciosos ya que en los pacientes con inmunocompromiso pueden encontrarse erosiones o mucositis, además que debido a la administración de medicamentos presentan múltiples punciones que afectan la integridad de la barrera cutáneomucosa (4). Los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas esenciales ante una respuesta infecciosa, como la IgA secretora que neutraliza la actividad viral en secreciones bronquiales. Por su parte la IgE puede inducir broncoespasmo como respuesta a un virus. La IgG y la IgM difunden del espacio vascular al lugar de la inflamación por liberación de mediadores vasoactivos como la histamina, en situaciones alérgicas o infecciosas.

Se conoce que, debido a los defectos inmunológicos, el riesgo de las personas infectadas con VIH para desarrollar neumonía es de 10 a 100 veces mayor en comparación con personas sanas, y 80% de estas neumonías suelen complicarse a formas graves (6). Los linfocitos T debido a la producción de interleucinas e interferón gamma causan citólisis a las células infectadas por virus, activación y diferenciación de los linfocitos, reclutamiento de los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos, los cuales son responsables de la inmunidad contra microorganismos intracelulares y también tienen un papel en la enfermedad injerto contra huésped (7). Al ser los principalmente afectados en esta enfermedad, estos pacientes presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones por bacterias, virus, protozoarios y micobacterias.

Diversas enfermedades como el cáncer, inmunodeficiencias primarias, los pacientes postrasplante, están asociadas con anomalías del sistema inmune y pueden verse afectados linfocitos T, linfocitos B, granulocitos o una combinación de estos a lo que se suma la terapia citotóxica pudiendo deprimir aún más la función inmunológica (8).

Otro elemento importante en el sistema respiratorio es la activación del complemento el cual tiene las siguientes funciones biológicas: opsonización, quimiotaxis, activación de neutrófilos, anafilotoxinas, producción de complejos citolíticos (7). Los pacientes con realización de esplenectomía o aquellos con anomalías del complemento son propensos a infecciones causadas por bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*(8) .

Por otra parte el macrófago alveolar es esencial para la defensa del huésped, la fagocitosis de este genera superóxido y peróxido de hidrogeno, los cuales ayudan a la muerte por ingestión de los microorganismos. En diferentes situaciones como la leucemia, generalmente está comprometida la cuenta de neutrófilos secundario a uso de quimioterapia, la afección pulmonar es la causa más común de infección de es este grupo de pacientes y su aparición es casi directamente proporcional al grado de neutropenia (3), por ejemplo en neutropenia severa cuando se desarrolla fiebre se considera de origen infeccioso en el 60% de los casos y de estos el 25% aproximadamente se debe a neumonía, cuando se presenta en neutropenia profunda la infección implica bacteriemia en más del 20% de los casos. Otras poblaciones en riesgo de presentar neutropenia son: los pacientes en radioterapia, con diagnóstico de anemia aplásica y en los primeros 30 días de pos- trasplante (4). Por otra parte, el linfoma se asocia con anomalías de la función de los linfocitos T, mientras que la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple se asocia con anomalías de la función de los linfocitos B, aunque de manera general hay una disfunción global inmune (8).

Además, es conocido que la neutropenia aumenta el riesgo de neumonía por bacterias grampositivas y gramnegativas a través de la diseminación hematógica, constituyendo el principal factor de riesgo para contraer una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus spp* y otros hongos (9). La neumonía en el paciente inmunocomprometido dependiendo del centro hospitalario se encuentra entre las tres primeras causas de infección de este tipo de pacientes (10). Los pacientes con cáncer, neutropenia prolongada y largas estadías en el hospital son altamente susceptibles a complicaciones debido a infecciones respiratorias adquiridas en el hospital (9) y aquellos pacientes que no están neutropénicos, pero están recibiendo tratamiento inmunosupresor y los pacientes con SIDA están en riesgo de desarrollar tuberculosis e infecciones por micobacterias (10).

Es importante recalcar que los pacientes con trasplante de médula ósea que presentan infección pulmonar y debida a esta falla respiratoria con necesidad de ventilación mecánica tienen una mortalidad aproximada del 95% (11). Además de todo lo mencionado anteriormente, los pacientes con inmunocompromiso cuentan con otros factores como: desnutrición, exposición hospitalaria, intubación, administración prolongada de antimicrobianos y otros medicamentos, así como procedimientos quirúrgicos que aumentan el riesgo de infección (4, 12) .

Los pulmones están involucrados en la mayoría de las complicaciones en el paciente inmunocomprometido; si la enfermedad pulmonar es difusa, la mortalidad se acerca al 50% (3). Clínicamente los pacientes pediátricos inmunocomprometidos en las diferentes revisiones bibliográficas tienen una presentación de signos y síntomas variada, sin embargo en general manifiestan tos, disnea, dolor torácico, hipoxemia con requerimiento de oxígeno suplementario, neutropenia, trombocitopenia, hemoptisis, taquipnea y en muchas ocasiones al examen físico la exploración torácica es normal (1, 13, 14) , y en otras se llega a integrar síndrome de condensación y/o derrame (15), presentandose en diversas ocasiones insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica (16).

La infección pulmonar ocurre en aproximadamente el 75% de las complicaciones pulmonares en el inmunocomprometido, pero en más del 90% si el paciente tiene neutropenia grave (menos de 500 neutrófilos / mm³) (3). La neumonía recurrente o persistente es la presentación clínica más habitual del paciente inmunocomprometido, con sintomatología caracterizada por fiebre y taquipnea e imágenes radiológicas de condensación pulmonar persistente (7). Siempre se debe considerar que la ausencia de fiebre no excluye un proceso infeccioso en el estado de inmunocompromiso o que su presencia puede estar condicionada por la administración de fármacos y/o el mismo proceso oncológico. En la mayoría de los casos las imágenes radiográficas muestran alguna anormalidad; que pueden ser desde patrones intersticiales localizados, bilaterales o difusos, hasta patrones alveolares o lesiones nodulares (1).

La apariencia radiográfica del tórax y la progresión de los patrones pulmonares pueden ser útiles para sospechar la etiología de un cuadro pulmonar en el paciente con inmunocompromiso. Por ejemplo la evidencia de patrón alveolar y compromiso lobar, nodular o parcheado sugiere infección bacteriana o micótica, enfermedad tromboembólica, edema pulmonar, hemorragia o tumor. Un patrón intersticial bilateral difuso puede sugerir la presencia de una infección por *P. Jiroveci*, micobacteriana, micótica o viral (citomegalovirus); diseminación linfagítica del tumor; enfermedad pulmonar inducida por fármacos o neumonitis por radiación (8). La causa más frecuente de un patrón pulmonar localizado en un paciente con neutropenia prolongada que ha estado recibiendo previamente tratamiento con antimicrobianos, es una neumonía fúngica, siendo los hongos más comunes

especies de *Candida*, *Aspergillus* y *Zigomicetos*. En pacientes sin neutropenia con patrón pulmonar difuso la causa más frecuente es por *Pneumocystis Jiroveci* que se presenta como reactivación de una infección previa que permanece latente, otras causas de patrón difuso sin neutropenia son los virus como *Herpes Simplex* o *Citomegalovirus*. Mientras que en los pacientes con neutropenia y patrón pulmonar difuso se debe considerar también *Pneumocystis Jiroveci*, *Citomegalovirus*, bacterias gramnegativas y grampositivas así como algunos hongos en estos casos debido a que los probables microorganismos son numerosos los pacientes requieren procedimientos invasivos para establecer el diagnóstico como la broncoscopia o biopsia pulmonar (10).

Ningún patrón radiológico es patognomónico de ninguna enfermedad, por lo tanto la radiografía de tórax inicial debe complementarse en algunos casos con una tomografía de alta resolución precoz que permita identificar claramente hiperdensidades o hipodensidades que sugieren patrones alveolares, difusos, segmentarios o lobares, nódulos con o sin cavitación o un patrón intersticial (12), ya que la identificación de lesiones en la tomografía sirven de guía a procedimientos diagnósticos invasivos (broncoscopia con realización de lavado broncoalveolar, biopsia bronquial, biopsia pulmonar) (7). Por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos con sospecha de infección tuberculosa algunos datos imagenológicos que pueden sugerir dicha infección son ensanchamiento de la carina y/o compresión extrínseca del árbol traqueobronquial (6).

En los pacientes con leucemia en tratamiento con quimioterapia que presentan enfermedad pulmonar difusa las siguientes pueden ser las causas : infección, hemorragia, infiltración leucémica y edema pulmonar cardíaco (3). En cuanto al tiempo de evolución se podría considerar la presencia de hallazgos radiográficos agudos , subagudos y crónicos. Así en el proceso agudo están relacionados los siguientes microorganismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. En el proceso subagudo los siguientes: *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Herpes simplex*, *Varicella-zoster*, *Nocardia*, *Mycoplasma*, *Cytomegalovirus*, *Influenza*, *Legionella* y *Mycobacterias*, y finalmente los patrones crónicos se ven relacionados los siguientes microorganismos *Mycobacteria*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Strongyloides stercoralis* (8).

Es importante tener en cuenta que en este tipo de casos existen diversas posibilidades; aproximadamente un tercio de los pacientes tienen dos o más complicaciones, como dos o tres infecciones pulmonares oportunistas diferentes, una infección y una enfermedad pulmonar inducida por fármacos, o una infección y un linfoma concomitante (3).

El abordaje de inicio en el paciente pediátrico inmunocomprometido con enfermedad pulmonar comienza con pruebas no invasivas como hisopado nasal para la enfermedad viral, recolección de esputo expectorado o inducido para cultivo

y tinción, radiografía de tórax, tomografía de tórax, análisis de sangre apropiados y pruebas cutáneas para la tuberculosis (11). Los hallazgos clínicos son particularmente valiosos para definir la urgencia de los estudios más invasivos.

1.2 UTILIDAD DE LA BRONCOSCOPIA EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

La broncoscopia es el procedimiento diagnóstico principal en la evaluación de los pacientes inmunocomprometidos con afectación pulmonar (7,14,17), que presentan un alto riesgo de mortalidad (18), su uso está recomendado incluso en lactantes, neonatos y prematuros (19), en quienes la obtención de muestras de esputo producidas por la tos es problemática (13). La broncoscopia resulta ser un procedimiento rápido y seguro siendo menos agresiva y presenta menos complicaciones en comparación con la biopsia pulmonar (6). El broncoscopio cuenta con un canal de trabajo a través del cual se aplica la succión y se pasan los instrumentos en caso de que sea requerido la realización de un procedimiento (19). Permite la recuperación de acumulación de secreciones, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, biopsia bronquial y biopsia transbronquial (5).

La realización de broncoscopia es indispensable para la evaluación estructural y funcional de las vías aéreas superiores e inferiores (20), y permite la inspección directa del tejido pulmonar bronquial y parenquimatoso pudiendo identificar efectos citotóxicos pulmonares, infiltraciones malignas o vasculitis, realizar estudios citológicos, además de su uso en identificación de diferentes agentes infecciosos, permitiendo el cultivo aeróbico y anaeróbico de las secreciones bronquiales (8,17). En la mayoría de los casos los pacientes reciben antibióticos de amplio espectro en el momento de la broncoscopia (20). Se conoce que contribuye al manejo de hasta 90.5% de los pacientes pediátricos a los que se realiza broncoscopia con toma de LBA (15), la rápida instauración del tratamiento adecuado o la interrupción del tratamiento inadecuado pueden estar relacionados con la supervivencia de los pacientes (14).

En los pacientes con inmunocompromiso, las indicaciones para su uso son: (21,22)

- a) Inicio agudo de taquipnea, disnea e hipoxemia con hallazgos radiográficos de patrones pulmonares intersticiales difusos debiendo realizarse antes de comenzar la terapia con antibióticos.
- b) Paciente en quienes se inició tratamiento antimicrobiano de manera empírica, sin previa realización de broncoscopia, pero no presentan mejoría clínica.
- c) Pacientes con resultados positivos de LBA que se deterioran clínicamente a pesar de tratamiento adecuado.

- d) Patrones radiográficos focales agudos que no responden a la terapia antibiótica de amplio espectro estándar dentro de las 48 hrs.
- e) Neumonitis intersticial crónica, especialmente en niños infectados por el VIH
- f) Neumonía crónica recurrente en niños infectados por VIH si no se encuentran organismos con técnicas menos invasivas.
- g) En asociación con biopsia transbronquial en receptores de trasplante de pulmón como parte de un programa de vigilancia de rutina y/o para diagnóstico de sospecha en patología pulmonar.

