

RENDIMIENTO DE LA BIOPSIA PULMONAR TRANSBRONQUIAL SIN GUÍA
IMAGENOLÓGICA EN TIEMPO REAL, EN LESIONES PULMONARES
SUGESTIVAS DE MALIGNIDAD, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL
CARIBE, 2008-2011

MIKE ALEXANDER GAITAN MOLINA

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO QUIRURGICO
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2011

RENDIMIENTO DE LA BIOPSIA PULMONAR TRANSBRONQUIAL SIN GUÍA
IMAGENOLÓGICA EN TIEMPO REAL, EN LESIONES PULMONARES
PERIFERICAS SUGESTIVAS DE MALIGNIDAD CON BRONCOSCOPIA NORMAL,
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, 2011

MIKE ALEXANDER GAITAN MOLINA

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Cirugía General

Asesores

ROBERTO JUNCO RODRIGUEZ
Médico Internista- Neumólogo
Broncoscopista HUC

ASDRUBAL MIRANDA
Cirujano General
Jefe Sección de Cirugía General UdeC

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO QUIRURGICO
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2011

CONTENIDO

	Pág.
1. PROBLEMA	10
2. VALORACION DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.1 JUSTIFICACIÓN	12
2.2 OBJETIVOS	13
3. MARCO TEÓRICO	14
4. METODOLOGIA	23
4.1 TIPO DE ESTUDIO	23
4.2 POBLACIÓN	23
4.3 MUESTRA	24
4.4 INFORMACION DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO	24
4.5 OBTENCION DE LA INFORMACIÓN	26
4.6 ANALISIS ESTADISTICO	27
4.7 ASPECTOS ETICOS	27

5. CRONOGRAMA	28
6. PRESUPUESTO	31
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	36

1. PROBLEMA

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los países desarrollados, superando al cáncer de próstata y de mama. Esto debido al estadio avanzado al momento del diagnóstico, lo que conlleva a que muchos de estos pacientes nunca lleguen a cirugía.

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 30% tiene la enfermedad localizada en el parénquima pulmonar, el 30% presenta afectación ganglionar intratorácica y el 40% presenta enfermedad a distancia, es decir, la mayoría de pacientes debutan con un cáncer en un estadio avanzado, y aquellos que son tratados en estadios iniciales sólo la mitad permanecen libres de enfermedad a los 5 años^{28 29} Las altas tasas de recurrencia local y a distancia y el desarrollo de segundos tumores hacen de ésta una enfermedad sistémica no controlada y que a la luz de la ciencia actual sus posibilidades de curación sean escasas. Tales cifras sorprendentes solo son opacadas por la otra realidad y es que de manera desafortunada para poblaciones en riesgo, ninguna modalidad de tamizaje ha demostrado disminuir la mortalidad. Ante tan oscuro panorama la ciencia médica oncológica de la mano con los avances de la biología molecular³² está mostrando otro horizonte bastante prometedor, ofreciéndonos preciadas herramientas para tratar estos pacientes que no hace poco hubiéramos catalogado como “tierras hostiles”, y limitados a remitir a cuidados paliativos.

El cáncer de pulmón es usualmente sospechado en individuos que tienen hallazgos anormales en una radiografía de tórax o tienen síntomas causados por efectos locales o sistémicos del tumor, ambas manifestaciones de enfermedad avanzada^{29 30}.

En esta nueva era del tratamiento “personalizado” del cáncer, el diagnóstico histopatológico primer paso obligado en la caracterización de las lesiones malignas, juega papel fundamental y con ella los procedimientos para la obtención de tejidos.

La amplia variabilidad en los resultados en la recolección de biopsias de tejido pulmonar idóneas para un adecuado estudio histopatológico solo representa la amplia complejidad de presentación de la enfermedad maligna pulmonar, y exige por tanto depurar las indicaciones seleccionando de manera racional los pacientes que serán objeto de procedimientos que por lo demás tienen riesgos potenciales de morbilidad y mortalidad. Procedimientos tales como la biopsia Transbronquial de Pulmón, biopsia de Pulmón a Cielo Abierto (BCA), biopsia por punción percutánea con aguja y la biopsia por toracoscopia video asistida (VATSB) son las principales herramientas que han sido desarrolladas para obtener tejido pulmonar para exámenes histopatológicos, algunas de ellas acompañadas con estudios de imágenes en tiempo real con son la fluoroscopia y la ultrasonografía³⁶.

En el hospital universitario del Caribe se usa de manera rutinaria la broncoscopia y biopsia a “ciegas” (sin guía de imágenes en tiempo real) como primer paso en aquellos pacientes quienes por historia clínica y por las imágenes presentan lesiones sospechosas de patología maligna pulmonar, el rendimiento descrito en la literatura varía de forma amplia, hasta el

momento no se ha llevado a cabo ningún estudio previo que nos informe los resultados que tenemos en nuestra institución, esta investigación va dirigida a obtener esa información.

2. VALORACION DE LA INVESTIGACION

JUSTIFICACION

El cáncer de pulmón ocupa el segundo puesto en incidencia entre todas las tumores malignos en ambos sexos, con un desafortunado primer puesto como causa de mortalidad en ese tipo de enfermedades a nivel mundial^{30 37}, y actualmente con tendencia al incremento consecuencia de la exposición de nuestra población a sustancias como las contenidas en el humo del cigarrillo claramente documentadas como generadoras de alteraciones genéticas que conllevan a cambios moleculares a todos los niveles de la arquitectura celular expresándose dichos sucesos en la morfología y comportamiento biológico de estos tumores⁴¹, originando un amplio espectro fenotípico de tipos histopatológicos representando un reto al momento de su caracterización aun en manos de patólogos expertos. Tales hallazgos histopatológicos vistos en la biopsia pulmonar pueden cambiar drásticamente el manejo y por tanto el curso clínico de la enfermedad y su sobrevida. Ante estas exigencias han surgido y continúan en permanente evolución nuevas técnicas para la obtención de muestras de tejido pulmonar buscando la mínima morbilidad con el mayor rendimiento diagnóstico.

Es un hecho que el 90% de los cánceres de pulmón se encuentran localmente avanzados o son metastásicos al momento del diagnóstico. Actualmente la mayoría del armamentario diagnóstico y terapéutico está dirigido a identificar y tratar estas fases avanzadas, la caracterización de los tejidos reconocido desde hace mucho tiempo como una de los principales factores predictivos⁴², representa uno de los campos más prometedores en desarrollo, utilizando novedosas técnicas de tinción, de microscopia de luz e inmunohistoquímica^{26 32}, se está arrojando nueva información acerca del diferente comportamiento biológico de tumores que tradicionalmente se habían agrupado en un mismo “caldero” al momento de realizar las intervenciones terapéuticas. Dos grandes grupos histopatológicos son reconocidos, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que comprende un gran grupo de subtipos, y el de células pequeñas (SCLC), cada uno con consideraciones clínicas patológicas y terapéuticas específicas. Terapias biológicas con anticuerpos monoclonales dirigidas a blancos específicos han permitido comenzar a reconocer la heterogeneidad en ese gran grupo de cánceres pulmonares de células no pequeñas. Nuevos fármacos como el Bevacizumab dirigido contra el receptor del factor de crecimiento endotelial, el Cetuximab dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, otros como los inhibidores de los receptores de tirosin kinasa

ponen en evidencia la diferente respuesta de un grupo de tumores que anteriormente se contextualizaban de la misma manera^{26 31 39}.

Pemetrexed es un agente quimioterapéutico (antifolato), que en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña no escamocelular localmente avanzado o metastásico^{2 15 31}. No es efectivo en pacientes con carcinoma de células escamosas y por tanto, en el idioma oncológico y en el momento de tomar las decisiones terapéuticas se debe comenzar agregar a la terminología “histología no escamocelular”.

Cada uno de las técnicas utilizadas en la actualidad para la obtención de tejidos pulmonares guarda riesgos inherentes al procedimiento con resultados de rendimiento bastante heterogéneos resultado de la complejidad de variables que determina esta patología.

La biopsia Transbronquial sin guía de imágenes en tiempo real es realizada de manera rutinaria en el HUC, y aunque no es un procedimiento que guarde simplicidad en su realización ya que es una técnica invasiva de la vía aérea, que debe ser realizada en un ambiente controlado, es un procedimiento ambulatorio que aporta en manos calificadas valiosa información, los estudios son claros en mostrar un aceptable rendimiento cuando se usa de manera aislada en lesiones centrales con una sensibilidad de 74% y todavía más baja para lesiones periféricas 43%, tal rendimiento aumenta cuando se combina con lavado broncoalveolar y cepillado bronquial (sensibilidad de 94 y 52% respectivamente)^{9 10}. Actualmente no tenemos cifras de lo que está sucediendo en nuestro hospital, dicho conocimiento servirá para realizar una radiografía de la situación, reconocer los factores locales que están incidiendo en los resultados y seleccionar de manera más eficiente aquellos pacientes que tienen claras indicaciones para realizársele un procedimiento que ha mostrado sus bondades cuando se racionaliza su uso.

