



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Tesis doctoral

Título: Evaluación de las técnicas de obtención de muestra percutánea transtorácica de lesiones pulmonares y mediastínicas guiadas por Tomografía Computarizada (TC), fluoroscopia TC o ecografía: Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y Biopsia con Aguja Gruesa (BAG). Rendimiento diagnóstico y factores determinantes de las complicaciones.

Doctorando: Santiago Isarria Vidal

Director: Tomás Ripollés González

Tutor: Tomás Hernández Gil De Tejada

Programa de estudios de Doctorado: 3139 Medicina (RD99/2011)

Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València. Hospital Universitario Dr. Peset.

Diciembre de 2022

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Ripollés González Tomás. N.I.F. 18899900-H, Departamento/Instituto: Radiodiagnóstico, Centro: Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Hernández Gil De Tejada Tomás. N.I.F. 19981343-R, Departamento/Instituto: Departamento de Anatomía y ciencias morfológicas, Centro: Facultad de Medicina de la Universitat de València

Director y tutor, respectivamente, de la tesis doctoral: "Evaluación de las técnicas de obtención de muestra percutánea transtorácica de lesiones pulmonares y mediastínicas guiadas por Tomografía Computarizada (TC), fluoroscopia TC o ecografía: Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y Biopsia con Aguja Gruesa (BAG). Rendimiento diagnóstico y factores determinantes de las complicaciones".

de D. Santiago Isarria Vidal,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 14/10/2022

Firmado por TOMÁS RIPPOLLÉS GONZÁLEZ - 819****9910**
el día 17/10/2022 con un certificado emitido por
529762-128

Fdo.:



Director/a Tomás Ripollés González

Fdo.:



Firmado digitalmente por
TOMÁS
HERNANDEZ[GIL DE
TEJADA
Fecha: 2022.10.20
09:13:18 +02'00'

Tutor/a Tomás Hernández Gil De Tejada

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo, en el que me embarqué hace ya unos cuantos años, ha supuesto mi principal ocupación durante más de un lustro. Con perseverancia y tesón, no exento de altibajos, finalmente ha podido ser concluido con la inestimable ayuda de mucha gente, a la cual quiero agradecer.

A Cristina, que siempre me acompañó cariñosamente en el camino y que, en los momentos malos, que ciertamente los hubo, me sostuvo y no dejó que cayera.

A mis padres, por su completa entrega y acompañamiento, por cuidarme durante toda la vida ... Papá, sé que a ti te hace especialmente feliz la consecución de este objetivo.

A mi hermana Marta, por instruirme en el difícil arte de la resiliencia y sus buenos consejos.

A mi suegro Miguel, maestro y guía en el cuidado y atención al paciente.

A Marisa, por transmitirme sus amplísimos conocimientos durante tanto tiempo, su constancia y ejemplo me impulsaron a llevar a cabo este proyecto.

A Tomás Ripollés, director de tesis, por su completa disponibilidad y cercanía, ejemplo de amor a la profesión.

A Tomás Hernández, tutor de tesis, por su constante predisposición a la ayuda y su total accesibilidad.

A Nacho Inchaurreaga, por ayudarme en la recolección de casos, lo cual me dio alas para lanzarme a la aventura.

Y finalmente, a mis hijos, mi alegría y razón de vivir.

“Encontraremos un camino, y si no... lo crearemos”

Aníbal Barca

GLOSARIO DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGNOS

ACCP: American College of Chest Physicians

ACS: American Cancer Society

ACR: American College of Radiology

ADC: Adenocarcinoma

ALK: Anaplastic lymphoma kinase receptor

AP: Anatomía Patológica

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BTS: British Thoracic Society

CIV: Contraste Intravenoso

CRD: Cuaderno de recogida de datos

CP: Cáncer de Pulmón

CPCNP: Cáncer Pulmón de Células No Pequeñas

DWI: Diffusion Weighted Imaging

EBUS: Endobronchial Ultrasonography

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ENB: Electromagnetic Navigation Bronchoscopy