En el período neonatal, el LBA se realiza generalmente con un fibrobroncoscopio flexible pediátrico con un diámetro externo de 3.5 ± 3.7 mm y en los pacientes de más de 9 años de edad se puede utilizar un diámetro de $4,6 \pm 4,9$ mm. En pacientes intubados se inserta el broncoscopio través del tubo endotraqueal utilizando un conector en Y que permite una mayor ventilación mecánica (21), en estos casos el diámetro del broncoscopio debe ser consistente con el diámetro del tubo endotraqueal para evitar obstrucción y mayor resistencia de la vía aérea, tomando en cuenta que, en pacientes no intubados, el broncoscopio ocupa del 10 al 15% del área transversal traqueal, en contraste con 30 a 81% de la sección transversal del tubo traqueal en pacientes intubados (23). Pudiéndose realizar bajo anestesia general, pero la mayoría se realizan con sedación y anestesia tópica con ayuno de 4 hr a 6 hrs dependiendo la edad del paciente (24), siempre contando con un anestesiólogo experimentado y una enfermera presentes durante el procedimiento para evaluar el estado de los pacientes y administrar medicamentos (21). Los pacientes deben ser monitoreados rutinariamente mediante oximetría de pulso y electrocardiografía con controles intermitentes de la presión arterial, el cual debe de continuar hasta que el paciente ha alcanzado su estado de conciencia basal (21,14). Se explica en que consiste el procedimiento a los padres y al niño, obteniendo el consentimiento informado (21).

Generalmente el broncoscopio se dirige hacia un bronquio segmentario en un área de pulmón que de acuerdo con los estudios de imagen son los más afectados o de acuerdo con los hallazgos endoscópicos cuando los cambios radiográficos son difusos, el lóbulo inferior derecho o el lóbulo medio se utilizan con mayor frecuencia para el procedimiento y toma de las muestras (1,18). El rendimiento diagnóstico es mayor cuando hay un patrón pulmonar difuso y en algunos estudios se ha encontrado un rendimiento diagnóstico del 84% en pacientes con patrones pulmonares difusos en comparación con el 43% en pacientes con enfermedad localizada esto en adultos (8). La determinación de PCR en LBA para el diagnóstico de tuberculosis ofrece una sensibilidad de 85.7% y una especificidad de 90.9% y en pacientes VIH positivos con infección pulmonar, se cree que el LBA está asociado con cambios de diagnóstico y terapia antimicrobiana en 50% a 62% de los casos (23).

En la mayoría de los pacientes con inmunocompromiso la anatomía bronquial es normal, y en otros como en de tuberculosis se pueden detectar anomalías en las vías respiratorias, como el ensanchamiento de la carina principal, la compresión extrínseca del árbol traqueobronquial, fístula bronquial y caseum (6) o lesiones de aspecto tumoral, granular , edematosas-hiperémicas , fibroestenóticas de acuerdo a la clasificación de Chung et al para tuberculosis traqueobronquial (25).

Los informes de realización de broncoscopia no reportan complicaciones mayores, en ocasiones episodios de desaturación transitoria durante el procedimiento que responden a la suplementación de oxígeno (13), algunos pacientes desarrollan fiebre y patrones difusos pulmonares transitorios varias horas después del procedimiento (21), otras complicaciones que se mencionan en la literatura son hemorragia leve, estridor, bradicardia, broncoespasmo, hipotensión, complicaciones relacionadas con la anestesia y en la mayoría de los estudios no se reportan fallecimientos durante o inmediatamente después del estudio, definiéndose como período inmediato las primeras 24 horas desde el inicio del procedimiento(18, 2), los casos que se reporta requieren de apoyo con ventilación mecánica asistida son aquellos que previamente cursaban con hipoxemia grave (14). La broncoscopia es bien tolerada a pesar de este tipo de pacientes, quienes tienen un riesgo relativamente mayor de complicaciones por sintomatología previa al procedimiento (dificultad respiratoria, necesidad de oxígeno, neutropenia y trombocitopenia) (1). En el caso de presentar trombocitopenia previa al procedimiento está indicado la realización de transfusiones para llevar el recuento de plaquetas a 50,000 / mm³ o más durante la broncoscopia (20), incluso en la guía de broncoscopia pediátrica española mencionan un recuento necesario de plaquetas superior a 60.000/mm³ e INR > 50% (17).

El rendimiento clínico se define como un hallazgo broncoscopio o resultado de lavado broncoalveolar que lleva a un cambio en el manejo del paciente (18). Sin embargo, en muchas ocasiones no se obtiene una muestra adecuada, ya que se necesita una gran cantidad para la realización de tinciones y cultivos para descartar todas las causas (infecciosa y no infecciosas) (8). Por otra parte, algunos sugieren que los resultados negativos de la broncoscopia no pueden utilizarse como base para interrumpir el tratamiento con antibióticos y antimicóticos empíricos debido a la posibilidad de que la aspergilosis y otras infecciones tratables se pasen por alto (20), sin embargo, puede ayudar a mejorar el resultado a la largo plazo y disminuir complicaciones iatrogénicas (2).

En cuanto a las contraindicaciones, desde la evaluación inicial de un paciente inmunocomprometido candidato para broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar se debe individualizar valorando el riesgo/beneficio en cada paciente, se comentan las siguientes contraindicaciones absolutas: hipoxemia grave refractaria, inestabilidad hemodinámica, diátesis hemorrágica no corregida, hemoptisis masiva o la no autorización del procedimiento por parte del paciente o tutor (17, 21).

Por lo tanto la broncoscopia es una herramienta vital y bien establecida en la medicina respiratoria, la cual debe ser debidamente indicada y realizarse de forma segura, oportuna y efectiva (23).

1.3 LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar (LBA) es una técnica esencial para identificar anomalías microbiológicas o celulares de la vía aérea que pueden establecer un diagnóstico y guiar las terapias apropiadas (26), además de tener un aceptable rendimiento diagnóstico que varía entre 25 a 80% según las publicaciones de LBA en pacientes pediátricos con inmunosupresión (1,2, 6,13, 20, 41, 42, 43, 44, 45, 52). Permite valorar los constituyentes celulares y bioquímicos de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior, o la presencia de microorganismos, mediante la instilación y posterior aspiración de líquido en uno o varios segmentos pulmonares (17). Es el procedimiento estándar para el diagnóstico de infección, es seguro, poco invasivo, reproducible y puede dar un diagnóstico precoz (7). La identificación del organismo específico que causa una infección permite una terapia antimicrobiana precisa (19). Se estima que con la realización del lavado broncoalveolar se toma muestra de alrededor de un millón de alvéolos (1% de la superficie pulmonar), obteniéndose aproximadamente 1 ml de secreciones reales pulmonares en el total del líquido recuperado (22).

El lavado broncoalveolar implica posicionar el broncoscopio en un subsegmento enfermo de tejido pulmonar de tal manera que el canal de trabajo no quede ocluido por la pared de la vía aérea. El lóbulo medio y la llingula son los segmentos pulmonares muestreados con mayor frecuencia porque proporcionan un retorno máximo al verse favorecida por la acción de la gravedad, aunque en muchas ocasiones se muestrea más de un lóbulo (26). Si se planifican LBA y otras técnicas como biopsias, cepillados o punciones en el mismo paciente, primero se debe realizar LBA (21, 17). Se lava con solución salina isotónica estéril, precalentada a la temperatura corporal (37°C) que luego se aspira mediante alguna de las dos técnicas; recolección del líquido mediante aspiración con jeringa y aspiración con trampa con aspiración suave que evita el colapso de las vías respiratorias (presión negativa entre -25 y -100 mmH₂O) (17) y este líquido se envía al laboratorio para realizar procedimientos de tinción y cultivos apropiados en búsqueda de bacterias, virus, hongos, protozoos así como búsqueda de células inflamatorias y células malignas (19) debiendo entregarse de forma inmediata para mantener la viabilidad celular, y su rendimiento óptimo requiere una cuidadosa atención de los detalles técnicos para evitar contaminación (5). El procesamiento del líquido obtenido debe hacerse en las 4 h posteriores a su obtención manteniéndose hasta entonces a 4 °C para favorecer la viabilidad celular (17).

No se ha establecido ni el volumen total óptimo ni el número de alícuotas que se deben utilizar. Los investigadores han utilizado volúmenes fijos de 10 a 50 ml por alícuota, otros mencionan 1 ml / kg por alícuota (8,26). En otros protocolos usan dos

o cuatro fracciones del mismo volumen (10 ± 20 ml) independientemente del peso corporal y la edad del paciente; otros ajustan el volumen de LBA a la capacidad residual funcional del niño con fracciones de 5 ± 20 ml dependiendo del tamaño del paciente y otros más ajustan el volumen de LBA al peso corporal utilizando 3 ml/kg de solución salina normal dividida en tres fracciones iguales en niños que pesan <20 kg, y en > de 20 kg alícuotas de 20ml hasta un total de 3ml/kg; los adolescentes de más de 50 kg de peso sugieren utilizar 3 alícuotas de 50 mL (22) . La cantidad mínima de LBA necesaria para realizar las pruebas de laboratorio varía según la institución, se recomienda que el volumen total mínimo recuperado sea mayor a 30% - 40% del volumen instilado (17). En los niños se logra aspirar entre el 43 y 85% del volumen introducido, aunque la primera muestra suele ser claramente menor (36- 40%) que las restantes (12).

Se ha informado que la primera alícuota está enriquecida con células epiteliales ciliadas, neutrófilos e inmunoglobulinas en comparación con las alícuotas posteriores (27), sin embargo, no está claro si las alícuotas tempranas o tardías son superiores para el análisis celular y/o microbiológico, por lo que agrupar todas las alícuotas en una sola o separarlas depende de la indicación de realización de broncoscopia (28). De acuerdo con el Grupo de Trabajo en LBA en niños, de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) cuando se usan tres fracciones instiladas iguales, la primera alícuota recolectada se usa para el cultivo y esta se considera como bronquial y las otras dos alícuotas se agrupan y se envían para estudios citológicos y análisis de solutos de LBA, incluidas proteínas y mediadores inflamatorios (21,17).

En lo referente al recuento bacteriano, la tinción de Gram puede indicar la presencia de infección bacteriana; especialmente la identificación de bacterias intracelulares . Los criterios actuales de los Centros para el Control de Enfermedades para lavado broncoalveolar con organismos bacterianos comunes especifican valores de diagnóstico como $>10^4$ UFC / ml de BAL y $> 10^3$ UFC / ml de cepillado de espécimen protegido, o de acuerdo a la ERS mayor de 10^5 UFC/ml de BAL indican una infección bacteriana establecida (17,21). Sin embargo, en niños inmunocomprometidos, la detección de menos organismos en un cultivo cuantitativo puede sugerir una infección activa (26). Cuando se realiza BAL se pueden solicitar también cultivos virales; ensayos de reacción en cadena de la polimerasa para virus, *Chlamidia* y *Mycoplasma*; detección de antígenos para virus y otros patógenos; o pruebas de galactomanano para *Aspergillus*. Los datos microbiológicos deben correlacionarse con los datos citológicos. La presencia de bacterias sin una reacción inflamatoria es mucho menos probable que represente una infección que contaminación. Otro criterio diagnóstico adicional de los Centros para el Control de Enfermedades es el hallazgo de $> 5\%$ de las células obtenidas con LBA que contienen bacterias intracelulares en un examen microscópico directo (21) .

La sensibilidad del LBA varía según el tipo de paciente inmunocomprometido y el germen, con mayor sensibilidad para *CMV* en pacientes con trasplante de células

hematopoyéticas que en trasplantados de tejidos sólidos, siendo menor para hongos; así la sensibilidad diagnóstica para *CMV* varía entre 80- 90% y *Aspergillus* 50% (7).

Muchos agentes infecciosos son difíciles de detectar con los métodos tradicionales por varias razones, incluido un lento crecimiento en el cultivo. Por lo tanto, la inmunofluorescencia y los métodos moleculares se utilizan cada vez más, como la amplificación del ADN para tuberculosis, herramientas de genética molecular que permiten la detección rápida de fármacos múltiples en la tuberculosis resistente y otras como PCR y técnicas de hibridación in situ las cuales combinan la detección temprana y la alta sensibilidad para virus (21).