2.1. OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar el rendimiento de la biopsia pulmonar transbronquial sin guía imagenológica en tiempo real, en lesiones pulmonares sugestivas de malignidad, en el Hospital Universitario del Caribe, 2008-2011.

Objetivos específicos

1. Describir las características Sociodemográficas y antecedentes clínicos de los sujetos de estudio.
2. Identificar la localización pulmonar, el tamaño, contorno y el tipo de lesión más frecuentemente encontradas.

3. Identificar las complicaciones de la Broncoscopia.
4. Describir la proporción de diagnóstico de malignidad por BPB.

3. MARCO TEORICO

El cáncer de pulmón, una enfermedad infrecuente a principios del siglo XX, con sólo algunos cientos de casos publicados antes de 1900, se ha convertido en un problema de primera magnitud a la entrada del nuevo milenio. En países desarrollados ha alcanzado el primer lugar en tasa de mortalidad por cáncer y se le cita habitualmente como una de las razones fundamentales en el fracaso de la "guerra contra el cáncer"⁴².

En el mundo el cáncer pulmonar exhibe un franco ascenso en su incidencia en ambos sexos pero de predominio hacia el sexo femenino. Nuestro país no es la excepción a dicho comportamiento epidemiológico mundial que no es más que el reflejo de los cambios culturales que se han producido donde la mujer además de haber entrado a participar activamente en la economía también ha adoptado costumbres que tradicionalmente era vistas como exclusivas del sexo masculino, como el consumo del tabaco íntimamente relacionado con el desarrollo de la mayoría de enfermedades malignas que aquejan al ser humano, ocupando un puesto de preferencia cuando se trata de cáncer de pulmón ^{41 43}, un problema tan serio que se espera que en los próximos años tal vez sobrepase al cáncer mamario.

El Cáncer de pulmón ofrece una distribución geográfica con una marcada variación regional, tiende a ser más frecuente en países desarrollados que aquellos en desarrollo, particularmente en Norte América y Europa; En los estados Unidos según el reporte que hace la American Cancer Society, en el 2007 el cáncer de pulmón agrego 213380 casos nuevos, de los cuales 114760 fueron hombres y 98620 fueron mujeres, ocasionando una mortalidad de 160390 personas³⁷.

Variaciones geográficas con este tipo de enfermedad existen de país a país, inclusive dentro de cada región, siendo más frecuentes en zonas urbanas que rurales y en las costas que en el interior de los países. En Colombia las zonas de mayor riesgo de muerte por cáncer de pulmón son: Antioquia, Risaralda, Caldas, Quindío y Valle del Cauca⁴³. En Antioquia y Valle se ha observado que la región montañosa y algunas zonas mineras tienen el mayor riesgo. Estadísticas oficiales del DANE para el 2009 evidencian una mortalidad en Colombia por esta patología de 3899 personas divididas en 2361 hombres y 1538 mujeres siendo desplazado en la mortalidad general a un tercer puesto por las enfermedades cardiovasculares y las infecciones respiratorias y ocupando el segundo puesto en mortalidad por enfermedades malignas luego del cáncer gástrico. Estadísticas locales del departamento de Bolívar para el mismo año ponen en evidencia como esta patología ocupa el segundo puesto en mortalidad general siendo solo superada por las enfermedades cardiovasculares, y ocupa el primer puesto en mortalidad causada por enfermedades malignas con 125 defunciones divididas en 89 casos de hombres y 36 en mujeres. La alta prevalencia y mortalidad en las zonas cafeteras puede explicarse por el alto índice de tabaquismo. En Colombia el uso del tabaco ha sido más frecuente en la población masculina (26,8%) que la femenina (11,3%); por tanto, el hallazgo de zonas de riesgo para

mortalidad por cáncer, similares en ambos sexos, podría estar relacionado con el tabaquismo pasivo.

Las tasas de incidencia del cáncer pulmonar se incrementan con la edad; enfermedad que se multiplica a partir de los 40 años. El cigarrillo es un factor etiológico importante en el cáncer de pulmón y la tasa de mortalidad aumenta en relación directa con la intensidad del tabaquismo^{41 43}. También son factores etiológicos la contaminación ambiental y algunos agentes químicos y físicos, tales como asbesto, radón, arsénico, radiación ionizante, níquel, berilio, compuestos de cromo, alquitranes y otros agentes de reconocido potencial carcinogénico³⁰.

El pronóstico del cáncer pulmonar es ominoso. Globalmente, apenas alrededor de 10-15% de los pacientes sobreviven a 5 años, tasa que se mantiene sin mayor modificación desde hace medio siglo. Sin embargo, los cánceres en estados tempranos son de relativo buen pronóstico y se les puede ofrecer tratamiento quirúrgico, con una expectativa de supervivencia a largo plazo del orden de 60%⁴². Exhaustivas revisiones de las técnicas de tamizaje en cáncer de pulmón han sido publicadas en todas partes hasta la fecha, incluyendo una publicada por la American College of Chest Physicians en el 2003. Todos estos estudios llegan a un consenso general que el tamizaje para cáncer de pulmón para identificar los estadios tempranos con radiografías de tórax y citología de esputo han fallado, y por tanto la identificación de la enfermedad avanzada y de la tasa de defunciones ha permanecido sin variaciones^{27 28}.

El carcinoma del pulmón es un tumor de gran agresividad que presenta extensión linfática en el momento del diagnóstico en más o menos la mitad de los casos, la cual es muy común en los carcinomas anaplásicos de células pequeñas, donde ocurre con una frecuencia del 80%; dicho compromiso linfático se presenta con frecuencia decreciente en los tumores de células grandes, adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares⁴².

La gran mayoría de los tipos de cáncer de pulmón son carcinomas, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Hay dos formas de carcinoma pulmonar, categorizados por el tamaño y apariencia de las células malignas vistas histopatológicamente bajo un microscopio: los tumores de *células no-pequeñas* (80,4%) y los de *células pequeñas* (16,8%)¹ Esta clasificación está basada en criterios histológicos y tiene importantes implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.^{38 39}

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas (NSCLC)

Los carcinomas pulmonares de células no-pequeñas se agrupan por razón de que su pronóstico y tratamiento son muy similares.³⁹ Existen tres subtipos principales: el carcinoma de células escamosas de pulmón, los adenocarcinomas y el carcinoma pulmonar de células grandes.

Cerca de un 31% de todos los carcinomas de pulmón se corresponde con un carcinoma de células escamosas que, por lo general, comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.

Los adenocarcinomas representan un 29,4% de todos los tipos de cáncer de pulmón.^{1 2} Por lo general se originan del tejido pulmonar periférico¹⁵ La mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos y en pacientes

con enfermedades pulmonares previas. Sin embargo, entre aquellos que nunca han fumado, el adenocarcinoma es la forma más frecuente de presentación¹. Uno de los subtipos de adenocarcinomas, el carcinoma bronquioloalveolar (AIS/MIA en la nueva clasificación de adenocarcinomas-2010)², se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra respuestas diferentes al tratamiento de un individuo al otro.

Los carcinomas de células grandes representan un 10,7% de todas las formas de cáncer de pulmón. Son tumores que crecen con rapidez y cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto¹⁵.

Para unificar los actuales avances científicos en oncología, biología molecular, patología, radiología y cirugía con referencia al adenocarcinoma de pulmón, se realizó de manera multidisciplinaria una nueva clasificación respaldada por la International Association for the Study of Lung cáncer, American Thoracic Society and European Respiratory Society². Esta nueva clasificación del adenocarcinoma era necesaria para conseguir una terminología uniforme en criterios diagnósticos, de manera especial para el carcinoma broncoalveolar (BAC), en el enfoque global de los pequeños especímenes de biopsias incisionales, y para una estrategia multidisciplinaria en el manejo de tejidos para estudios moleculares y de inmunohistoquímica². Tabla 1

TABLE 1. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens

Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with >5 mm invasion)
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variants of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
Colloid
Fetal (low and high grade)
Enteric

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.