EUS: Endoscopic Ultrasonography

FDG: Fluorodesoxiglucosa

G: Gauge

GCO: Global Cancer Observatory

GGNs: nódulos con densidad pura en vidrio deslustrado

GGO: Ground Glass Opacity

ITMIG: International Thymic Malignancy Interest Group

IACR: Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer

INE: Instituto Nacional de Estadística

LID: Lóbulo Inferior Derecho

LII: Lóbulo inferior Izquierdo

LM: Lóbulo Medio

LSD: Lóbulo Superior Derecho

LSI: Lóbulo Superior Izquierdo

NLST: National Lung Screening Trial

NP: Nódulo pulmonar

NPS: Nódulo pulmonar Solitario

NTX: Neumotórax

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

LR: Likelihood Ratio

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PACS: Picture Archiving and Communication System

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Computarizada

PM: Probabilidad de Malignidad

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROI: Region Of Interest

ROSE: Rapid On Site Evaluation

RX: Radiografía

RM: Resonancia Magnética

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SERAM: Sociedad Española de Radiología Médica

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SIR: Society of Interventional Radiology

TC: Tomografía Computarizada

TCMD: Tomografía Computarizada Multidetector

TDV: Tiempo de Duplicación del Volumen

SUV: Standardized Uptake Value

UH: Unidades Hounsfield

VATS: Video-Assisted Thorascopic Surgery

VBN: Virtual Bronchoscopic Navigation

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Aspectos de la nueva clasificación de los adenocarcinomas en relación con su forma de presentación (tipo) de nódulo pulmonar

Tabla 2. Datos descriptores de las variables socio-demográficas y clínicas de los pacientes

Tabla 3. Datos descriptores de las variables dependientes de las lesiones biopsiadas

Tabla 4. Datos descriptores de las variables dependientes de los procedimientos realizados

Tabla 5. Datos descriptores de las variables relacionadas con los resultados obtenidos mediante los procedimientos realizados

Tabla 6. Datos descriptores de las variables relacionadas con las complicaciones acontecidas

Tabla 7. Datos descriptores de las variables relacionadas con los resultados definitivos y de las variables de concordancia atendiendo al “patrón oro” considerado

Tabla 8. Parámetros estadísticos obtenidos con respecto a la capacidad diagnóstica de los procedimientos de PAAF y de BAG, para la correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas en el grupo global de todas las lesiones

Tabla 9. Parámetros estadísticos respecto al rendimiento diagnóstico de la técnica de PAAF y de BAG, para la correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas en el grupo específico de las lesiones de localización intrapulmonar

Tabla 10. Resultados obtenidos atendiendo a la escala ordinal detallada de éxito / fracaso diagnóstico, según la técnica ejecutada

Tabla 11. Variables relacionadas con la obtención de éxitos / fracasos diagnósticos en los procedimientos de BAG y PAAF de lesiones intrapulmonares

Tabla 12. Relación de los fracasos diagnósticos con la naturaleza benigna / maligna de las lesiones analizadas, según la técnica ejecutada

Tabla 13. Variables relacionadas con la aparición de complicaciones en los procedimientos de BAG y PAAF de lesiones intrapulmonares

Tabla 14. Rendimiento diagnóstico comparativo de los procedimientos de BAG de lesiones intrapulmonares guiados por fluoroscopia TC o por TC convencional, según los tres enfoques diagnósticos planteados

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Causas de muerte en la Comunitat Valenciana en el año 2015
- Figura 2.** Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2018
- Figura 3.** Estimación del número de fallecimientos por tumores en el año 2018 a nivel mundial
- Figura 4.** Incidencia y mortalidad de los distintos cánceres en la Comunitat Valenciana por sexo en 2015
- Figura 5.** Imágenes de pseudonódulos en radiografía de tórax
- Figura 6.** Patrones de calcificación más frecuentemente identificados en los nódulos pulmonares
- Figura 7.** Nódulos pulmonares con patrón de calcificación benigna
- Figura 8.** Nódulo pulmonar sólido de características radiológicas benignas (grasa y calcio)
- Figura 9.** Imágenes de TC de nódulos pulmonares pericisurales típicos y atípicos
- Figura 10.** Diferentes tipos de nódulos pulmonares atendiendo a su tipo (densidad interna)
- Figura 11.** Diferentes tipos de nódulos pulmonares atendiendo a su tipo (densidad interna)
- Figura 12.** Nódulo pulmonar subsólido con colas pleurales
- Figura 13.** Biopsia pulmonar con aguja gruesa de nódulo pulmonar cavitado
- Figura 14.** Nódulo pulmonar subsólido con pseudocavitación
- Figura 15.** Nódulo pulmonar con broncograma aéreo interno
- Figura 16.** Tiempo de duplicación de los nódulos pulmonares: esquema ilustrativo
- Figura 17.** Nódulo pulmonar con “signo del vaso”
- Figura 18.** Estudio de nódulo pulmonar mediante TC dinámico
- Figura 19.** Estudio por RM con secuencia de difusión de nódulo pulmonar
- Figura 20.** Estudio de PET-TC 18F-FDG de nódulo pulmonar
- Figura 21.** Imagen de exploración de fibrobroncoscopia de carcinoma broncogénico