Otro punto importante que delimitar son los componentes celulares y los no celulares, en general el recuento celular elevado y el recuento diferencial anormal se correlacionaron con una etiología infecciosa (14, 18). Se debe realizar el recuento celular total de la muestra (se considera válido si es > 300-500 células/ml) y la formula diferencial (17) . Se considerará anormal un porcentaje mayor del 6% de neutrófilos, de 20% de linfocitos y de 1% de eosinófilos (15). Actualmente hay pocos datos de referencia disponibles para los constituyentes de LBA en niños y los resultados de estos estudios varían debido a las diferencias en la selección de pacientes, los protocolos de LBA y el grupo de edad estudiado. Existen referencias de los siguientes estudios RIEDLER et al., TESSIER et al., y CLEMENT et al., quienes abordaron el problema mediante el lavado broncoalveolar de niños durante la broncoscopia realizada por indicaciones clínicas variadas no asociadas a infección , como estridor, tos crónica, estenosis de un bronquio principal y seguimiento de la aspiración de cuerpo extraño, en estos estudios se observaron las siguientes discordancias: número de células por mililitro, porcentaje de linfocitos y neutrófilos, las cuales fueron atribuidas a la diferencia de edades de los niños. Sin embargo, la citología diferencial es bastante similar a la observada en adultos sanos. Independientemente de la edad del niño, los macrófagos son las células predominantes en todos los estudios seguidos de los linfocitos y el recuento de neutrófilos y células totales tendieron a ser mayores en niños más pequeños. La principal diferencia entre niños y adultos se encuentra en la proporción de CD4 / CD8, con una relación entre ellas de 0.58 comparada con 1.8-2.7 encontrada en adultos (22). Y en casos específicos como en infección por *Pneumocistis* tienen niveles aumentados de neutrófilos en su líquido BAL, con mayor permeabilidad a la albúmina y peor pronóstico (26). En cuanto a los componentes no celulares se sabe que la concentración de proteínas derivadas del suero es más alta en niños que en adultos y la concentración de fibronectina y ácido hialurónico no es diferente entre ellos (13,5,27). Las concentraciones de fosfolípidos del surfactante son más altas en niños de 3 ± 8 años de edad que en niños mayores (19).

Los inconvenientes de LBA son: puede ser poco accesible, puede modificarse por el uso previo de antibióticos y el procesamiento de la muestra puede ser difícil, sin

embargo, es posible realizar una orientación diagnóstica inicial de infección con el recuento de neutrófilos y su valor absoluto en el LBA (7).

Para mejorar la comparación entre centros, se debe informar el volumen total instaurado, el número de muestras, volumen y porcentaje de recuperación, los recuentos de células totales, el porcentaje de tipos de células. Para los componentes no celulares, la concentración por mililitro de fluido de LBA (21).

Estudios de broncoscopia y LBA en pacientes pediátricos con inmunocompromiso.

AUTOR	AÑO Y PAÍS	TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN	RESULTADO
Park et al	EUA, 1988- 1998	Retrospectivo, pacientes con diagnóstico de cáncer 53 pacientes	Tasa de aislamiento 30% Tasa terapéutica 86%
Stokes et al	EUA, 1987-1989	Prospectivo, pacientes con diagnóstico de cáncer 60 pacientes	Tasa de aislamiento 27%
Pattishall et al	EUA, 1988	Prospectivo, pacientes con inmunocompromiso (trasplante, cáncer , enfermedades reumatológicas) 14 pacientes	Tasa de aislamiento 71%
Winthrop et al	Canadá, 1987- 1988	Retrospectivo, pacientes con inmunocompromiso (trasplante, cáncer) 25 pacientes	Tasa de aislamiento 58% Tasa terapéutica 40%
Vega et al	Chile , 1993- 2003	Retrospectivo, pacientes con diagnóstico de inmunocompromiso (trasplante, cáncer, enfermedades reumatológicas, inmunodeficiencias) 68 pacientes	Tasa de aislamiento 37%
Elbahlawan et al	EUA, 1997- 2007	Retrospectivo, pacientes con leucemia 64 pacientes	Tasa de aislamiento 69% Tasa terapéutica 83%
Taskaban et al	Turquía, 2007- 2009	Prospectivo, pacientes hematoológicos y trasplantados de médula ósea 32 pacientes	Tasa de aislamiento 34%

Azevedo et al	Brasil, 2000- 2009	Retrospectivo, pacientes con VIH 50 pacientes	Tasa de aislamiento 60.4%
Rizik et al	Israel, 2006- 2014	Retrospectivo, pacientes con enfermedades hematológicas 117 pacientes	Tasa de aislamiento 53% Tasa terapéutica 39%

Cuadro 1. Estudios de broncoscopia y LBA en pacientes pediátricos con inmunocompromiso.

1.4 PRINCIPALES AGENTES INFECCIOSOS

La etiología de las infecciones pulmonares en pacientes inmunocomprometidos puede ser diversa y las coinfecciones son comunes (28). En pacientes inmunocomprometidos cuando existe una fuerte sospecha clínica de infección bacteriana y el aislamiento específico no es posible, pero la presencia de neutrófilos en el LBA supera el 30%, asociado a un alto recuento celular, puede considerarse evidencia indirecta de la presencia de un agente infeccioso, lo que justifica el uso de antibióticos empíricos, generalmente de amplio espectro esperando evitar mayor deterioro clínico (6). Al realizar la toma de la muestra de lavado broncoalveolar la cual es enviada para su procesamiento con técnicas microbiológicas y moleculares se puede llegar a un diagnóstico específico que permite realizar los ajustes o cambios en el tratamiento antimicrobiano previamente establecido (13). En un niño con ninguna otra muestra de tejido disponible, un patógeno en LBA no debe ser considerado como un contaminante (1).

Las infecciones en pacientes con algún estado de inmunocompromiso son producidas por bacterias oportunistas, micobacterias, virus, los cuales en su mayoría pertenecen al grupo herpes (*CMV, VHS, Varicela zoster y Epstein- Barr*) (16), hongos y parásitos, de acuerdo a la situación que causa la inmunosupresión podría sospecharse algún microorganismos(Cuadro 1).

AGENTES INFECCIOSOS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS			
ONCOLÓGICOS			<i>Virus sincitial respiratorio, Adenovirus, Enterovirus, neumonías micóticas (Aspergillus, Mucor, Rhizopus), Candida, Pneumocystis jirovecii y Varicella-zoster, Toxoplasma, Cryptococcus neoformans, tuberculosis</i>
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y ÓRGANOS SÓLIDOS	< 1 mes		<i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida, Aspergillus y Herpesvirus</i>
	1 mes- 4 meses		<i>Citomegalovirus, Adenovirus, Aspergillus, Mucor, herpesvirus, virus de Epstein - Barr, Pneumocystis jirovecii.</i>
	>4 mes		<i>Varicela zoster, bacterias encapsuladas, gram positivos e infecciones por Pneumocystis jirovecii</i>

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	Neumonías bacterianas de repetición normalmente por gérmenes encapsulados, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	
VIH- SIDA	CD4 ≥ 500	Neumonía bacteriana (40%): <i>S.pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> , <i>Haemophilus Influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Rhodococcus Equi</i> . Tuberculosis Pulmonar, Micosis endémicas y gripe.
	CD4 200-500	Neumonía bacteriana recurrente; Neumonía por Varicela
	CD4 100-200	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (37,5%); Histoplasmosis diseminada
	CD4 ≤ 100	Criptococosis, Micobacterias atípicas, CMV, hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Cándida</i>) y virus (<i>Herpes Simple</i>)

Cuadro 2. Agentes infecciosos en pacientes inmunocomprometidos. Para la realización de este cuadro se utilizó la información obtenida de las bibliografías 6,7,13 y 14.

Dentro de lo descrito en el cuadro anterior cabe destacar los siguientes puntos: las infecciones bacterianas son una causa muy frecuente de neumonía en pacientes inmunodeprimidos, los gram negativos, como las *Enterobacterias* y *Pseudomonas Aeruginosa*, son muy frecuentes en infecciones de pacientes neutropénicos (16). En el caso de los pacientes con VIH el hongo más frecuente es *Candida sp* (6), aunque también se pueden ver afectados por aspergillus y otros microorganismos como *Pneumocystis jirovecii* responsable del 25% de las muertes por SIDA, o micobacterias entre el 20 y el 50% de los pacientes con SIDA desarrollaran enfermedad tuberculosa y se asocia un recuento de CD4 es inferior a 100/mm³ con especies como *Mycobacterium avium intracellulare* y *Micobacterium Kansasii* (16).

Además de las infecciones por los microorganismos ya mencionados los niños con inmunodeficiencias primarias presentan complicaciones pulmonares graves como bronquiectasias, empiema o abscesos pulmonares (7). La insuficiencia respiratoria aguda que se desarrolla en menos de 12 horas generalmente se debe a infección bacteriana o por hongos (16). Un curso crónico que evoluciona durante una o más semanas sugiere una infección micobacteriana o micótica, como una micosis sistémica (por ejemplo, histoplasmosis o coccidioidomycosis). La sensibilidad de LBA para detección de *Pneumocystis jirovecii* es de 90-98%, por lo tanto, es la prueba diagnóstica de elección (25) con un rendimiento diagnóstico suficientemente alto, una buena especificidad y una morbilidad relativamente baja en comparación con la biopsia transbronquial en estos casos (5). Hay que tener en cuenta que infecciones por *M. tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* o *Virus Varicela Zoster* son más frecuentes como reactivación que como infección nueva y que la infección por un microorganismo oportunista favorece la infección por otro nuevo (12), por lo general los pacientes positivos para *Pneumocystis jirovecii* no reciben tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol (18).

En el caso de antecedente de trasplante de médula ósea y enfermedad pulmonar se describe el término "neumonitis intersticial" para aquella que es causada por citomegalovirus o es idiopática. Sin embargo, en algunas ocasiones se debe a otros agentes infecciosos como *Pneumocystis Jirovecii* o *Virus Herpes Simple* (50% de mortalidad). En la variedad "idiopática" de neumonitis intersticial se desconoce la causa, considerando la administración de radiación, ciclofosfamida y metotrexato como probables causas. Este síndrome inicia entre el 50- 75 días después del trasplante, ocurre en 30% de los pacientes y tiene una alta mortalidad, el 40% se considera idiopático y el 50% es causado por *Citomegalovirus*, el factor más importante asociado es la enfermedad injerta contra huésped. La neumonitis intersticial consiste en disnea, fiebre, taquipnea, estertores, baja PaO₂ y evidencia radiográfica de tórax de un proceso intersticial, con hallazgos histológicos inespecíficos, a menos que se encuentren inclusiones intranucleares de citomegalovirus o pneumocystis, pero no se observan leucocitos polimorfonucleares (3).

En los pacientes con antecedente de trasplante renal, la inmunosupresión es máxima en las primeras semanas y sexto mes posteriores al trasplante momentos en los cuales se presentan con mayor frecuencia las infecciones oportunistas (3). Durante las primeras semanas posterior al trasplante, la inmunidad mediada por células T alcanza un nadir siendo el citomegalovirus el principal agente causal, manifestandose como una enfermedad febril autolimitada siendo la insuficiencia respiratoria poco frecuente (8). Las imágenes características de neumonía por *Citomegalovirus* suelen mostrar un patrón intersticial difuso, simétrico, bilateral, que afecta principalmente a los lóbulos inferiores (3). La infección por citomegalovirus suprime aún más la inmunidad mediada por células T y puede causar una neutropenia grave, por lo tanto puede estar asociada con una superinfección pulmonar causada por *Pneumocystis*, *Aspergillus* o *Cryptococcus Neoformans*. Con el transcurrir del tiempo la incidencia de la infección pulmonar por CMV ha disminuido como resultado de la profilaxis y la terapia preventiva en pacientes pediátricos, su diagnóstico definitivo requiere la demostración de cuerpos de inclusión virales en muestras de biopsia, sin embargo, la obtención de las biopsias supera el riesgo beneficio debido a las complicaciones, en estos casos la infección por CMV se pueden determinar a partir de una PCR positiva para el ADN del CMV del fluido LBA (13).

Por otra parte en los pacientes inmunocomprometidos se tiene que distinguir entre una neumonía adquirida en la comunidad o en el hospital y en muchos de los casos se ha encontrado una superposición entre ambas etiologías, pero algunos microorganismos pueden asociarse con uno u otro medio de adquisición. La neumonía asociada a los cuidados de la salud es la principal causa de muerte entre las infecciones adquiridas en el hospital, con una mortalidad estimada entre 20 y 50% (4). La neumonía en pacientes neutropénicos con leucemia que no han recibido quimioterapia citotóxica es generalmente adquirida en la comunidad y generalmente

es causada por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*. En los pacientes neutropénicos con leucemia que han recibido el primer o segundo ciclo de fármacos citotóxicos, la neumonía suele ser causada por *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos adquiridos en el hospital. Con una hospitalización más prolongada e intentos adicionales de quimioterapia para inducir la remisión, la neumonía asociada a los cuidados de la salud es causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Aspergillus* o *Zygomycetes*, también puede ocurrir colonización por *Candida* y candidiasis diseminada es especialmente común en pacientes neutropénicos (8).