Tabla 1

Carcinoma de células pequeñas (SCLC)

Cerca de un 15% de todos los carcinomas de pulmón se corresponden con un cáncer de pulmón de células pequeñas, también llamado *carcinoma de células de avena*. Tiende a aparecer en las vías aéreas de mayor calibre—como en los bronquios primarios y secundarios—y crece rápidamente llegando a tener un gran tamaño^{1 45}. La célula de avena contiene densos gránulos neurosecretores, es decir, vesículas que contienen hormonas neuroendocrinas, que le da una asociación con un síndrome endocrino o paraneoplásico, es decir, caracterizado por síntomas no relacionados con el efecto del tumor local. Aunque es un tipo de cáncer que inicialmente resulta más sensible a la quimioterapia, conlleva un peor pronóstico y se disemina mucho más rápidamente que el cáncer pulmonar de células no pequeñas. Los tumores de pulmón de células pequeñas se dividen en una *etapa limitada* y una *etapa avanzada o diseminada*. Este tipo de cáncer está fuertemente asociado al tabaquismo⁴⁵.

Cáncer metastásico de pulmón

El pulmón es sitio común para la metástasis diseminada desde tumores que comienzan en alguna otra parte del cuerpo. Los tumores más comunes que se propagan a los pulmones son el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, los neuroblastomas, el cáncer de próstata, sarcomas y el tumor de Wilms. Estos son cánceres identificados por el sitio de origen, de modo que un cáncer de mama en el pulmón sigue siendo un cáncer de mama. A menudo tienen una característica forma redondeada en la radiografía de tórax. Los tumores primarios del pulmón hacen metástasis especialmente en las glándulas suprarrenales, hígado, cerebro, y hueso.

Nódulo Periférico

No hay guías basadas en la evidencia que cubran de manera completa el enfoque del nódulo pulmonar solitario⁴⁶.

La sensibilidad de la broncoscopia para detectar un proceso maligno en un nódulo pulmonar solitario oscila entre 20 y 80 %, dependiendo del tamaño del nódulo, su proximidad al árbol bronquial, y la probabilidad de cáncer en la población en estudio^{4 35}. Para nódulos de menos de 1.5 cm en diámetro, la sensibilidad es menos del 10%, y para tamaños de 2 a 3 cm es de 40 a 60%²⁴. Cuando la tomografía computarizada revela un bronquio orientado hacia la lesión la broncoscopia tiene 70% de sensibilidad³⁵. Broncoscopios ultradelgados, los cuales comprenden el uso de tecnología de fibra óptica en los equipos, pueden alcanzar bronquios más allá de la octava generación, han sido usados experimentalmente para permitir la visualización directa de las lesiones periféricas²⁴.

Los pretests de probabilidad de cáncer determinan la estrategia más costo-efectiva para el diagnóstico de un nódulo solitario⁴⁶. Sin embargo determinar la probabilidad de cáncer en un nódulo solitario continua siendo una ciencia inexacta. Los datos en relación a los factores de riesgo son resumidos en la Tabla 2.

Evaluacion de Riesgo de Cancer en Pacientes con Nodulos Pulmonares Solitarios			
Variables	Riesgo de Cancer		
Diametro del Nodulo (cm)	< 1.5	1.5 - 2.2	>= 2.3
Edad (años)	< 45	45 - 60	> 60
Habito de fumar	Nunca ha fumado	Fumador actual de <=20 cigarrillos al dia	Fumador actual de > 20 cigarrillos al dia
Tiempo desde que dejo de fumar	>= 7 años o nunca fumo	< 7 años	No ha dejado de fumar
margenes del Nodulo	Margenes bien definidos	Margenes festoneados	Radiados o Espiculados

Tabla 2

En un estudio europeo³⁵ en el cual se incluyeron más de 700 fumadores pesados se encontró en estudios de TC pequeños nódulos (< 1cm) en el 40% de los participantes; lesiones más grandes (>= 1cm) estuvieron presentes solo en el 3%. Las lesiones más pequeñas no fueron reseadas se les hizo seguimiento con TC de bajas dosis; en lesiones más grandes, a ocho se les probó su malignidad. En la base de de los datos preliminares disponibles , parece ser razonable perseguir una estrategia de cuidadosa observación con TC de alta resolución en pacientes con pequeños nódulos (< 1cm de diámetro) y usar otros métodos diagnósticos mas invasivos para tratar de documentar la histología de la lesión basados en la estimación de probabilidad de cáncer, determinado según la talla del nódulo, la presencia o ausencia de historia de tabaquismo, la edad del paciente y las características de los márgenes del nódulo en la Tomografía, Cuando la probabilidad es baja el seguimiento con TC de alta resolución con intervalos de cada 3 meses durante el primer año y de 6 meses durante el segundo año. Cuando la probabilidad de cáncer es alta se debe garantizar la resección quirúrgica asumiendo que el riesgo quirúrgico es aceptable. Pacientes cuyo riesgo es estimado entre el 10 porciento y el 60 porciento, se les deben realizar estudios adicionales. Que incluyen PET-CT, estudios Topográficos con contraste, biopsia percutánea transtoracica (si es de localización periférica) y broncoscopia. Cirugía toracoscopica videoasistida si la lesion presenta borde espiculados y hay una fuerte sospecha de lesión maligna y el paciente es de bajo riesgo quirúrgico. Para pacientes con nódulos indeterminados se debe favorecer el uso del PET-CT para estratificar el riesgo, si este estudio es negativo se continuara seguimiento con TC de alta resolución. Para los pacientes con alto riesgo de cáncer sin factores predisponentes adecuadas la videotoracosopia es todavía una opción, en otros casos se sopesaran riesgo vs beneficio, la preferencia del paciente es un factor muy importante, especialmente si la diferencia potencial entre las diferentes estrategias es muy pequeña⁴⁶. Casi todos los nódulos solitarios se pueden resear. La lobectomía en pacientes con enfermedad maligna se encuentra asociada con una mortalidad operatoria del 3% al 7% acorde a resultados en diferentes series, mientras que la resección de nódulos benignos está asociado con una mortalidad de menos del 1%⁴⁶.

Sistema internacional de estadificación revisado para el cáncer de pulmón (2009)

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internationale Contre le Cancer adoptaron en 2010 el Sistema Internacional de Estadificación para el Cáncer de Pulmón Revisado^{10 15}. Estas revisiones proveen una mayor especificidad pronóstica para los grupos de pacientes; La séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón es la primera basada en datos realmente internacionales de pacientes tratados de muy diversa manera; da más importancia de la que hasta ahora tenía al tamaño tumoral; reconcilia la clasificación de los tumores con nódulos adicionales con su pronóstico real; y adapta la clasificación de la diseminación pleural a su pronóstico y a la práctica clínica habitual, que ya contemplaba estos casos como diseminados.

Resumen de cambios:

Ahora se recomienda este sistema de estadificación para la clasificación tanto para los carcinomas de pulmón de células no pequeñas como para los de células pequeñas y para los tumores carcinoides de pulmón

Las clasificaciones T (tumor primario) han sido redefinidas de la siguiente forma:

- T1 se ha subclasificado en T1a (≤ 2 cm de tamaño) y T1b ($>2-3$ cm de tamaño).
- T2 se ha subclasificado en T2a ($>3-5$ cm de tamaño) y T2b ($>5-7$ cm de tamaño).
- T2 (>7 cm de tamaño) ha sido reclasificado como T3.
- Nódulos tumorales múltiples en el mismo lóbulo se han reclasificados de T4 a T3.
- Nódulos tumorales múltiples en el mismo pulmón pero en diferente lóbulo se han reclasificado de M1 a T4.

No se han realizado cambios en la clasificación N (nódulos linfáticos regionales). Sin embargo, acaba de realizarse una cartografía internacional nueva de los ganglios linfáticos que define los límites anatómicos de las estaciones ganglionares.

Las clasificaciones M (metástasis a distancia) han sido redefinidas de la siguiente forma:

- M1 ha sido subdividido en M1a y M1b.
- Las efusiones pleurales y pericárdicas malignas han sido reclasificadas de T4 a M1a.
- Los nódulos tumorales separados en el pulmón contralateral se consideran M1a.
- M1b se usa para designar las metástasis a distancia.