Figura 22. Imagen de EBUS como guía de PAAF de adenopatía mediastínica en estación 4R

Figura 23. Sala de exploración en procedimiento de biopsia percutánea de una lesión pulmonar dirigido mediante fluoroscopia TC

Figura 24. Imagen de técnica de videotoracosopia (VATS)

Figura 25. Modelo Bayesiano propuesto por Gurney como predictor de la probabilidad de malignidad de los nódulos pulmonares

Figura 26. Nódulo pulmonar indeterminado con una intermedia probabilidad de malignidad

Figura 27. Nódulo pulmonar de alta probabilidad de malignidad

Figura 28. Seguimiento evolutivo por TC de baja dosis de nódulo pulmonar con densidad pura en vidrio deslustrado

Figura 29. Aparición de signos de sospecha de malignidad en la evolución temporal de nódulo pulmonar con densidad pura en vidrio deslustrado (GGN).

Figura 30. Medición de los nódulos pulmonares según recomendaciones de las guías Fleischner 2017, para NP sólidos y subsólidos parcialmente sólidos

Figura 31. Medición de los NP con programas de software automáticos / semiautomáticos que permiten cálculo de volumetría

Figura 32. Definición de los compartimentos mediastínicos de la clasificación de la ITMIG en TC

Figura 33. Masa mediastínica en compartimento anterior (teratoma), con procedimiento de biopsia con aguja gruesa de la misma

Figura 34. Implantes pleurales metastásicos en pleura mediastínica y superficie pleural de pared torácica, de los que se efectúa procedimiento de BAG

Figura 35. Aguja de punción aspiración fina (PAAF) de 22G, con jeringa conectada a dispositivo Cameco de aspiración por vacío

Figura 36. Aguja de biopsia gruesa (BAG) de calibre 18G con pistola semiautomática para uso según técnica coaxial

Figura 37. Material utilizado para realización de procedimiento de biopsia con aguja gruesa de lesión pulmonar. Cilindros obtenidos.

Figura 38. Sala de exploración de TC en la cual se desarrolla un procedimiento de biopsia dirigido mediante fluoroscopia TC

Figura 39. Procedimiento de BAG de nódulo pulmonar con hemorragia perilesional post-procedimiento

Figura 40. Resultados anatomo-patológicos de los procedimientos de BAG ejecutados sobre lesiones intrapulmonares

Figura 41. Resultados AP de los procedimientos de PAAF sobre lesiones intrapulmonares

Figura 42. Resultados anatomo-patológicos de los procedimientos de BAG practicados sobre lesiones extrapulmonares

Figura 43. Resultados AP de los procedimientos de PAAF sobre lesiones extrapulmonares

Figura 44. Complicaciones ocurridas con los procedimientos de toma de muestras realizados (BAG versus PAAF), agrupadas en complicaciones mayores y menores

Figura 45. Tipos de complicaciones acontecidas con la ejecución de las exploraciones de BAG y PAAF practicadas

Figura 46. Métodos de referencia empleados como “patrón oro” para la validación de los resultados de las exploraciones

Figura 47. Escala ordinal del grado de éxito / fracaso alcanzado por los procedimientos según la técnica de extracción de muestra empleada

Figura 48. Representación de los diferentes motivos de consideración de los procedimientos como éxitos totales (“matizados”) o éxitos parciales

Figura 49. Representación de la gráfica de densidad bidimensional para los posibles valores de los parámetros asociados con los fracasos diagnósticos, según el modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net relajado

Figura 50. Procedimiento de BAG de nódulo pulmonar de pequeño tamaño (< de 1 cm), como factor asociado a la aparición de complicaciones

Figura 51. Fracasos diagnósticos en función del carácter benigno / maligno de las lesiones analizadas, según la técnica empleada

Figura 52. Gráfico representativo de los éxitos y fracasos de las técnicas según la naturaleza benigna o maligna de las lesiones