En este tipo de pacientes se debe sospechar sobreinfecciones en los siguientes casos:

- a) Aquellos que tienen una respuesta clínica inicial satisfactoria al tratamiento y luego experimentan un deterioro abrupto o subagudo
- b) Pacientes cuya condición se deteriora a pesar del tratamiento apropiado
- c) Pacientes con neutropenia
- d) Pacientes que han recibido terapia inmunosupresora prolongada en dosis altas

Los microorganismos responsables de las sobreinfecciones difieren un poco de los que causan infecciones primarias, en la mayoría de las infecciones bacterianas los causantes son bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas* y enterobacterias resistentes a los antibióticos y también se ven implicados *P. aeruginosa* y *Aspergillus*.

Al interpretar los resultados microbiológicos la identificación de patógenos primarios que no suelen encontrarse en el pulmón en el LBA es diagnóstica, los cuales incluyen *P. jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Mycoplasma*, *Virus de la Influenza* y *Virus Sincitial Respiratorio* por el contrario la identificación de *Virus del Herpes Simple*, *CMV*, *Aspergillus*, *Micobacterias Atípicas* y *Candida* no establece necesariamente un diagnóstico de infección, ya que estos organismos pueden estar presentes como contaminantes de las vías respiratorias o comensales, a menos que también se encuentren otros hallazgos clínicos de apoyo (por ejemplo, hemocultivos positivos, o evidencia tomográfica computarizada de lesiones fúngicas típicas en el hígado o el bazo, además del pulmón) (21,14,20,18). La detección de más del 1% de células escamosas epiteliales puede indicar una excesiva contaminación de la muestra por flora orofaríngea (17).

Por lo tanto, la broncoscopia con lavado broncoalveolar es una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la patología respiratoria en el paciente inmunocomprometido ya que conocer los hallazgos, los resultados de citología y cultivos es de utilidad para tener un panorama más definido que permite un mejor conocimiento de los pacientes pediátricos inmunocomprometidos tratados en las

unidades hospitalarias; conocer estas características permite al médico instaurar medidas oportunas y eficaces que prevengan, diagnostiquen y controlen la afección respiratoria lo que disminuye y/o evita complicaciones en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos con inmunocompromiso representan un grupo vulnerable para presentar complicaciones infecciosas que ponen en riesgo su vida. Con el paso del tiempo y el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y medicamentos, la sobrevivencia de este grupo de pacientes se ha incrementado y con esto las complicaciones relacionadas con el deterioro de sus mecanismos de defensa (3).

El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes en el mundo (29). En México, de acuerdo con los registros del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, la supervivencia global estimada a 5 años para todos los tipos de cáncer en menores de edad es del 56%, la cual está por debajo de la supervivencia de los países desarrollados que es de 80%-90% aproximadamente (30, 31), para 2017 de acuerdo al Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA), el grupo de edad con mayor tasa de incidencia fue de 0-4 años sin embargo la tasa de mortalidad es mayor para los adolescentes de 15 – 19 años (32) En cuanto a la infección por VIH a nivel mundial continúa siendo una epidemia, y a nivel pediátrico es una prioridad de salud. La situación del SIDA en los niños es particularmente importante ya que su aparición va en relación directa con la madre (33), los registros más altos de transmisión son la vía perinatal, seguida de los que no se tiene conocimiento de la vía de transmisión, en el tercer rubro la vía sanguínea y por último la vía sexual (34). En nuestro país para el 2018 de acuerdo con los datos de la Clínica para Menores con VIH/SIDA de la UNAM, se encontraban diagnosticados aproximadamente 7500 niños y adolescentes con este padecimiento (35). Otro grupo de pacientes son aquellos con inmunodeficiencias primarias quienes son susceptibles a una variedad de agentes infecciosos, en la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencia, hasta mayo de 2019 se tenían registrados para México un total de 1698 de pacientes con inmunodeficiencia primaria (36).

Las complicaciones pulmonares representan la principal causa de complicaciones en el paciente inmunocomprometido así como un reto diagnóstico debido a su etiología variable, siendo de suma importancia el inicio de una terapéutica oportuna y eficaz. La identificación de un microorganismo permite a los médicos tomar mejores decisiones con respecto a la terapéutica y ayuda a evitar otros estudios invasivos. Nuestro hospital, al ser un hospital de referencia, recibe gran cantidad de pacientes con estas patologías, requiriendo frecuentemente la evaluación por el servicio de neumología pediátrica ante la presencia de complicaciones infecciosas pulmonares.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar es una importante herramienta diagnóstica y terapéutica en pacientes pediátricos con alteraciones en la inmunidad, que además representa poco riesgo durante y posterior al procedimiento. Existen pocos informes en la literatura sobre el uso del broncoscopio flexible y LBA en pacientes inmunocomprometidos, el cual brinda información que estudios de

imagen como tomografía y radiografía de tórax no nos proporcionan; recordando que este tipo de pacientes no tienen una respuesta inmune semejante a aquellos pacientes en los que su sistema inmune no está afectado, ya que en ocasiones pueden o no presentar datos clínicos característicos de daño pulmonar y esto no descarta que no tengan una afección a nivel respiratorio, así como el beneficio de dirigir la terapia acorde al aislamiento microbiológico y detectar infecciones agregadas brindando un tratamiento adecuado y oportuno y con todo esto favorecer a la mejor evolución de los niños y acortar la estancia intrahospitalaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Pediatría UMAE “Dr Silvestre Frenk Freund, en el servicio de Neumología Pediátrica, se realizan estudios broncoscópicos frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos con complicación respiratoria con el fin de evaluar la anatomía de la vía aérea y obtener muestra de lavado broncoalveolar para envío de las muestras a citología, cultivos y tinciones especiales.

Nuestro hospital atiende pacientes inmunocomprometidos por diferentes etiologías, entre estas enfermedades oncológicas como leucemia, linfoma, postrasplantes, así como VIH e inmunodeficiencias primarias, y aquellos con tratamientos inmunosupresores por tiempos prolongados debido a enfermedades sistémicas.

No es debatible que la broncoscopia y LBA sean fiables; siendo una prueba muy útil para identificar enfermedades pulmonares infecciosas, sin embargo hasta ahora al interior del servicio no hemos evaluado cómo se comporta la prueba, los hallazgos y resultados de broncoscopia, y si estos han propiciado modificaciones al tratamiento y beneficios adicionales al paciente y a la institución, ya que hay estudios que refieren utilizar estos resultados para dirigir el tratamiento e influir de manera positiva; por ejemplo en el acortamiento de estancia hospitalaria, entre otros.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales fueron los hallazgos de la broncoscopia y lavado broncoalveolar en pacientes pediátricos inmunocomprometidos de enero de 2015 a diciembre de 2018?

HIPÓTESIS

Debido al carácter descriptivo del protocolo no requiere formulación de hipótesis

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer los hallazgos macroscopicos de la broncoscopia y resultados de LBA en los pacientes pediátricos con inmunocompromiso y complicaciones respiratorias infecciosas de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr Silvestre Frenk Freund”.

Objetivos específicos

1. Determinar la tasa de recuperación microbiológica en las muestras de lavado broncoalveolar
2. Determinar la tasa de modificación en el manejo terapéutico después de conocer los hallazgos y obtener el resultado de lavado broncoalveolar
3. Conocer las principales etiologías de inmunocompromiso por la que los pacientes son sometidos a broncoscopia
4. Conocer los microorganismos reportados más frecuentemente en el cultivo de lavado broncoalveolar

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Transversal, comparativo, retrospectivo, observacional.

Lugar donde se realizó el estudio

Servicio de Neumología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr Silvestre Frenk Freund”.

Universo de trabajo

Pacientes menores de 17 años con inmunocompromiso.

Se definió paciente con inmunocompromiso aquel que con una enfermedad por involucro de anticuerpos, células, complemento, receptores (inmunodeficiencias primarias), o alguna condición que genere un estado persistente de afección a la respuesta inmune asociado a otra enfermedad o afección específica o que están relacionadas con el tratamiento por ejemplo: infecciones, cáncer , enfermedades sistémicas, tratamientos inmunosupresores y trasplante que condicionen un estado de susceptibilidad del sistema inmune. (37,38)

Descripción del estudio

En el servicio de Neumología Pediátrica se evalúan pacientes con estado de inmunocompromiso que cursan con complicaciones respiratorias, estos pacientes como parte de su protocolo ameritan realización de broncoscopia de acuerdo a sus condiciones clínicas, con el fin de contribuir al diagnóstico y tratamiento. En este sentido el estudio inició al revisar de manera retrospectiva los reportes de broncoscopia resguardados en el servicio en un periodo de 4 años, comprendido del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018; y que cumplieron los criterios de selección asentados en la hoja de recolección de datos: nombre, edad, NSS, diagnóstico causante de inmunocompromiso, hallazgos de broncoscopia y características macroscópicas de lavado broncoalveolar. Para cada uno de estos pacientes se revisó el registro de laboratorio clínico (intralab) y se identificó el resultado de aislamiento microbiológico del lavado broncoalveolar. Posteriormente en el expediente clínico se recabó el reporte citológico, y se revisó si existió alguna modificación al tratamiento posterior a la realización de la broncoscopia y conocer el resultado de LBA, así como que no contaran con criterios de exclusión como son falla para crecer por causa asociada al inmunocompromiso, alteración en la mecánica de la deglución, enfermedad por reflujo gastroesofágico, malabsorción, malformaciones congénitas pulmonares, mediastinales e intubación por más de 2 semanas. Toda la información obtenida se registró en una base de datos de excel.

Criterios de selección

Inclusión

1. Pacientes Menores de 17 años
2. Pacientes con alguna etiología que determine un estado de inmunocompromiso y síntomas respiratorios
3. A quienes se les realizó broncoscopia con LBA entre el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018 en el servicio Neumología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr Silvestre Frenck Freund

Exclusión

1. Desnutrición severa asociada a falla para crecer que no se asociara con diagnóstico de algún tipo de inmunocompromiso, alteración de la mecánica de la deglución en cualquiera de sus fases, enfermedad por reflujo gastroesofágico o enfermedades que involucren mala absorción como: intestino corto.
2. Enfermedades que condicionen alteraciones mecánicas de la vía aérea (pacientes con intubación más de 2 semanas, malformaciones congénitas de la vía aérea y mediastinales).

Eliminación. Pacientes que no contaron con muestra enviada a microbiología.

Operacionalización de las variables

VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN

Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento.	Se calculará desde el nacimiento hasta la fecha de la broncoscopia.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Características reproductivas de estructura, funciones fenotipo y genotipo que diferencian hombres de mujeres.	Hombre o mujer según se encuentre registrado en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Femenino/ Masculino
Causa de inmunocompromiso	Identificación de la naturaleza de una enfermedad o condición que genera un estado de susceptibilidad del sistema inmune. (37, 38)	Diagnóstico que causa el estado de inmunocompromiso.	Cualitativa nominal	Etiología de la enfermedad: Neoplasias Inmunodeficiencias VIH Reumatológicas Otras causas Postrasplante

Operacionalización de las variables

NOMBRE	CONCEPTO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Reporte citológico	Informe del análisis histológico del lavado broncoalveolar.	Reporte del servicio de patología de la muestra de lavado broncoalveolar	Cualitativa nomina	Diagnóstico histopatológico
Aislamiento microbiológico	Identificación del genotipado microbiano, antibiograma y detección de resistencias en lavado broncoalveolar.	Reporte de laboratorio de la muestra de lavado broncoalveolar	Cualitativa nominal	Microrganismo
Hallazgos broncoscopicos	Características macroscópicas patológicas encontradas durante la realización de broncoscopia.	Reporte de broncoscopia.	Cualitativa nominal	Características macroscópicas patológicas encontradas en la vía aérea
Rendimiento de la broncoscopia	Hallazgo broncoscópico, o aislamiento microbiológico que lleva a un cambio en el manejo del paciente (14,18,19,2,29)	Frecuencia de recuperación microbiológica en el lavado broncoalveolar o cambios inmediatos en el tratamiento del resultado de la broncoscopia	Cuantitativa discreta	Número de pacientes con el cambio y/o porcentaje de recuperación microbiológica

Tamaño de la muestra

No se calculó tamaño de muestra porque fueron incluidos todos los resultados broncoscopicos en el periodo estudiado que cumplieron los criterios de selección.