Cuadro 2. Tumor primario (T)^a

TX	No se puede evaluar el tumor primario, o el tumor se prueba mediante la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales pero sin visualización mediante imagenología o broncoscopia.
T0	No hay pruebas de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por el pulmón o pleura visceral, sin pruebas mediante broncoscopia de invasión más proximal que el lóbulo bronquial (es decir, no en el bronquio principal). ^b
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
T1b	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características (tumores T2 con estas características son clasificados T2a si son de ≤ 5 cm):
	Compromete los bronquios principales.
	≥ 2 cm a distancia de la carina.
	Compromete la pleura visceral (PL1 o PL2).
	Relacionado con la atelectasias o pneumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero que no compromete todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3 cm ≤ 5 cm en su mayor dimensión.
T2b	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > 7 cm o que directamente invade uno de los siguientes:
	Pared torácica parietal pleural (PL3) (incluye tumores del sulco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal.
	Tumor en el bronquio principal (< 2 cm de distancia a la carina ^b pero sin comprometer la carina).
	Atelectasia relacionada o pneumonitis obstructiva de todo el pulmón o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente:
	Mediastino, corazón, vasos grandes, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo tumoral separado en un lóbulo ipsilateral diferente.

Cuadro 3. Ganglios linfáticos regionales (N)^a

NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales o ipsilares hiliares y nódulos intrapulmonares, incluyendo un compromiso por extensión directa.
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilateral mediastínicos o subcarinos.
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos contralaterales mediastínicos, contralateral hilar, ipsilateral o contralateral escaleno, o supraclavicular.
<i>*Reproducido con permiso del AJCC: Lung. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 253–70.</i>	

Cuadro 4. Metástasis distante (M)^a

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral o un tumor con nódulos pleurales o efusión pleural maligna (o pericárdica). ³
M1b	Metástasis a distancia.

**Reproducido con permiso del AJCC: Lung. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 253–70.*

Tabla 5

Evolución de la Broncoscopia

El desarrollo de la fibrobroncoscopia flexible comienza en 1952 cuando Yannoulis diseña un fibrobronoscopio de difícil manejo y de cierta complejidad. Posteriormente, en 1956, Curtiss, Hirschowitz y Peters diseñaron otro fibroscopio para realizar exploraciones del tubo digestivo alto. Todos estos avances permitieron que en 1967 S. Ikeda, en colaboración con la empresa Machida Endoscopic C. y Olympus Optical Co, diseñara un modelo de broncoscopio flexible que fue presentado en el IX Congreso Internacional de Neumología celebrado en Copenhague, suscitando una gran expectación (fibra de vidrio, con una gran flexibilidad distal y con un calibre de 5 mm. Permitía la visión directa contando con una pequeña fuente de luz auxiliar. Sin embargo no permitía la toma de biopsias. Este acontecimiento supuso un gran avance en la patología respiratoria, al hacer posible la exploración de amplios territorios anatómicos del árbol bronquial no accesibles con el broncoscopio rígido. Su introducción obligó a modificar la clasificación y nomenclatura de la distribución anatómica del árbol bronquial, que anteriormente habían realizado Jackson y Huber⁴⁷. En los años posteriores los fibrobronoscopios fueron perfeccionándose introduciendo diferentes calibres, con posibilidad para realizar tomas de muestras biológicas e histológicas, lo que ha supuesto un gran avance en la exploración neumológica. En 1974, Reynolds y Newball introdujeron la técnica del lavado bronco alveolar en la práctica clínica, aunque diez años antes Finley ya había realizado su descripción y forma de realizarla^{20,21}.

El Dr. Howard Andersen de la clínica Mayo describió por primera vez el uso de una pinza flexible de Holinger a través del broncoscopio rígido para obtener tejido pulmonar.¹ Su

estudio incluyó 13 pacientes, en 11 de los cuales obtuvo tejido adecuado para diagnóstico. Para obtener tejido de los lóbulos superiores, en 1968, Leoncini y Palatresi sugirieron usar un catéter de Metras bajo control fluoroscópico.

Más recientemente, en 1974, Levin y otros describieron el uso del broncoscopio flexible y sus pinzas estándares para la obtención de tejido pulmonar. Posteriormente, se sucedieron muchas publicaciones que describían los resultados del estudio del parénquima pulmonar y lesiones periféricas a través del broncoscopio flexible que consolidaban esta técnica como arma indispensable en el arsenal diagnóstico de las enfermedades pulmonares.^{17 20 21}

Biopsia Pulmonar

La biopsia transbronquial, realizada inicialmente por Andersen en 1963 con el broncoscopio rígido, y perfeccionada posteriormente en el decenio de los 70 a través del fibrobroncoscopio, constituye en la actualidad un valioso método diagnóstico de muy baja morbi-mortalidad, con su mayor rendimiento en ciertas categorías de infiltrados pulmonares difusos y en lesiones periféricas entre 2-6 cm de diámetro¹¹.

La hipertensión pulmonar importante, la hipoxemia severa, antecedentes de diátesis hemorrágica, ventilación mecánica con presión positiva y el infarto de miocardio reciente, contraindican de manera absoluta el procedimiento, mientras que, la hipertensión pulmonar moderada, el enfisema buloso, la terapia anticoagulante, la angina, historia de asma o tos no controladas, ausencia de consentimiento informado y un conteo plaquetario inferior a 50.000, se consideran contraindicaciones relativas.

Una buena selección del paciente disminuye el riesgo de complicaciones, dentro de las cuales se destacan las denominadas generales, como laringoespasma, broncoespasmo, hipoxemia, bacteremia y fiebre, y las inherentes al procedimiento, que son básicamente el neumotórax, el cual se presenta en menos del 3% de los casos, y el sangrado^{11 23}, presente también en el 3%, con pequeñas a moderadas cantidades (menores de 100 ml); estas cantidades son más comunes que sangrados que amenazan la vida, los cuales son el resultado de biopsias accidentales de arterias bronquiales o pulmonares de considerable tamaño. La muerte se ha informado en el 0.03% de los casos^{11 23}. Los trastornos de la coagulación, la hipertensión pulmonar y la ventilación mecánica, aumentan el riesgo de sangrado; el neumotórax se ve también favorecido en casos de ventilación mecánica

En presencia de lesiones difusas no es indispensable el concurso de imágenes, las cuales son de mucha ayuda en los casos de lesiones focales. Los equipos de fluoroscopia con arco en C biplanar y más recientemente la ultrasonografía permiten comprobar la posición de la pinza dentro de la lesión, haciendo más confiable la muestra para el estudio histopatológico^{12 48}. Sin embargo estudios recientes han llegado a la conclusión que la biopsias guiadas con fluoroscópica no mejoran el rendimiento, esto debido a la limitación que tiene esta técnica para detectar las lesiones pequeñas y segundo porque no siempre es posible acceder directamente a la lesión a través de la luz bronquial⁹. Una larga serie de estudios prospectivos se han realizado para comparar la biopsia Transbronquial a “ciegas” con la biopsia guiada por ultrasonido (BTGU), obteniéndose para ambas técnicas buenos resultados cuando el tamaño de la lesión era de más de 3 cm sin encontrar significancia estadística, sin embargo en lesiones entre 2 y 3 cm se observó una considerable disminución de la sensibilidad con la biopsia Transbronquial sin guía de imágenes (31 y 23%), mientras que la BTGU conservó su sensibilidad (75 y 71%) con $p=0.0002$ y $p=0.001$

respectivamente⁵⁰. Una variedad de factores están implicados como responsables de la amplia variabilidad en el rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial cuando se trata de lesiones solitarias pulmonares en ausencia de anomalías endobronquiales: estudios que utilizan diseños retrospectivos, exclusión de pacientes basados en el tamaño de la lesión; exclusión de lesiones benignas en el análisis del rendimiento de la broncoscopia; factores relacionados con las imágenes previas a la broncoscopia; utilización de fluoroscopia biplanar o ultrasonografía durante el procedimiento broncoscópico; variabilidad en la experiencia del broncoscopista y el tipo de procedimiento broncoscópico para obtener la muestra^{18 24}. Para lesiones centrales con lesión visible el rendimiento puede ser mayor del 90% pero las lesiones periféricas cuando el tamaño es menor de 2 cm el rendimiento es muy bajo que oscila en las diferentes series entre el 11 y el 29%^{3 24}. La sensibilidad mejora cuando se agrega lavado bronquial.

La aspiración transbronquial con aguja de lesiones periféricas con guía ultrasonográfica se viene realizando solo recientemente y no han sido evaluadas de manera adecuada en relación a otros tipos de técnicas de biopsia, resultados previos informan rendimiento cercano al 78%⁴⁹.

Otro procedimiento que está cogiendo auge es la aspiración transtorácica con aguja, cuya sensibilidad diagnóstica es alta especialmente para grandes lesiones periféricas, es además un procedimiento rápido, su sensibilidad disminuye para lesiones pequeñas o centrales donde el porcentaje de falsos negativos puede aproximarse al 25% con un riesgo aumentado de sangrado y neumotórax, además no provee información de los ganglios linfáticos, por estas razones este procedimiento debe reservarse para casos en los cuales la citología de esputo y la subsiguiente broncoscopia son negativas³⁶.