Figura 53. Representación gráfica de las complicaciones acontecidas en el grupo específico de lesiones intrapulmonares, con ambas técnicas (PAAF y BAG)

Figura 54. Incidencia de aparición de complicaciones en el grupo de lesiones intrapulmonares, en función de la técnica de obtención de muestra empleada

Figura 55. Representación de la incidencia de los diferentes tipos de complicaciones ocurridas en el grupo de lesiones intrapulmonares, en función del tipo de técnica empleada

Figura 56. Representación de la gráfica de densidad bidimensional para los posibles valores de los parámetros asociados con la aparición de complicaciones, según el modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net relajado

Figura 57. Procedimiento de biopsia con técnica BAG de nódulo pulmonar con dos variables asociadas a la aparición de complicaciones (enfisema y colas pleurales del nódulo)

Figura 58. Hemorragia pulmonar con hemoptisis y neumotórax tras procedimiento de BAG de nódulo pulmonar. Presencia de variables asociadas a la aparición de complicaciones (significativa distancia a piel del nódulo y atravesamiento de cisura pleural)

Figura 59. Rendimiento diagnóstico alcanzado por cada una de las técnicas empleadas (BAG / PAAF) en la determinación global de los estudios moleculares

Figura 60. Análisis de contingencia de la proporción de muestras satisfactorias para la determinación de estudios moleculares, en función de la técnica empleada (BAG / PAAF)

Figura 61. Rendimiento diagnóstico de las técnicas de BAG y PAAF para la correcta identificación de mutaciones de EGFR

Figura 62. Rentabilidad diagnóstica de los procedimientos de BAG y PAAF para la determinación de translocaciones de ALK

Figura 63. Utilidad de los procedimientos de BAG y PAAF en la determinación de la expresión de PD-L1 en las muestras obtenidas de los carcinomas pulmonares

Figura 64. Representación comparativa del rendimiento diagnóstico de la técnica BAG y PAAF percutánea, para la determinación de cada tipo de estudio molecular específico

Figura 65. Rendimiento diagnóstico de los procedimientos de BAG y PAAF cuando fueron realizados sobre las mismas lesiones diana (de manera simultánea o en diferentes tiempos)

Figura 66. Probabilidad post-test de malignidad de una lesión biopsiada con resultado “negativo para malignidad” según la probabilidad pre-test de malignidad dicha lesión

Figura 67. Abordaje para ejecución de procedimiento de BAG de nódulo pulmonar de “alto riesgo” para la aparición de complicaciones

Figura 68 – 72. Recomendaciones de las guías Fleischner de 2017 para el manejo de los nódulos pulmonares sólidos detectados incidentalmente. Algoritmos de actuación en función del tipo de nódulo (sólidos vs subsólidos), del tamaño, del número y de la probabilidad estimada de malignidad. Comparativa de las guías Fleischner de 2017 con las previas de 2005 y 2013 para el manejo de los nódulos pulmonares. Recomendaciones para la medición adecuada de los nódulos pulmonares.

Figura 73 – 79. Recomendaciones para el manejo de los nódulos pulmonares según las agúas de la Sociedad Torácica Británica de 2015 (BTS). Cálculo del tiempo de duplicación de volumen y aplicación de los modelos de Brock y de Herder, empleando la aplicación integrada ofrecida por la BTS. Algoritmo de tratamiento propuesto por dicha sociedad.

Figura 80 – 81. Algoritmo de actuación propuesto por la ACCP para el manejo de los nódulos pulmonares sólidos de entre ≥ 8 mm y 30 mm. Categorías de riesgo de malignidad de los nódulos pulmonares de la ACCP.

Figura 82 – 83. Normativa de la SEPAR de 2014 para el manejo de los nódulos pulmonares

Tabla de contenido

GLOSARIO DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGNOS.....	1
INDICE DE TABLAS	9
INDICE DE FIGURAS.....	10
INTRODUCCIÓN. ESTADO DEL ARTE	22
1. Epígrafe.....	22
2. Cáncer de pulmón	23
2.1. Estadísticas del cáncer de pulmón. Importancia sanitaria	23
2.2. Cáncer de pulmón: dificultad diagnóstica y papel de los estudios de imagen	29
2.3. Cáncer de pulmón y nódulo pulmonar: Relación y problemática	30
3. Nódulo pulmonar	32
3.1. Definición, epidemiología y significado	32
3.2. Valoración por TC de los nódulos pulmonares	34
3.3. TC dinámico con contraste	49
3.4. Resonancia Magnética (RM), RM dinámica con contraste y RM ponderada en difusión	51
3.5. PET y PET-TC.....	52
3.6. Procedimientos de obtención de biopsias no quirúrgicas	56
3.7. Biopsia quirúrgica escisional.....	62
4. Manejo de los nódulos pulmonares.....	64
4.1. Valoración inicial de la probabilidad de malignidad de los nódulos pulmonares	64
4.2. Guías de manejo del nódulo pulmonar indeterminado.....	70