Muestreo

El muestreo fue no aleatorio de casos consecutivos de aquellos sujetos de investigación que cumplieron los criterios de selección.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de las variables, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencia simple y porcentajes. En cuanto a las variables cuantitativas debido a que la distribución fue no paramétrica se utilizó medianas y rangos intercuartiles. Se calculó una tasa de aislamientos; calculada colocando en el numerador número de sujetos con aislamiento de LBA positivo y en el denominador el número total de estudios, así como una tasa de modificación terapéutica; calculada colocando en el numerador número de sujetos con la modificación realizada tras la realización de la broncoscopia o resultado de LBA y en el denominador el número total de estudios.

El análisis se llevó cabo con el paquete estadístico SPSS versión 24.0 (IBM).

Factibilidad

Recursos humanos

Responsable: Dennis Sánchez Durán, médico residente de Neumología Pediátrica.

Asesor de tesis: Dra. Brenda Aguilar Viveros

Asesor metodológico: Dr. Horacio Márquez Gonzalez

Asesor de patología: Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes

Recursos materiales

Expedientes clínicos y electrónicos, Base de datos en el servicio de neumología pediátrica, hojas de registro de consulta externa, computadora con paquetería de Oficce, hojas blancas, plumas, conexión a internet.

Recursos financieros

Fue financiado en su totalidad por la responsable de tesis.

ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente estudio se tomó en cuenta las normas de la declaración de Helsinki y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, artículo 17, fracción I, publicado en el Diario Oficial el 6 de Enero de 2014, se considera una investigación sin riesgo, ya que es retrospectivo y no se realizaron intervenciones al paciente. Por lo anterior, no se requirió de un consentimiento informado.

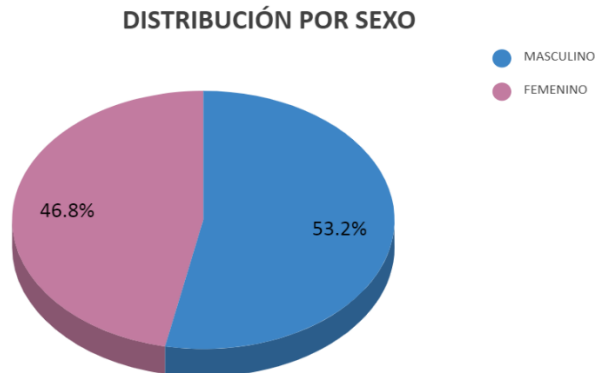
En todo momento se mantuvo en anonimato el nombre del paciente.

Antes del inicio del estudio, el proyecto fue sometido a evaluación por parte del Comité de Investigación y Ética del hospital, con fecha de aprobación el 22 de noviembre de 2018, registro R-2019-3603-063.

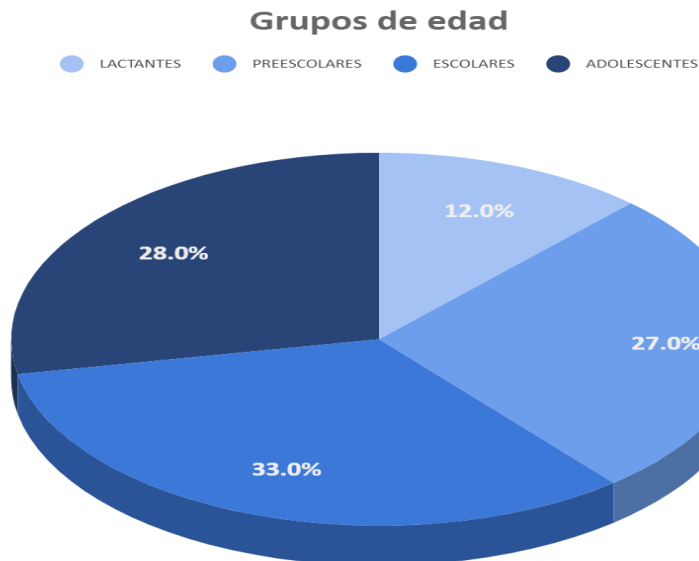
Mediante este estudio conocemos datos estadísticos que nos permiten mejorar la atención a los pacientes con inmunocompromiso.

RESULTADOS

De la revisión inicial de los reportes de broncoscopia resguardados en el departamento de neumología pediátrica del periodo comprendido del del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018 se obtuvieron 140 pacientes con diagnósticos que involucraban inmunocompromiso, de estos se eliminó un paciente ya que no fue posible encontrar resultados de cultivo de lavado broncoalveolar en el sistema Intralab, teniendo un total de 139 pacientes de los cuales 74 (53.2%) correspondían al sexo masculino y 65 (46.8%) correspondían al sexo femenino.

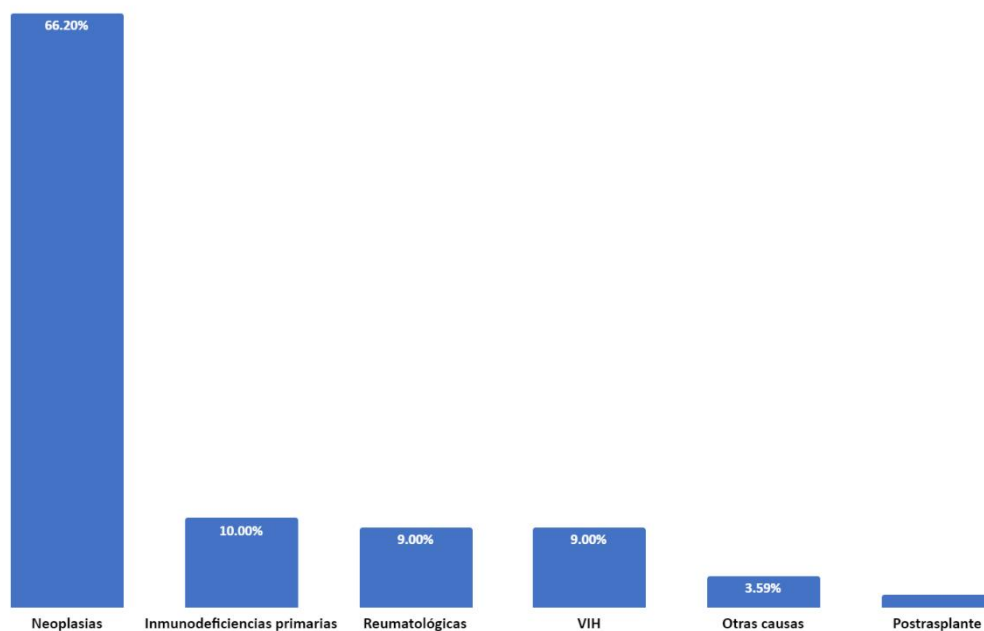


La siguiente gráfica representa los grupos de edad. Con una media de edad de 7.6 años (rango de edad de 2 meses a 16 años).



Para identificar la etiología del inmunocompromiso se clasificaron a los pacientes en 6 grupos como ilustra la siguiente gráfica.

Etiología del inmunocompromiso



Las neoplasias fueron el grupo principal dentro de las cuales se encontró que la leucemia linfoblástica aguda (38%), linfoma no Hodgkin (19.56%) y leucemia mieloide aguda son las tres primeras causas de enfermedades neoplásicas de los pacientes con una afección pulmonar infecciosa.

NEOPLASIAS	n	%
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	35	38%
LINFOMA NO HODGKIN	18	19.56%
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	15	16%
OSTEOSARCOMA	4	4.34%
TUMOR GERMINAL	4	4.34%
LINFOMA DE HODGKIN	4	4.34%
HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS	2	2.17%
ANEMIA APLÁSICA	2	2.17%
LINFOMA CUTÁNEO	2	2.17%
TUMOR RABDOIDE TERATOIDE	1	1.08%
CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES	1	1.08%
HEPATOBLASTOMA	1	1.08%
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA	1	1.08%
ASTROCITOMA	1	1.08%
GANGLIOMA	1	1.08%
N	92	100%

Tabla 1. Neoplasias

El lupus eritematoso sistémico fue la afección principal dentro del grupo de las enfermedades reumatológicas, seguido de la granulomatosis de Wegener.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	n	%
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	6	46%
GRANULOMATOSIS DE WEGENER	2	15.38%
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL	1	7.69%
POLIARTERITIS NODOSA	1	7.69%
DERMATOMIOSITIS	1	7.69%
POLIANGEITIS	1	7.69%
ESCLEROSIS SISTÉMICA	1	7.69%
N	13	100%

Tabla 2. Enfermedades reumatológicas

Dentro de las inmunodeficiencias primarias, se obtuvieron que la enfermedad granulomatosa crónica y la inmunodeficiencia combinada severa son las dos más frecuentes con un 21%, seguidas del síndrome de Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia de células T y neutropenia cíclica con 14.2%.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	n	%
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA	3	21%
INMUNODECIENCIA COMBINADA SEVERA	3	21%
SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH	2	14.20%
INMUNODEFICIENCIA DE CÉLULAS T	2	14.20%
NEUTROPENIA CÍCLICA	2	14.20%
DÉFICIT DE SUBCLASES DE IgG	1	7.14%
DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgM	1	7.14%
N	14	100%

Tabla 3. Inmunodeficiencias primarias

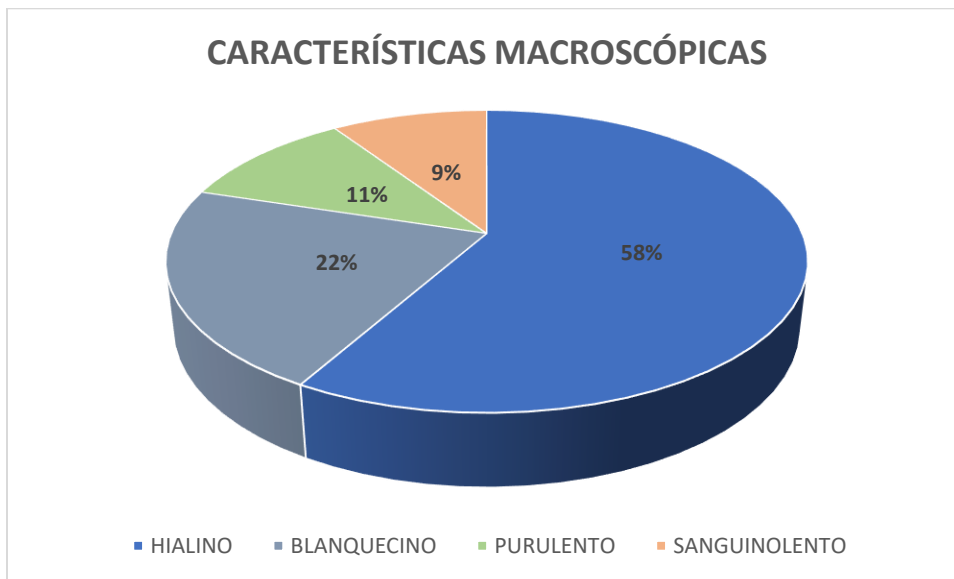
Se registraron dos casos de pacientes postrasplantados; uno de ellos postrasplantado de hígado y otro de médula ósea.

En el grupo denominado como otras causas se incluyeron 5 casos consistentes en síndrome de Cushing (n=1), insuficiencia renal crónica (n=2) y enfermedad de Crohn (n=2) .