La técnica de la biopsia Transbronquial fue descrita por Zabala⁴⁴ desde hace más de 4 décadas: una vez introducido y acunado el broncoscopio en el bronquio elegido, se hace avanzar lentamente la pinza de biopsia por el canal respectivo, hasta tener la sensación de resistencia. Si el paciente acusa dolor, la pinza se encuentra muy cerca de la pleura parietal, lo cual obliga a retirarla 0.5 a 1 cm; hecho esto, se abre y se hace progresar nuevamente hasta notar resistencia moderada; en ese momento se le pide al paciente que inhale y posteriormente exhale y entonces se cierra firmemente y se procede a retirar en forma suave para evitar desgarro y sangrado del tejido pulmonar; en caso de observar sangrado al retirar la pinza, se debe dejar acunado el broncoscopio en el sitio de la biopsia, realizando succión continua por unos minutos, buscando colapsar las paredes del bronquio (maniobra de Zabala) o instilar 2-4cc de xilocaína con Epinefrina si no existe contraindicación; si se realiza bajo visión fluoroscópica con arco en C, el procedimiento es el mismo, con la ventaja que puede visualizarse la apertura y el cierre de la pinza.

Con el procedimiento se obtienen fragmentos de tejido pulmonar que varían entre 0.1 y 0.3cm de acuerdo al tamaño de la pinza. Un buen rendimiento diagnóstico requiere de un apropiado manejo de la muestra, tanto de parte del broncoscopista como del patólogo. Una vez tomada la muestra, se debe colocar inmediatamente en un fijador o medio de preservación con el fin de evitar el colapso de la misma, utilizando formol bufferizado al 10% para estudio histológico, solución salina para cultivos, o inmunofluorescencia y glutaraldehído para microscopía electrónica. Los fragmentos deben sumergirse directamente en el medio sin que sea necesario el uso de papel. Una muestra es representativa cuando tiene más de 90 alvéolos, por lo cual se recomienda la toma de 4-6 fragmentos, con lo que se obtiene un rendimiento del 81%, el cual desciende a 36% cuando se toma tan solo un fragmento. Se debe tener en cuenta que el compromiso

pulmonar no siempre es uniforme y por lo tanto unos fragmentos pueden mostrar cambios y otros no.

Los estudios a la fecha ponen en evidencia que no hay datos que confirmen que un tumor primario de pulmón de 5mm (10^8 células) tenga mejor pronóstico que uno de 10 mm (10^9 células) o aun que un tumor de 30mm ($2,7 \times 10^{10}$ células), todas estas lesiones ocurren tarde en el curso de la enfermedad hasta que muere el paciente cuando tiene usualmente cerca de 10^{12} células^{34 56}. En un estudio elaborado en el 2000 con 510 pacientes estadificados como T1N0M0 (tumores de menos de 3 cm de diámetro) no hubo correlación estadística entre tamaños más pequeños y la sobrevida. Pacientes con masas de 3 cm tuvieron el mismo resultado que aquellos con nódulos de menos de 1 cm de diámetro^{34 56}

Tradicionalmente se ha asumido que lesiones más pequeñas correlacionan con comportamiento biológico equivalente a estadios más tempranos de la enfermedad, pero esto no ha sido confirmado cuando se habla de cáncer de pulmón^{4 24 34}. Estos tumores probablemente ya tienen el potencial de metastatizar o permanecer localizados en el momento en que ya son visibles en el TAC. En algunos estudios se ha detectado que cerca del 60% de los pacientes con estadio clínico I de la enfermedad (radiográficamente detectados), murieron de cáncer de pulmón dentro de los 5 años siguientes a pesar de que se les suministro un tratamiento apropiado. Esto sugiere que un alto porcentaje de los pacientes tenían enfermedad diseminada oculta al tiempo de su presentación. Con nuevos y más sensibles métodos de detección esos sitios con células tumorales aisladas y micrometastasis quizás puedan llegar a ser aparentes. De hecho estudios clínicos han confirmado que pacientes con pequeños tumores tienen la capacidad de enviar células malignas a nodos linfáticos catalogados con la microscopia de luz como normales, y solo pueden ser detectables por técnicas de inmunohistoquímica o de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)³². Otras investigaciones han encontrado células tumorales en sangre periférica y en medula ósea en pacientes con cáncer de pulmón de todos los tamaños y estadios.

Históricamente, la decisión mas importante para los patólogos utilizando pequeñas biopsias de tejidos y en estudios citológicos ha sido la distinción crucial entre el cáncer de células pequeñas (SCLC) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) porque esto define pacientes que tienen tumores con comportamientos clínicos y manejo completamente diferentes¹. Así, además, hasta hace algunos años se consideraba que había un comportamiento biológico homogéneo en los diferentes subtipos de cáncer de células no pequeñas por lo cual la diferenciación histopatológica no se hacía necesaria y el tratamiento era el mismo para todos ellos. En los estudios menos recientes de los últimos 25 años, a pesar de que se observaba ligeras diferencias en la respuesta al realizar tratamiento con quimioterápicos no había pruebas formales que sustentaran una interrelación con la histología y por ende la evidencia no orientaba de manera clara hacia el valor pronóstico y predictivo que representaba hacer estas distinciones. Recientemente todo esto ha cambiado. Tres observaciones clínicas en pacientes con cáncer de pulmón avanzado han aportado razones de peso para que los patólogos cambien la práctica y hagan un mayor esfuerzo para distinguir entre adenocarcinoma y carcinoma escamocelular^{2 26 32}. Primero, los pacientes con cáncer de pulmón avanzado de célula no pequeña tipo escamocelular tratados con bevacizumab están en un riesgo incrementado para que se produzca hemorragia que amenace la vida. Segundo, pacientes con adenocarcinoma o cáncer de

pulmón de célula no pequeña no especificados de otra forma (NSCLC-NOS; reportado como carcinoma de células grandes en otros estudios) responden significativamente mejor a Pemetrexed (antifolico) que los que tienen carcinoma escamocelular. Y tercero, la mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está fuertemente asociado con histología de adenocarcinoma ^{2 40}, y los pacientes con NSCLC y EGFR mutado tienen una mejor respuesta a las terapias con inhibidores de receptores de tirosin kinasa como una primera línea de tratamiento. Mientras que los pacientes sin la mutación del EGFR parecen tener un mejor resultado con la quimioterapia. De manera importante, en todos estos estudios, la clasificación histológica fue solamente basada en microscopia de luz con o sin tinciones para mucina. No se realizó inmunohistoquímica ni otras técnicas de tinción especial adicional para clasificar estos tumores.

Inmunohistoquímica

En los últimos años hemos presenciado la aparición de nuevas estrategias terapéuticas, basadas en fármacos dirigidos contra blancos moleculares específicos de diferentes tipos de tumores, lo cual ha mejorado la supervivencia en grupos seleccionados de pacientes que anteriormente morían indefectiblemente en un período breve ^{2 14 26 32}.

En la tabla 4 se describen las principales alteraciones genéticas en el cáncer de pulmón en relación con el tipo histológico.

ALTERACIÓN MOLECULAR	Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma	Carcinoma de células grandes	Carcinoma microcítico
Pérdida de heterocigosidad 3p	> 80%	> 80%	50-60%	> 80%
Mutación del gen P53	> 40%	> 30%	> 40%	Rara
Expresión del gen P63	Sí	No	No	No
Expresión del gen de citoqueratina	CK5, 6, 13, 14, 16, 17,19	CK7, CK20	No	No
Mutaciones puntuales del EGFR	Infrecuentes	Frecuentes en fumadores (40%)	Infrecuentes	Infrecuentes
Expresión del gen EGFR	30-35%	45-55%	No referido	< 5%
Mutación del <i>K-ras</i>	Infrecuente	15-30% en fumadores	Frecuente en fumadores	Infrecuente
Expresión P16 ^{INK4}	Reducida en más del 70%	Reducida	Reducida	Reducida en el 50%
Expresión P21 ^{WAF}	Reducida	Reducida	No referida	No referida
Expresión de Cyclin D, E-2F	Aumentada en un 10%	Aumentada en un 25-40%	Aumentada	Significativamente aumentada (>70%)
Expresión del gen pRb	Reducida en un 15-35%	Reducida en un 15-35%	Reducida	Reducida en un 80-100%
Expresión del gen COX-2	Aumentada	Aumentada	No referida	Reducida
Expresión del gen de la cromogranina	No	No	90%	90-100%
Amplificación del gen c-Myc	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	Frecuente
Expresión del gen Bcl-2	Normal	Normal	Normal	Aumentada

Tabla 4

1. En biopsias transbrónquiales con carcinomas no microcíticos indiferenciados histológicamente, la combinación de p63, TTF-1, CEA y Cromogranina/Sinaptofisina permite discriminar entre subtipos epidermoide, adenocarcinoma, y con diferenciación neuroendócrina.
2. En adenocarcinomas solitarios la combinación de Citoqueratinas 7 y 20 junto a TTF-1 permite establecer el origen primario o secundario del tumor.
3. En adenocarcinomas la expresión de EGFR es por ahora el marcador más útil para definir un eventual estudio genético de alteraciones en este gen o implementar una terapéutica con inhibidores de tirosina quinasas.

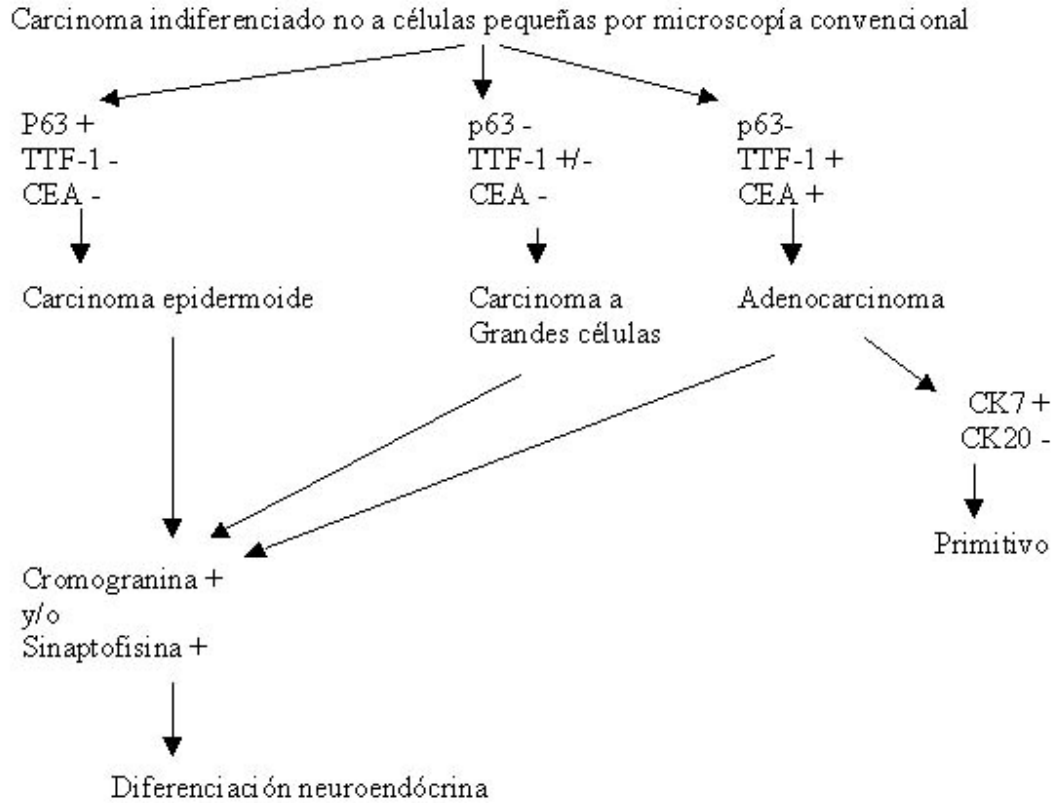


Figura 1 - Algoritmo para la aplicación de IHQ en el diagnóstico del carcinoma de pulmón.

Las limitaciones en el estudio inmunohistoquímico se dividen en 3 grupos ¹⁴:

Limitaciones de la muestra. La inadecuada fijación del tejido es más frecuente en las piezas de resección que en biopsias, en estos casos el problema es insoluble y deben buscarse las áreas mejor preservadas y que a su vez sean representativas del tumor.

El volumen insuficiente también es una limitante, en este caso más frecuente en biopsias que en piezas de resección. En relación a este punto nos enfrentamos a varias situaciones donde el denominador común es que la cantidad de tumor solo alcanza para el diagnóstico morfológico, así tenemos por ejemplo la biopsia con excesiva necrosis, la biopsia con mínima cantidad de tumor por un muestreo marginal, etc.

Limitaciones técnicas. Aquí incluimos varias situaciones: experiencia en la realización de las diferentes técnicas, adecuados controles, validación y contrastación de los procedimientos, tipo de anticuerpos empleados, ausencia de estandarización de procedimientos.

Limitaciones en la interpretación. Aquí el adecuado aprendizaje y la experiencia acumulada son fundamentales, su ausencia puede dar resultados erróneos tanto en la interpretación morfológica como en la presencia o no de positividad inmunohistoquímica. También es necesario aquí el control de calidad interno y externo.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se plantea un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, para identificar la utilidad o rendimiento de una prueba diagnóstica.

4.2. POBLACION

Población referencia: todos los pacientes con lesión pulmonar sospechosa de malignidad.

Población de estudio: todos pacientes con lesión pulmonar sospechosa de malignidad atendidos en el Hospital Universitario del Caribe.

Sujetos de estudio: todos pacientes con lesión pulmonar sospechosa de malignidad atendidos en el Hospital Universitario del Caribe entre enero de 2008 a diciembre de 2010.

4.3. MUESTRA

La presente investigación no posee un diseño muestral dado que se accederán a todos los casos del Hospital universitario del Caribe con lesión pulmonar sospechosa de malignidad, identificada mediante imágenes y clínica sugestiva con resultado de patología en el periodo comprendido de 1° de enero de 2008 a 30 de junio de 2011.

4.4. INFORMACION DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Administrativa: se solicitó autorización por escrito a las directivas del hospital universitario del Caribe, para acceder a los registros, estadísticas, historias clínicas y notas médicas de los pacientes.

Sustantiva: la información solicitada a los sujetos de estudio se encuentra detallada en el siguiente cuadro de operacionalización de variables

DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES				
Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
Edad	Edad en años cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa continua	NA	0 -99
Rango Edad	Edad agrupada en decenios	Cuantitativa continua		
Sexo	Características fenotípicas de los sujetos de estudio	Nominal categórica	Femenino	NA
			Masculino	
Procedencia	Referente a la localización actual de vivienda del paciente definido en si se encuentra en grandes núcleos de densidad demográfica o sectores dispersos rurales	Nominal categórica	Urbano	NA
			Rural	
Cigarrillo	Historia de Inhalar Humo de cigarrillo activa o pasivamente considerados como fumadores pesados	Cuantitativa nominal categórica	Si	NA
			No	
Exposición a Humo de Leña	Exposición crónica al humo de leña	Cuantitativa nominal categórica	Si	NA
			No	
Tamaño	Lesión esférica única rodeada de parénquima pulmonar normal sin asociación de neumonía, atelectasia o adenopatías; de tamaño igual o menor a 3cm	Cuantitativa nominal categórica		NA
Rango Tamaño	Tamaño de la masa en su diámetro de longitud mayor categorizada en intervalos	Cuantitativa nominal categórica	< 1.5 cm	NA
			1.5-3 cm	
			3-5 cm	
			> 5 cm	

Nódulo	Lesión esférica única rodeada de parénquima pulmonar normal sin asociación de neumonía, atelectasia o adenopatías; de tamaño igual o menor a 3cm	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Masa	Lesión de bordes definidos de más de 3 cm de tamaño	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Consolidación	Lesión Comprometiendo gran cantidad de tejido parenquimatoso pulmonar de bordes mal definidos y con signos de pérdida de volumen	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Derrame	Colección líquida pleural documentada en las imágenes de TC	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Cavitación	Lesión documentada con TC	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Derrame/Consolidación	Combinación de Derrame y Consolidación con las características expuestas anteriormente para estas dos lesiones	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Consolidación/Cavitación	Combinación de Consolidación y Cavitación con las características expuestas anteriormente para estas dos lesiones	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Posición	Ubicación de la lesión en relación a la distancia desde el hilio pulmonar hacia la periferia del pulmón, documentadas mediante TC, teniendo en cuenta además si hay o no signos directos de compromiso endobronquial	Cualitativa nominal categórica	Central Periférica	NA
Localización	Referente a la localización del tumor teniendo en cuenta la distribución anatómica pulmonar en lóbulos y segmentos pulmonares, obtenido en los registros de imágenes.	Cualitativa nominal categórica	Lóbulo superior Lóbulo Medio Lóbulo Inferior	NA
Biopsia Perbronquial	Se refiere a la recolección de tejido pulmonar mediante broncoscopia utilizando una pinza de biopsia.	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Resultado Biopsia Transbronquial	Positividad o Negatividad en el resultado referente a malignidad	Cualitativa nominal categórica	Maligno Benigno	NA