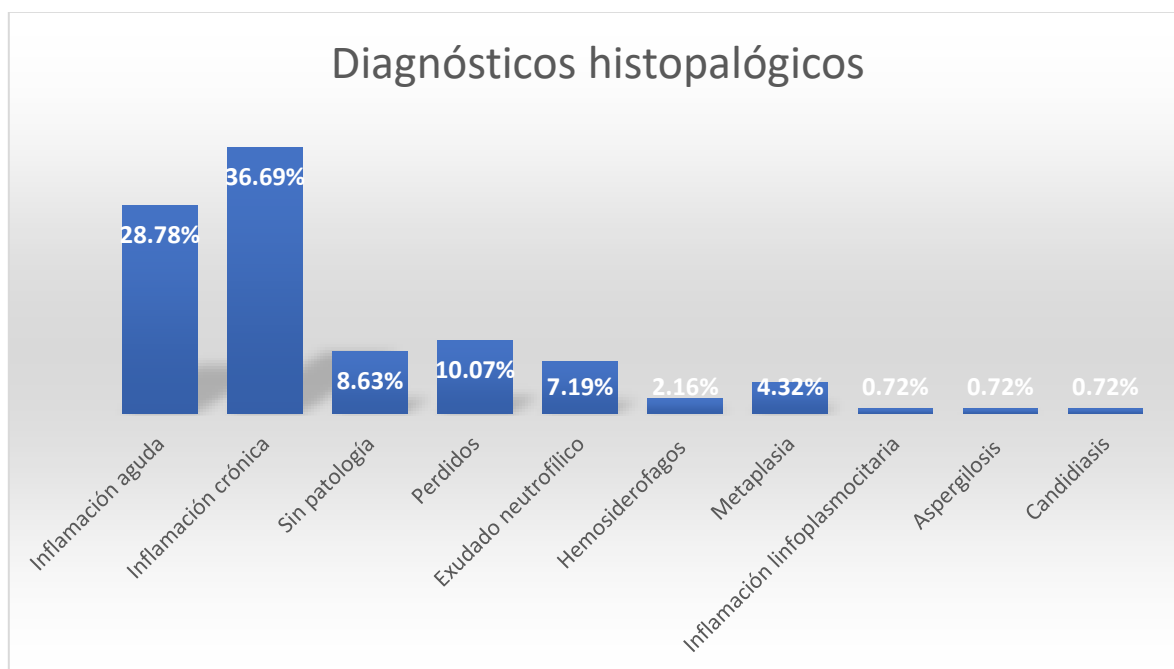
Al tomar el registro de los reportes de broncoscopia se encontró que 37 pacientes tenían un solo diagnóstico broncoscópico y 102 pacientes contaban con dos o más diagnósticos, para un total de 226 diagnósticos, que se clasificaron en 16 grupos según los hallazgos broncoscópicos siendo el más frecuente la hipersecreción bronquial con 36.7% (n=86), seguida de bronquitis leve 19.9% (n=45), supuración broncopulmonar 5.3% (n=12) y traqueobronquitis leve 4.9% (n=11) , cabe

mencionar que agrupando los diferentes grados de traqueobronquitis se obtiene un 18.1% (n=41).

Las características macroscópicas de lavado broncoalveolar se registraron en cuatro grupos de acuerdo a su aspecto: hialino 58.3% , blanquecino 21.6%, purulento 10.8% y hemático 9.4%.



Se solicitó la colaboración del servicio de patología para obtener los diagnósticos histopatológicos, de los 139 pacientes en el 10% no se logró recabar el reporte histopatológico, el resto con los siguientes diagnósticos histopatológicos.



Se recabaron todos los resultados de cultivo de LBA encontrándose que 84 de los 139 pacientes tuvieron un aislamiento positivo para algún microorganismo; con una tasa de aislamiento del 60.4%, de los 84 pacientes con aislamiento 34 tuvieron más de 1 aislamiento, con un total de 130 aislamientos. El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *Streptococcus Viridans* con un 30.8%, seguido de *Candida Albicans* con 20% y *Pseudomonas Aeruginosa* con 7.7%. La PCR para *Tuberculosis* resultó reactiva en 3.8% de los pacientes. En 55 pacientes no se logró aislamiento microbiológico de los cuales se describieron los hallazgos macroscópicos, resultado histopatológico y se incluyeron para obtener la tasa terapéutica.

Respecto a los aislamientos de *Streptococcus Viridans*, se encontró la inflamación aguda inespecífica en la mayoría de los casos con reporte de predominio de neutrófilos y macrófagos, únicamente en 3 de las muestras se refirieron células escamosas sin especificar porcentaje, y una de las muestras reportada con material escaso.

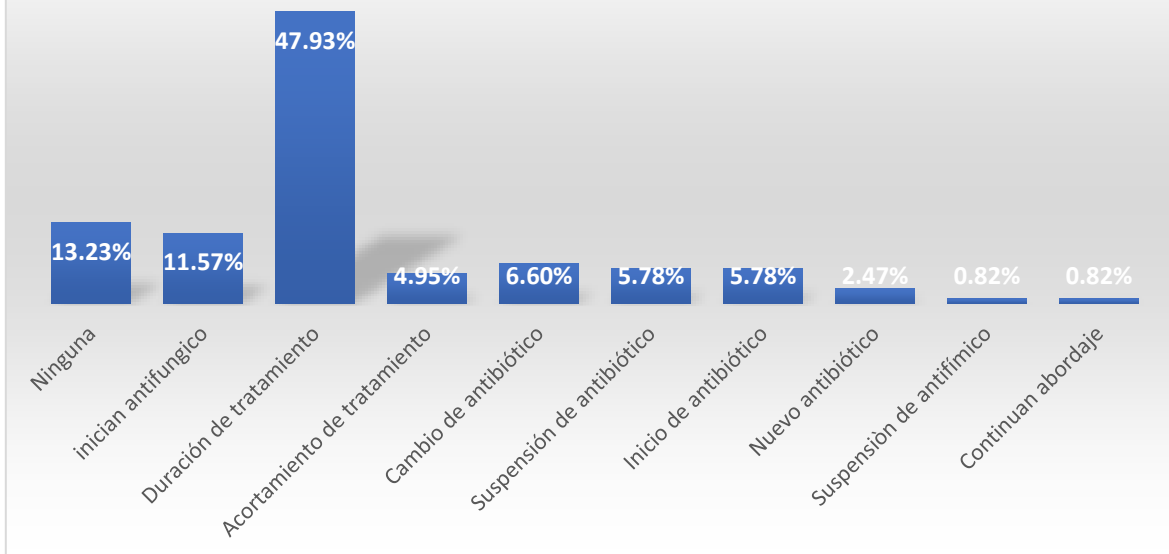
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	N	%
INFLAMACIÓN AGUDA INESPECÍFICA	17	42.5
INFLAMACIÓN MIXTA	12	30
INFLAMACIÓN CRÓNICA INESPECÍFICA	7	17.5
EXUDADO NEUTROFÍLICO	1	2.5
SIN PATOLOGIA	3	7.5

Tabla 4. Diagnósticos histopatológicos en pacientes con aislamiento de *Streptococcus Viridans*.

De los 84 pacientes con aislamientos positivos, diecisiete de ellos presentaron coinfección bacteriana/fúngica (20.23%) siendo la coinfección más frecuente *Candida Albicans/Streptococcus Viridans* (n=10) seguida de *Candida Albicans/Pseudomonas Aeruginosa* (n=2). En cuanto a la coinfección bacteriana/tuberculosis se encontraron dos casos igualmente asociados a *Streptococcus Viridans* y *Pseudomonas Aeruginosa*.

Finalmente se realizó la revisión de expedientes para conocer la intervención realizada posterior a la broncoscopia. De los 139 pacientes ingresados al estudio, se registraron 13 defunciones y 5 pacientes perdidos por edad, por lo cual se encontraron 121 expedientes resguardados en el archivo de estos en 16 pacientes no se realizó ninguna intervención posterior a los resultados de broncoscopia, con una tasa de modificaciones terapéuticas de 86%. Las acciones se enlistan a continuación establecimiento de la duración del tratamiento 47.9%, inicio de antifúngico 11.6%, cambio de antibiótico 6.6%, suspensión de antibiótico 5.8%, inicio de antibiótico 5.8%, suspensión de antifúngico 0.8% y continuar abordaje de estudio 0.8%.

Modificaciones terapéuticas



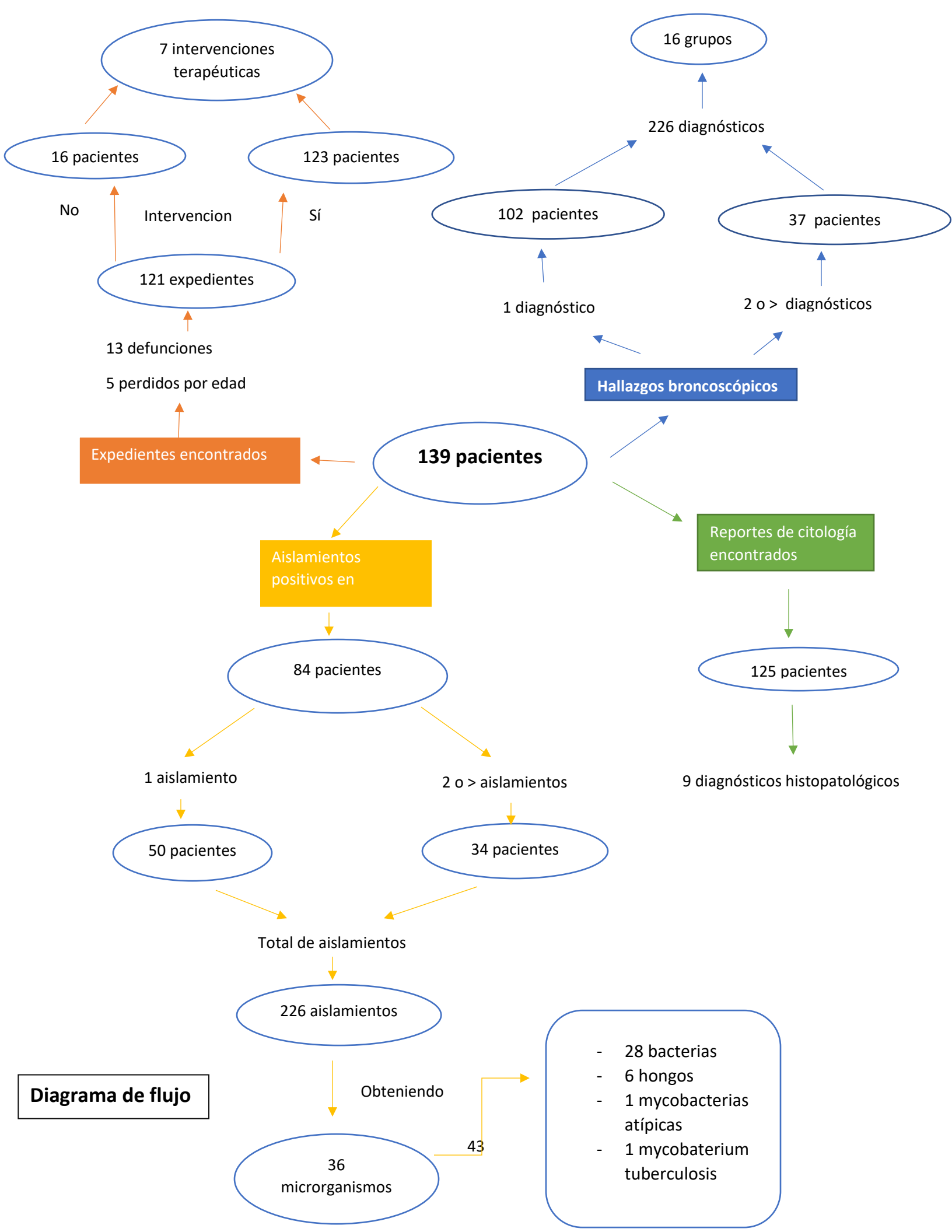
Características generales		
	n	%
Sexo		
Hombre	74	53.2
Mujer	65	46.8
Distribución por edad		
Lactantes	16	12.0
Preescolares	38	27.0
Escolares	46	33.0
Adolescentes	39	28.0
Etiología		
Neoplasias	92	66.2
Inmunodeficiencias primarias	14	10.1
Reumatológicas	13	9.4
VIH	13	9.4
Otras causas	5	3.6
Postrasplante	2	1.4

Características de LBA		
Purulento	15	10.8
Blanquecino	30	21.6
Hialino	81	58.3
Hemático	13	9.4
Hallazgos broncoscopicos		
Normal	5	2.2
Hipersecreción bronquial	83	36.7
Bronquitis leve	45	19.9
Bronquitis moderada	5	2.2
Traqueobronquitis leve	11	4.9
Traqueobronquitis moderada	8	3.5
Traqueobronquitis severa	4	1.8
Traqueobronquitis membranosa leve	7	3.1
Traqueobronquitis membranosa moderada	7	3.1
Traqueobronquitis membranosa severa	4	1.8
Hemorragia pulmonar	9	4.0
Supuración broncopulmonar	12	5.3
Obstrucción bronquial	8	3.5
Lesión granulomatosa	7	3.1
Lesión cicatrizal	6	2.7
Compresión no pulsátil	5	2.2
Intervención		
Defunción	13	9.4
Perdido por edad	5	3.6
Ninguna	16	13.2
Inició de antifúngico	14	11.6
Duración de tratamiento	58	47.9
Acortamiento de tratamiento	6	5.0
Cambio de antibiótico	8	6.6
Suspensión de antibiótico	7	5.8
Inicio de antibiótico	7	5.8
Nuevo antibiótico	3	2.5
Suspensión de antifímico	1	0.8
Continúan abordaje	1	0.8