Lavado Broncoalveolar	Se refiere a la recolección de células pulmonares mediante broncoscopia administrando y recuperando líquido diluyente.	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Resultado Lavado Broncoalveolar	Positividad o Negatividad en el resultado referente a malignidad	Cualitativa nominal categórica	Maligno Benigno	NA
Tipo Histológico	Caracterizado por el resultado histopatológico, basado en clasificaciones y técnicas aceptadas en los últimos consensos para patología pulmonar maligna	Cualitativa nominal	Adenocarcinoma Escamocelular Células Grandes Metastásico Célula Pequeña	NA
Neumotórax	Colección aérea en el espacio pleural identificada mediante estudios de imágenes	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Sangrado Severo	Hemorragia incoercible luego del Procedimiento que obliga a hospitalización	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA
Broncoespasmo	Espasmo bronquial severo que incide de manera peligrosa en la saturación de oxígeno y obliga hospitalización	Cualitativa nominal categórica	Si No	NA

4.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Fuentes: esta investigación utilizó fuentes secundarias debido a que se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes, registros en físico de los estudios imagenológicos, registros de patología, registros del servicio de endoscopia pulmonar, y registros del servicio de salas de Cirugía.

Fases: la información de la presente investigación fue obtenida siguiendo las siguientes etapas:

1. Captación de los casos: mediante la revisión del archivo del HUDC se identificaron las historias clínicas de los pacientes con impresión diagnóstica de Cáncer de Pulmón, según los códigos del CIE 10.
2. Se revisaron los reportes de broncoscopia de la base de datos digital y en físico en el servicio de endoscopia digestiva y pulmonar del HUC.
3. Se revisaron los estudios de imágenes con sus respectivos reportes de la base de datos del servicio de radiología del HUC.
4. Se revisaron los informes digitalizados de la base de datos de la sección de patología del HUC.
5. Se revisaron los registros de la base de datos de salas de Cirugía.
6. Se elaboró una interfaz (formulario) con VISUAL BASIC para ingresar los registros a una base de datos de Microsoft ACCES 2007® donde fueron posteriormente tabulados, para su posterior análisis.

4.6. TECNICA Y RECURSOS

Retrospectivamente se llevo a cabo una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes a los cuales se les realizó fibrobroncoscopia con diagnóstico presuntivo de Cáncer de Pulmón, en el Hospital Universitario del Caribe, Institución de prácticas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Cartagena en un periodo comprendido entre Enero del 2008 hasta junio del 2011. El estudio fue avalado por el comité de investigación de la UdC y el HUdeC, 173 pacientes fueron enrolados en el estudio, caracterizándose estos por encontrarse lesiones pulmonares sospechosas, clasificados de esta manera basándose en la clínica y las imágenes por parte de los especialistas involucrados. Fueron excluidos 28 pacientes por no encontrarse los estudios radiológicos o de patología, y por encontrar historias clínicas incompletas. Radiografía de tórax y Tomografía Computarizada fueron realizados a todos los pacientes antes de la FB. Las imágenes fueron analizadas por los especialistas en radiología de nuestra institución. Las lesiones focales fueron caracterizadas teniendo en cuenta la dimensión en diámetro con mayor longitud, la forma fue caracterizada como de nódulos si presentaban diámetro menor de 3 cm, masa (lesiones bien definidas >3 cm), consolidaciones, lesión cavitaria, derrame pleural y combinaciones de las anteriores. Los márgenes fueron caracterizados como redondos y de márgenes mal definidos. Se sectorizaron las lesiones en el TAC siguiendo la distribución anatómica normal segmentaria pulmonar (lóbulos Superior Medio e Inferior en el lado derecho, Superior e inferior en el lado izquierdo, y c/u en anteriores y posteriores) y se dividió en tres aéreas elípticas a partir la carina en cortes transversales del TAC, caracterizándose como lesiones centrales aquellas ocupando 1/3 interno del parénquima pulmonar y las periféricas las localizadas los 2/3 restantes hasta la pared torácica. Además de los hallazgos

en la imágenes para la clasificación de centrales y periféricas se considero los hallazgos en la broncoscopia de la siguiente manera⁹: el término “periférico” sugiere que la lesión no es visible a través de un broncoscopio (sin signos directos ni indirectos), de lo contrario será denominada “central” (hallazgo de signos directos o indirectos), es decir, cuando existen las siguientes características: tumor endoscópicamente visible, irregularidades de mucosa con cambios de coloración o compresión extrínseca; ya se han realizado estudios previos con este tipo de nomenclatura

Todos los procedimientos fueron llevados a cabo por el mismo equipo teniendo como cabeza un neumólogo broncoscopista con amplia experiencia en el área. Cada una de las broncoscopias se realizó de manera metódica y sistemática siguiendo un protocolo ya estandarizado en el servicio. Previo al procedimiento la totalidad de los pacientes se les administro Midazolam por vía IV, y posteriormente se aplico anestesia de mucosas consistente en administración de xilocaína al 1% en spray orofaríngeo (4 dosis, 10mg por dosis), y se administro xilocaína al 1% vía nasofaríngea (20 mg c/fosa), dosis adicionales de 10 y 20 mg fueron utilizadas a necesidad a medida que se iba avanzando en la vía aérea. La saturación Arterial de oxígeno, la presión arterial media y el pulso fueron monitorizados de manera continua, suspendiéndose el procedimiento al presentar desviaciones con persistencia de esos valores por fuera de los rangos fisiológicos establecidos (PAM <90 mm/Hg, saO₂ <90%)

Oxígeno fue administrado a través de cánula nasal y el flujo fue ajustado a 1 l/min variándolo a necesidad para mantener la saO₂ > 90%

Se utilizo el mismo equipo de broncoscopia en todos los pacientes, Broncoscopio de marca Fujinon y torre de video 2200, las muestras se obtuvieron mediante la misma pinza de biopsia. Todos los procedimientos fueron realizados a través de ruta transnasal o en su defecto transoral, la totalidad de los segmentos del árbol bronquial fueron revisados antes de que el equipo fuera avanzado hacia el segmento en el que se sospechaba la lesión de acuerdo a la TC. No se utilizo ninguna técnica imagenologica en tiempo real como guía durante la realización del estudio (Fluoroscopia, Ultrasonido Endobronquial, TC). Al menos 3 especímenes de buen tamaño en la medida fueron tomados del área afectada, cada muestra fue sumergida en frasco con formol y rotulada con el nombre del paciente número de historia clínica y sitio de toma de la biopsia y a continuación fueron enviados inmediatamente a patología.

3.6 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron tablas y gráficos de frecuencia para las variables cualitativas, además medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. Se realizaron pruebas de hipótesis para variables cualitativas mediante la prueba Chi² y para las cuantitativas mediante la t student o Mann Whitney según criterios de normalidad.

4.7. ASPECTOS ETICOS

Según la resolución 8430 de 1993 esta investigación es catalogada como investigación sin riesgo debido a que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Por otro lado se garantiza la confidencialidad de la identidad y la información suministrada, certificando que no será utilizada para fines distintos a los objetivos planteados por esta investigación.

5. CRONOGRAMA

Actividad	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES JUNIO DE 2011																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Concepción de la idea	■	■	■																												
Aprobación por parte del HUC				■																											
Recolección de la información					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
Tabulación y análisis																			■	■	■	■	■	■	■						
Informe final																											■	■	■	■	

6. PRESUPUESTO

Recursos propios de los autores.