TABLA DE FRECUENCIA DE DATOS

AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS	N	%
<i>Streptococcus viridans</i>	40	30.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0.8
<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	2	1.5
<i>Candida albicans</i>	26	20.0
<i>Escherichia coli</i>	4	3.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> multirresistente	1	0.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	7.7
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	0.8
<i>Sthaphylococcus xylosus</i>	1	0.8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	3.8
<i>Kocuria rosea</i>	1	0.8
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1	0.8
<i>Sthaphylococcus epidermidis</i>	1	0.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.8
<i>Sthaphylococcus haemolyticus</i>	3	2.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.8
<i>Streptococcus agalactie</i>	1	0.8
<i>Pasteurella canis</i>	1	0.8
<i>Kocuria varians</i>	1	0.8
<i>Sthaphylococcus carnosus</i>	1	0.8
<i>Acinetobacter juni</i>	1	0.8
<i>Penicillum sp</i>	1	0.8
<i>Candida sp</i>	1	0.8
<i>Aspergillus flavus</i>	1	0.8
<i>Aspergillus terreus</i>	1	0.8
<i>Escherichia coli</i> multirresistente	1	0.8
<i>Mycobacterias atípicas</i>	1	0.8
Tres hongos filamentosos	3	2.3
<i>Sthaphylococcus coagulasa negativo</i>	2	1.5
<i>Candida glabatra</i>	1	0.8
<i>Candida no albicans</i>	1	0.8
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0.8
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.8
BAAR	1	0.8
PCR para TB	5	3.8

TABLA DE FRECUENCIA. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS



DISCUSIÓN

A partir de los resultados encontrados, analizando nuestro objetivo principal el cual era conocer los hallazgos macroscópicos de broncoscopia de los pacientes inmunocomprometidos con afección pulmonar; se encontró que la hipersecreción bronquial, bronquitis leve, traqueobronquitis, hemorragia pulmonar y supuración broncopulmonar son los diagnósticos más comunes en nuestra población de estudio, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura ya que refieren en la mayoría de los casos una apariencia y anatomía normal de la vía aérea (17, 20), sin embargo hasta el momento la literatura no ofrece una descripción amplia de este rubro únicamente algunos autores como Kendig (39) y Taussing (40) mencionan la utilidad de la broncoscopia para evaluar la enfermedad endobronquial o compresión bronquial entre otros hallazgos como efectos citotóxicos pulmonares, infiltraciones malignas o vasculitis (8), Por lo anterior nuestro estudio resulta pionero en la descripción de hallazgos broncoscopicos en este tipo de pacientes. En relación con los hallazgos broncoscopicos descritos se encontró una heterogeneidad en la descripción lo cual habla de la necesidad de llegar a un consenso intraservicio.

Mención aparte merece la descripción de los hallazgos broncoscópicos descritos en los 5 pacientes con PCR para tuberculosis que resultaron reactivas, los hallazgos descritos fueron hipersecreción bronquial y endobronquitis leve en 4 de los 5 casos, se describió también mucosa granular en uno de ellos y hemorragia de predominio de lóbulo medio dichos hallazgos están en relación con la clasificación para tuberculosis endobronquial de Chung (25). El paciente en el que se consiguió aislamiento para *Aspergillus flavus* y *terreus* mostro una traqueobronquitis moderada con placas blanquecinas firmemente adheridas, se sabe que el *Aspergillus* puede ocasionar traqueobronquitis con alguna de las siguientes lesiones: úlcera, nódulo, pseudomembranas, placas blanquecinas o costras (39,41).

El siguiente objetivo fue determinar las características de lavado broncoalveolar se describió su aspecto en 4 características macroscópicas; hialino, blanquecino, purulento y hemático, en comparación con los autores como Park et al, Pattishall et al, Azevedo et al y Vega-Briceño et al. (1, 2, 6, 42) no se comentan las características macroscópicas del líquido de lavado broncoalveolar centrandose sus estudios en la descripción de la citología y en los aislamientos microbianos, sin embargo como es comentado por la Sociedad Europea Respiratoria (21) dentro del análisis de LBA aún se encuentran muchos campos de investigación.

En cuanto a los diagnósticos histopatológicos, Pattishall (2) reporta diagnóstico para *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*, Boersmaa reporta 2 diagnósticos histopatológicos para Aspergilosis invasiva, y Azevedo reporta resultados histopatológicos para tuberculosis, neumonía linfocítica, identificación bacteriana, e infección fúngica. Los diagnósticos histopatológicos con mayor frecuencia reportados en nuestro estudio fueron la inflamación aguda la cual es una de defensa inmediata contra los alérgenos, patógenos o agentes nocivos inhalados, donde la

integridad estructural del aparato respiratorio es vital para evitar la infección por los microorganismos inhalados. Y en segundo la inflamación crónica que es la consecuencia normal de un proceso inflamatorio agudo es la resolución completa (39). Sin embargo, muchas afecciones inflamatorias de la vía aérea son crónicas y se deben a una respuesta inflamatoria exagerada que no se ha resuelto o que lo ha hecho de forma inadecuada. Ambas etiologías resultan inespecíficas de alguna etiología en particular. Cabe destacar que en los artículos revisados dan mayor importancia a un diagnóstico microbiológico que histopatológico y que la heterogeneidad de los diagnósticos brindados por patología complica la clasificación y evaluación de los datos.

En nuestro estudio se obtuvo aislamiento microbiológico en 60.4%, el rango de aislamiento descrito en la literatura para evaluar el rendimiento microbiológico de lavado broncoalveolar en pacientes pediátricos con inmunocompromiso varía de un 25% – 80 % aproximadamente (1,2, 6,13, 20, 42, 43, 44, 52) . Resultados obtenidos por Winthrop et al 58%, Azevedo et al 60.4%, Rizik et al 53% y Elbahlawan et al 69% son los más concordantes con nuestro resultado. Winthrop y colaboradores analizaron una población de 26 niños de edades entre 15 meses a 17 años por un período de 1 año consiguiendo la identificación de agentes infecciosos en 58% del total de pacientes, Rizik et al, en un estudio retrospectivo de 8 años realizaron broncoscopia con lavado broncoalveolar a pacientes del servicio de hematología y procesos infecciosos respiratorios con un aislamiento de 53% de sus 117 pacientes estudiados por otra parte Azevedo (6) realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de VIH y neumonía a quienes se realizó broncoscopia y LBA consiguiendo aislamiento en 27 pacientes , de igual forma Elbahlawan (44) realizó un estudio retrospectivo en el Hospital de St. Jude Children's Research Hospital incluyendo 64 pacientes con diagnóstico de Leucemia obteniendo el rendimiento ya descrito. Por otra parte, Furuya (9) y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital de Pediatría del Hospital siglo XXI de 2002 a 2005 , en pacientes pediátricos inmunocomprometidos con sospecha de enfermedad pulmonar, utilizaron dos grupos ; grupo I aquellos pacientes para quienes los principales estudios de diagnóstico y medidas terapéuticas estaban de acuerdo con la secuencia y el tiempo establecidos por guías de diagnóstico y tratamiento previamente propuesto y el grupo II los niños manejados en desacuerdo con dichas guías, se realizaron 8 y 5 broncoscopias con LBA en estos grupos respectivamente , reportando un rendimiento de aislamiento para el grupo I del 87.5% (7/8 aislamientos) y para el grupo II 80% (4/5 aislamientos), lo cual contrasta con nuestro resultado, sin embargo hay que destacar que el objetivo de dicho estudio era el impacto en la toma de decisiones de acuerdo a una guía de diagnóstico y tratamiento por lo tanto la metodología no es la misma, y que el número de pacientes con realización de broncoscopia y LBA es menor a nuestro grupo de estudio.

Los aislamientos microbiológicos principales en nuestro estudio fueron *Streptococcus Viridans* 30.8%, *Candida Albicans* 20% y *Pseudomonas Aeruginosa* 7.7%. Los *Streptococcus del grupo Viridans* se pueden encontrar en condiciones normales en la mucosa oral, respiratoria y/o gastrointestinal, se consideran patógenos de poca virulencia sin embargo son agentes etiológicos de diversos procesos patológicos de gran repercusión sanitaria (46) , además en pacientes hematológicos se han detectado bacteriemias que pueden llegar a ser fulminantes (47) por lo que es indispensable contemplar este microorganismo al iniciar el manejo antimicrobiano y así incidir en la mortalidad. Incluso como lo menciona la Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer de la Sociedad Americana para enfermedades infecciosas el daño a la mucosa y la granulocitopenia producidos por las altas dosis de citarabina se conoce como un factor de riesgo para la infección por *Streptococcus Viridans* (48) , Vega y colaboradores en Utility of Bronchoalveolar Lavage in Immunocompromised Children: Diagnostic Yield and Complications reportan cultivos positivos para este microorganismo (42) , el Consenso Nacional de Riesgo de infección en el paciente oncológico del Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría (49) también lo menciona dentro de los principales microorganismos bacterianos para el desarrollo de una infección con un foco respiratorio y la Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica refiere que dentro del grupo de los grampositivos ocupa del 8 al 30% aproximadamente (50) . En los casos de aislamiento positivo para *Streptococcus Viridans* se revisó particularmente los reportes de citología en los cuales se encontró un mayor porcentaje de inflamación aguda (42.5%) e inflamación mixta (30%) como diagnósticos, se revisó celularidad encontrando un predominio de neutrófilos y macrófagos todo esto con el fin de descartar que se tratará de muestras contaminadas, obtuvimos concordancia clínica, citológica y microbiológica en la mayoría de las muestras.

Las levaduras como *Candida* también se encuentran como comensales en las mucosas, sin embargo, en los pacientes en quienes la barrera mucocutánea está lesionada se puede permitir el ingreso al torrente sanguíneo y causar infecciones severas y fungemia. Se sabe que los pacientes neutropénicos con fiebre persistente pese al tratamiento antibacteriano de amplio espectro tienen un riesgo aproximado del 20% de desarrollar una infección fúngica invasiva (47). El número de aislamientos para las diferentes especies de *Cándida* obtenidos en este estudio representa un 21.58% (30 aislamientos) siendo la mayoría de los casos debidos a *Candida Albicans* (26 aislamientos) otras especies encontradas son *Candida Parapsilosis* y *Candida Glabrata*, estos resultados difieren de los reportado en la literatura por ejemplo Pattishall et al reporta 1 aislamiento, Taskaban et al 12 aislamientos , Elbahlawan 2 aislamientos , Stokes 1 aislamiento , Rizick 4 aislamientos y en México Furuya et al reportan 6 aislamientos, sin embargo se debe tener en cuenta que el número de LBA analizados en nuestro estudio en

comparación con todos los demás es mayor, además que en los últimos años se reporta un incremento de las infecciones causadas por *Candida* en pacientes con inmunocompromiso, resulta de vital importancia tener este patógeno en consideración ya que se ha reportado hasta un 39% de mortalidad en casos de fungemia (49)

Pseudomonas Aeruginosa es uno de los principales patógenos pulmonares en la fase neutropénica (51), en este estudio se logró el aislamiento en 7.7% (10 casos), en los artículos revisados el número de aislamientos para este gramnegativo es variado desde uno hasta siete aislamientos (9,13,20,42) , sin embargo se debe tener siempre presente ya que cuenta con una alta mortalidad por bacteriemia similar a la causada por fungemia (49). En cuanto a *Escherichia Coli* se considera un gramnegativo causante de infecciones en pacientes con inmunocompromiso en este caso se reporta un aislamiento del 3.59% (5 casos).

Se obtuvo aislamiento para *Aspergillus Flavus* y *Aspergillus Terreus* en un paciente coincidiendo con lo reportado por Elbahlawan, Park, Pathissal, Khan y Vega todos ellos con un aislamiento reportando *Aspergillus Flavus* y *Fumigatus* por otro lado Furuya Et al reportan dos aislamientos para *Aspergillus* sin especificar especie. Los pacientes con mayor riesgo de presentar aspergilosis pulmonar invasiva son aquellos con leucemia mieloide aguda y típicamente quienes persisten con neutropenia más de 2 semanas (51), en este caso el paciente contaba con diagnóstico de neutropenia cíclica cabe destacar que en este paciente tanto el resultado microbiológico, histopatológico y determinación de galactomanano concordaron de manera positiva. El aislamiento de *Aspergillus* spp u otro hongo filamentoso tiene un alto valor predictivo para infección verdadera, lo que hace aconsejable el tratamiento antimicótico, particularmente en pacientes con neutropenia severa prolongada y receptores de trasplante de células hematopoyéticas alogénico (49), en este estudio se obtuvieron tres aislamientos para coinfección con tres hongos filamentosos sin describir sus especies, en pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin linfoblástico estadio IV primario de hueso.

La PCR para Tuberculosis resultó reactiva en 3.8% (5 aislamientos) , cuatro casos más con Vega- Briceño et al quienes reportan un caso para *Mycobacterium Tuberculosis* , el resto de los estudios revisados no reportan muestras positivas para este microorganismo, ni mencionan haberlas realizado.

En el estudio de Furuya et al, no se reportan aislamientos en lavado broncoalveolar para *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* y *Tuberculosis* lo que contrasta con nuestros resultados.

Las principales etiologías de inmunocompromiso fueron las neoplasias y dentro de estas la leucemia linfoblástica aguda se posicionó en el primer sitio, concordando por lo descrito en los estudios de Park, Patishall, Vega, Ratjen y Rizic.

Como sabemos realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar ofrece un diagnóstico precoz y preciso, así como la oportunidad de emplear antibióticos apropiados incluso el retiro de medicamentos tras conocer un resultado de LBA como el inicio o suspensión de antifúngicos de acuerdo a Tasbakan et al. En el estudio de Elbahlawan los procedimientos resultaron en un cambio en la cobertura antimicrobiana en 83% de sus pacientes tras el resultado de lavado broncoalveolar, mientras que Winthrop refiere haber modificado el tratamiento antimicrobiano en 40% de los pacientes en su estudio (43,44,52) . En el presente estudio tras conocer el resultado de LBA se realizó modificación terapéutica en 86% de los casos, la mayor de ellas fue la definición de duración de tratamiento, y otras como coincide con la literatura el inicio, cambio o suspensión de algún medicamento antimicrobiano.

DEBILIDADES

- Estudio retrospectivo
- 15% de expedientes perdidos para evaluar la modificación terapéutica posterior a resultado de broncoscopia y/o lavado broncoalveolar.

FORTALEZAS

- Económico
- Estudio de diferentes variables
- Buen control de la selección de los sujetos de estudio.
- Período de estudio (4 años)
- Tamaño de la población de estudio
- A partir de los resultados se pueden realizar estudios posteriores

CONCLUSIONES

La presencia de procesos infecciosos respiratorios en pacientes con inmunocompromiso que ameritaron realización de broncoscopia y lavado broncoalveolar fue discretamente mayor en el sexo masculino (53%) en comparación con el sexo femenino (47%).

La edad con mayor prevalencia fueron los escolares con 33%.

Las neoplasias son las que con mayor frecuencia generaron inmunocompromiso, de estas la leucemia linfoblástica aguda es la más común.

La hipersecreción bronquial es el diagnóstico broncoscópico que se reportó con mayor frecuencia.

El diagnóstico histopatológico más frecuente fue la inflamación crónica inespecífica

La tasa de aislamiento de microorganismos correspondió a 60.4%.

Los aislamientos microbiológicos principales fueron *Streptococcus Viridans* 30.8%, *Candida Albicans* 20% y *Pseudomonas Aeruginosa* 7.7%, lo que permitirá considerarlos para la instauración de un tratamiento temprano.

La tasa de intervención terapéutica fue de 86%, siendo la definición de la duración de tratamiento la acción más frecuentemente realizada.

Se cumplió con el objetivo del estudio, el cual era describir los hallazgos de broncoscopia y lavado broncoalveolar, se confirmó la utilidad al documentar el porcentaje de aislamiento de la broncoscopia, logrando identificar microorganismos específicos lo cual pude brindar la oportunidad de un tratamiento antimicrobiano adecuado y aunque las pérdidas para valorar las intervenciones en el manejo de los pacientes fueron de 15 % consideramos que la broncoscopia permite tomar

decisiones para mejorar la atención e instaurar un tratamiento adecuado en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pattishall E, Noyes B, Orenstei D. Use of Bronchoalveolar Lavage in Immunocompromised Children with Pneumonia Pediatric Pulmonology. 1988; 5:1-5
2. Park J, Fogarty S, Brogan T, et al. Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage in Pediatric Cancer Patients. Med Pediatr Oncol. 2002; 39 :175–180
3. Rosenow E, Wilson W, Cockerill F, et al. Pulmonary Disease in the Immunocompromised Host (First of Two Parts. Mayo Clin Proc. 1985; 60:473-487
4. Cuéllar L. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. Rev Med Hered. 2013; 24:156-161
5. Jain P, Sandur S, MD, Meli Y. Role of Flexible Bronchoscopy in Immunocompromised Patients With Lung Infiltrates. Chest Journal. 2004; 125 (2): 712- 722
6. Azevedo S, Coronado R, Nunes L. Study of bronchoalveolar lavage in the HIV- infected children. The Brazilian Journal of Infectuos Disease. 2013; 17 (2) :279 - 280
7. García M, Larramona H, Asensio O. Pulmón en el paciente inmunocomprometido. Pulmón en el paciente inmunodeprimido. Asociación Española de Pediatría. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. (2008); 133 -143
8. Wilson W, Franklin M. Cockerill I. Pulmonary Disease in the Immunocompromised Host (Second of Two Parts). Mayo Clin Proc, 1985 ; 60 : 610 – 631
9. Furuya M, González F, Vargas M, et al. Guidelines for diagnosing and treating pulmonary infiltrates in children with acute leukaemia: impact of timely decisions. Acta Pediátrica, 2008;97: 928–934
10. Hernandez E, Furuya M.,2002. Enfermedades respiratorias pediátricas. Neumonía en pacientes con inmunocompromiso, México: Manual Moderno.
11. Deterding R, Wagener J, Lung biopsy in immunocompromised children: When, how, and who?. The Journal of Pediatrics Editorials . 2000;137 (2): 147-149
12. Canals M, Sabbagh E, Chernilo S. Neumonías en el inmunocomprometido: perspectiva desde el diagnóstico por imágenes, e inferencia Bayesiana. Rev Chilena Infectol 2014; 31 (2): 139-152
13. Rizik S, Hakim R, Bentur L () Bronchoscopy and Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis and Management of Pulmonary Infections in Immunocompromised Children. J Pediatr Hematol Oncol. 2018; (0) 0 : 1- 4
14. Efrati O, Gonik U, Biorai, B. et al. Fiberoptic Bronchoscopy and Bronchoalveolar Lavage for the Evaluation of Pulmonary Disease in

- Children With Primary Immunodeficiency and Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48:324–329
15. Rodríguez C, Martínez S, Arboleda C. Rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos en el Hospital Santa Clara. *Revista colombiana de neumología*. 2003; 16(2) : 88- 94
 16. Pérez G. Infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido. *Neumosur*. 2005: 469- 477
 17. Pérez J, Moreno A, Pérez E, et al. Normativa de broncoscopia pediátrica. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):350–360
 18. Efrati O, Sadeh U, Modan D, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10 (1): 80- 84
 19. Brownlee K, Crabb D. Paediatric bronchoscopy. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77: 272–275
 20. Stokes D, Shenep J, Parham D. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer. *J Pediatr* . 1989; 115 (9):561- 567
 21. Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J* , 2000; 15: 217 – 231
 22. Montaner A. Lavado broncoalveolar. En Pérez J, director. *Broncoscopia pediátrica*. 2da Edición. Madrid, España: Ergon; 2008. 83- 96
 23. Costa A, Scordamaglio P, Suzuki L et al. Indications, clinical outcomes and complications of 1,949 flexible bronchoscopies. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(4):1-7
 24. Hamouda S, Oueslati A, Belhadj I, et al. Flexible bronchoscopy contribution in the approach of diagnosis and treatment of children's respiratory diseases: the experience of a unique pediatric unit in Tunisia. *African Health Sciences*. 2016 ;16 (1): 51- 60
 25. Simsek A, Yapici I, Babalik M, et al. Bronchoscopic diagnostic procedures and microbiological examinations in proving endobronchial tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2016;42(3):191-195
 26. Faro A, Wood R, Schechter M , et al. Official American Thoracic Society Technical Standards: Flexible Airway Endoscopy in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017 ;191(9): 166 – 1080
 27. Baughman R. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994; 49: 3-7
 28. Rizik S, Bronchoscopy and BAL in immunocompromised patients. *Pulmonary Infections in Immune compromised Patients*. 2018
 29. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. *Cáncer infantil en México te presentamos datos epidemiológicos del cáncer en la infancia y la adolescencia con base en el registro de cáncer en niños y adolescentes (RCNA)*. [internet]. [Consultado 15 abril 2019]. disponible en

<https://www.gob.mx/salud%7ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>

30. Gupta s, Howard sc, Hunger sp, et al. Treating Childhood Cancer in Low- and middle-Income Countries. Disease Control Priorities, volumen 3. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk343626/>.
31. Centro nacional para la salud de la infancia y adolescencia. cáncer en la infancia y la adolescencia 2013-2018. Programa de acción específico secretaria de salud. Disponible en <http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/paecancer.pdf>
32. Dirección General de Epidemiología. Registro de cáncer en niños y adolescentes.
33. Montoya J, Gutiérrez T, Morales A. VIH-SIDA en niños: experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2003;16 (3): 145 – 149
34. Cervantes J. Las niñas, los niños y sus derechos humanos ante el VIH. Programa de VIH. 1ra edición. México. julio, 2018.
35. Olguín M. Más de 7 mil 500 menores infectados con VIH sida en México. edición: diana roja. 30 de noviembre de 2016. disponible en <http://www.unamglobal.unam.mx/?p=5275>
36. Latinoamerican Society for Immunodeficiency). Statistics - Pid Registry. disponible en <https://lasidregistry.org/view/statistics/general/2019-05>
37. Dropulic LK, Lederman HM. 2016. Overview of infections in the immunocompromised host. Microbiol Spectrum.2016; 4 (4): 1-43
38. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2015; 35(4): 599–623
39. Wilmott A, Bush R, Deterding F.,2019. Kendig. Enfermedades respiratorias en niños. Madrid España. Elsevier.
40. Taussig L, Landau L., 2008. Pediatric respiratory medicine. Philadelphia, EUA. Elsevier.
41. Cuervo S, Gómez J, Rivas P. Actualización en Aspergilosis con énfasis en Aspergilosis invasora Infecto. 2010; 14(2): 131-144
42. Vega L, Holmgren N, Bertrand P, et al. Utility of Bronchoalveolar Lavage in Immunocompromised Children: Diagnostic Yield and Complications. Arch Bronconeumol 2004;40(12):570-574.
43. Tasbakan S, Gurgun A, Basoglu O, et al. Comparison of Bronchoalveolar Lavage and Mini-Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pneumonia in Immunocompromised Patients Respiration 2011;81:229–235
44. Elbahlawan L, Avent Y, Montoya L, et al. Safety and benefits of bronchoalveolar lavage and lung biopsy in the management of pulmonary infiltrates in children with leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. Author manuscript; 2017 ; 22: 1-13.

45. Soyer T. The role bronchoscopy in the diagnosis of airway disease in children . J Thorac Dis 2016;8(11):3420-3426
46. Alcalde F. Aspectos microbiológicos de los estreptococos del grupo viridans. Antimicrob Agents Chemother 2006; 40:891-894
47. Mateos M, Arguiñano J, Ardaiz M. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados An Sist Sanit Navar. 2005; 28 (1):59-81
48. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cance. CID 2002;34 : 730-941.
49. Pont M, Paganini H, Debbag R, et al. Riesgo de infección en el paciente oncológico. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Arch Argent Pediatr 2003; 101(4):270- 295
50. Cisneros J , Cobo J, Pujol M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25(2):111-30
51. Belleza W, Browne B. Pulmonary considerations in the immunocompromised patient. Emerg Med Clin N Am 21 (2003) 499–531
52. Winthrop A, Waddell T, Superina A. The Diagnosis of Pneumonia in the Immunocompromised Child: Use of Bronchoalveolar Lavage. Journal of Pediatric Surgery. 1990;25(8) : 878-880

ANEXO I: Hoja de recolección de datos.

FOLIO:

NSS: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

PESO: _____

TALLA: _____

Diagnóstico:	
Fecha de Broncoscopia :	Lavado broncoalveolar Sí/No
Hallazgos: - Se cambio el tratamiento al paciente: SI/NO - -	Características macroscópicas: - Reporte citológico: - Aislamiento microbiológico: - -

ANEXO II: Cronograma de actividades.

Actividad	Mayo- Octubre 2019	Noviembre 2019	Noviembre 2019	Noviembre 2019-Enero 2020	Enero 2020	Enero 2020	Enero 2020
Elaboración del protocolo	XXX						
Registro del protocolo		XXX					
Aprobación del protocolo			XXX				
Desarrollo del protocolo				XXX			
Resultados					XXX		
Análisis de resultados y discusión						XXX	
Reporte final de la investigación							XXX