BIBLIOGRAFIA

1. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. WB Saunders; 1994:723–724.
2. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Masayuki Noguchi, International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 6, Number 2, February 2011
3. Chin Kook Rhee, MD, Hyun Hui Kang, MD. Diagnostic Yield of Flexible Bronchoscopy Without Fluoroscopic Guidance in Evaluating Peripheral Lung Lesions *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2010;17:317–322
4. Vijay Chechani. Bronchoscopic Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules and Lung Masses in the Absence of Endobronchial Abnormality, *Chest* 1996;109:620-625
5. Pedro Pablo PA, MD. Carlos GN, MD. PRIMERA SERIE DE BIOPSIA TRANSBRONQUIAL EN CUBA, *Rev Cubana Med* 2000;39(1):7-11
6. Anthony A. Gal, MD. Use and Abuse of Lung Biopsy. *Adv Anat Pathol* 2005;12:195–202
7. 40. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008;3:1468 –1481.
8. Garcia Quero, C; Garcia Lujan R; Rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas* *Rev Clin Esp*. 2008;208:551-6. - vol.208 núm 11
9. Klaus Wassermann, MD, FCCP,* Natig Gassanov, MD,* The Impact of Cytology on the Bronchoscopic Diagnosis of Lung Cancer. *J Bronchol* • Volume 11, Number 3, July 2004
10. Jones AM, Hanson IM, Armstrong GRO'Driscoll BR. Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Respir Med*. 2001 May;95(5):374-8
11. Yung RC. Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am*. 2003 Mar; 9(1):51-76.
12. Ralf Eberhardt¹, Devanand Anantham², Multimodality Bronchoscopic Diagnosis of Peripheral Lung Lesions, A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 176. pp 36–41, 2007

13. William D. Travis, MD,* Natasha Rekhtman, MD, PhD, Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer Based on Small Biopsies and Cytology *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 5, Number 4, April 2010
14. Natasha Rekhtman, MD, PhD,* Suzanne M. Brandt, MD, Suitability of Thoracic Cytology for New Therapeutic Paradigms in Non-small Cell Lung Carcinoma *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 6, Number 3, March 2011
15. Francisco A. Almeida, Mateen Uzbek and David Ost Initial evaluation of the nonsmall cell lung cancer patient: diagnosis and staging Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010, 16:307–314
16. G T Anders, J E Johnson, Transbronchial biopsy without fluoroscopy. A seven-year perspective *Chest* September- 1988;94;557-560
17. Andrew R. L. Medford, MBChB, BSc, MD, Minimally Invasive Techniques for the Diagnosis and Staging of Lung Cancer *Clinical Pulmonary Medicine* • Volume 16, Number 6, November 2009
18. Jan R. Radke, M.D.,** William A. Conway, M.D.,0" Diagnostic Accuracy in Peripheral Lung Lesions Factors Predicting Success with Flexible Fiberoptic Bronchoscopy CHEST, 76: 2, AUGUST, 1979
19. Lawrence Shulman and David Ost Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer Curr Opin Pulm Med 13:271–277. _ 2007
20. David Killeen, DO, Robert Chin, MD, Bronchoscopic Myths and Legends *Clinical Pulmonary Medicine* • Volume 12, Number 1, January 2005
21. 1,2H Hayashi, MD, 1K Ashizawa, MD, Detectability of peripheral lung cancer on chest radiographs: effect of the size, location and extent of ground-glass opacity The British Journal of Radiology, 82 (2009), 272–278
22. Miwa Fujiwara, MD, Peter R. Smith, MD, Hemopneumothorax After Transbronchial Lung Biopsy J Bronchol, January 2008;15:59–60
23. Franke KJ, Nilius G, Rühle KH Bronchoscopic diagnosis of peripheral pulmonary foci Dtsch Med Wochenschr. 2006 Oct 6;131(40):2229-33.
24. Walid A. Baaklini, Mauricio A. Reinoso, Diagnostic Yield of Fiberoptic Bronchoscopy in Evaluating Solitary Pulmonary Nodules *Chest* Abril 4-2000;117;1049-1054
25. Naveed Rana, MD, and Humera Khurshid, MD The Evolving Role of Histology In the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer MEDICINE & HEALTH VOLUME 93 NO. 10 OCTOBER 2010

26. Corey J. Langer, Benjamin Besse, Antonio Gualberto, Elizabeth Brambilla The Evolving Role of Histology in the Management of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer, *JCO Nov 15, 2010:JCO.2010.28.8126*;
27. EDWARD F. PATZ, JR., M.D., PHIL IP C. GOODMAN, SCREENING FOR LUNG CANCER *Current Concepts* The New England Journal of Medicine November 30, 2000 Volume 343 Number 22
28. Peter B. Bach, Gerard A. Silvestri, Screening for Lung Cancer* : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2007;132;69S-77S
29. *Anthony J. Alberg, PhD, MPH; Jean G. Ford, MD, MPH; Epidemiology of Lung Cancer* CHEST / 132 / 3 / SEPTEMBER, 2007*
30. NCCN Guidelines Non Small Cell Lung Cancer 2010
31. Thomas A. D'Amico, MD; Molecular Biologic Staging of Lung Cancer, *Ann Thorac Surg* 2008;85:S737– 42
32. *Claudia I. Henschke, Dorith Shaham, Ali Farooqi, Computerized Tomography Screening for Lung Cancer: New Findings and Diagnostic Work-Up Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol 15, No 4 (October), 2003: pp 397-404*
33. Michelle S. Ginsberg, MDa,b,* , Ravinder K. Grewal, MDa,b, Lung Cancer *Radiol Clin N Am* 45 (2007) 21 – 48
34. Heber MacMahon, MB, BCh, BAO John H. M. Austin, MD Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society¹ *Radiology* _ November 2005
35. Yung RC. Tissue diagnosis of suspected lung cancer: Selecting between Bronchoscopy, Transthoracic needle aspiration, and Resectional biopsy *Respir Care Clin N Am.* 2003 Mar;9(1):51-76.
36. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Cancer Statistics, 2007 *CA Cancer J Clin* 2007;57;43-66
37. Paulina Ojeda,MD*,José G. Bustillo, MD**, Juvenal Baena P, MD*** Biopsia Transbronquial CORRELACIÓN ANÁTOMO – CLÍNICA *Revista Colombiana de NEUMOLOGÍA, Volumen 13 N° 2, JULIO DE 2001*
38. Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., John V. Heymach, M.D., Ph.D., Lung Cancer Molecular Origins of Cancer *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.

39. Dominik Rüttiger, MD*, Rudolf A. Hatz, MD, PhD, Current Immunotherapeutic Strategies in Lung Cancer, *Surg Oncol Clin N Am* 16 (2007) 901–918
40. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004;64:8919–8923.
41. Jeffrey R. Galvin, MD* and Teri J. Franks, MD Smoking-related Lung Disease, *J Thorac Imaging* _ Volume 24, Number 4, November 2009
42. M. Marcos¹ E. Martínez¹, R. Meiriño², *Prognostic factors in lung cancer* Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona. Anales vol 24, suplemento 1
43. Raúl Murillo MD, MSP Tabaco y cáncer en Colombia, *Rev Col Cancerol* 2011
44. Zabala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. *Chest* 1978; 73, suppl; 727-33
45. Dr David M Jackman MD, Bruce E Johnson MD. Small-cell lung cancer *The Lancet*, Volume 366, Issue 9494, Pages 1385 - 1396, 15 October 2005
46. David Ost, M.D., Alan M. Fein, M.D., and Steven H. Feinsilver, M.D. The Solitary Pulmonary Nodule *N Engl J Med* 2003;348:2535-42.
47. CHEVALIER L. JACKSON and JOHN FRANKLIN HUBER Correlated Applied Anatomy of the Bronchial Tree and Lungs With a System of Nomenclature *Chest* 1943;9;319-326
48. Naofumi Shinagawa, MD, PhD,* Noriyuki Yamada, MD,* Transbronchial Biopsy for Peripheral Pulmonary Lesions Under Real-time Endobronchial Ultrasonographic Guidance *J Bronchol Intervent Pulmonol* _ Volume 16, Number 4, October 2009
49. Rana Adawi, MD and Michael J. Simoff, MD. Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration - A Preliminary Experience, *J Bronchol* _ Volume 15, Number 2, April 2008
50. Kazuhiro Yasufuku, MD, PhD, Takahiro Nakajima, MD Endobronchial Ultrasonography: Current Status and Future Directions *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 2, Number 10, October 2007

51. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, et al. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003; 105:101–107
52. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, et al. Solitary pulmonary nodules: CT-bronchoscopic correlation. *Chest*. 1988;93:595–598.
53. Dreisin RB, Albert RK, Talley PA, et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy in the teaching hospital: yield and complications. *Chest*. 1978;74:144–149.
54. R J SHINER, J ROSENMAN, Bronchoscopic evaluation of peripheral lung tumours *Thor* 1988;43:887-i89
55. *Daniel Baram, MD* Comparison of the Diagnostic Accuracy of Transbronchial Needle Aspiration for Bronchogenic Carcinoma and Other Malignancies *J Bronchol*
• Volume 11, Number 2, April 2004
56. Junji Yoshida, Kanji Nagai, Tomoyuki Yokose, Primary Peripheral Lung Carcinoma Smaller Than 1 cm in Diameter *Chest* 1998;114:710-712
57. N W Rizk, G A Lillington Needle, transbronchial, thoracoscopic, or open lung biopsy in interstitial lung disease *Current Opinion in Pulmonary Medicine* (1995) Volume: 1, Issue: 5, Pages: 376-382
58. Glaspole IN, Wells AU, du Bois RM. Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001 Jun;56(3):225-32.