5. Estudios moleculares en el cáncer de pulmón	80
6. Lesiones del mediastino	82
6.1. Introducción y conceptos generales.....	82
6.2. Compartimento mediastínico anterior	83
6.3. Compartimento mediastínico medio.....	84
6.4. Compartimento mediastínico posterior	84
6.5. Técnicas de imagen en el estudio del mediastino.....	87
6.6. Biopsia guiada por técnicas de imagen de lesiones mediastínicas	90
7. Lesiones torácicas extrapulmonares	93
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	97
HIPÓTESIS.....	100
OBJETIVOS	100
A) Objetivos principales.....	100
B) Objetivos secundarios	101
MATERIAL Y MÉTODOS.....	103
1. Diseño del estudio.....	103
2. Población a estudio y ámbito de aplicación	103
2.1. Criterios de inclusión.....	104
2.2. Criterios de exclusión	104
3. Variables a estudio.....	105
3.1. Variables relacionadas con el paciente (socio-demográficas, hábitos y comorbilidades).....	106

3.2.	Variables relacionadas con la lesión.....	106
3.3.	Variables relacionadas con el procedimiento	107
3.4.	Variables de resultado del procedimiento (dependientes de respuesta o resultado) 107	
3.5.	Variables relacionadas con la aparición de complicaciones.....	109
3.6.	Variables relacionadas con el diagnóstico definitivo (final)	109
3.7.	Variables de concordancia entre el resultado del procedimiento y el diagnóstico definitivo. Escala ordinal de consideración final del resultado del procedimiento	111
4.	Intervenciones / procedimientos realizados	115
4.1.	Estudios de TC Torácico pre-procedimiento.....	115
4.2.	Procedimientos percutáneos de PAAF y BAG guiados por TC, fluoroscopia TC o ecografía.....	116
4.3.	Método de obtención del resultado diagnóstico final (“patrón oro”)	130
5.	Análisis estadístico.....	133
6.	Cálculo del tamaño muestral.....	137
7.	Sistema de registro	138
8.	Aspectos éticos.....	139
8.1.	Consideraciones Generales.....	139
8.2.	Información al paciente y consentimiento informado	140
8.3.	Protección de datos y acceso a datos	141
8.4.	Comités éticos.....	142
9.	Financiación y medios	143
	RESULTADOS.....	145

1. Cálculo del tamaño muestral.....	145
2. Análisis descriptivo.....	145
3. Resultados de inferencia	168
3.1. Evaluación de la capacidad obtención de muestras válidas (“Enfoque diagnóstico 1”).....	169
3.2. Evaluación de la capacidad para la correcta diferenciación de lesiones benignas y malignas (“Enfoque diagnóstico 2”).....	170
3.3. Evaluación de la capacidad para establecer un adecuado diagnóstico definitivo y un consiguiente manejo terapéutico (“Enfoque diagnóstico 3”).....	178
3.4. Evaluación de la capacidad diagnóstica según la consideración de los resultados de los procedimientos en base a una escala ordinal de éxito (“Enfoque diagnóstico 4”)...	180
4. Variables relacionadas con la obtención de fracasos diagnósticos.....	184
➤ Relación de la naturaleza (Benigna / Maligna) de las lesiones con los fracasos diagnósticos.....	186
5. Variables relacionadas con la aparición de complicaciones	189
6. Estudios moleculares en los procedimientos de BAG y PAAF	197
7. Uso de la Fluoroscopia TC frente al TC convencional.....	202
8. Procedimientos de BAG y PAAF realizados sobre las mismas lesiones.....	204
DISCUSIÓN	208
1. Preámbulo	208
2. Consideraciones iniciales.....	208
2.1. Nódulos pulmonares	208
2.2. Cáncer de pulmón.....	212

2.3. Lesiones torácicas extrapulmonares	214
3. Capacidad diagnóstica	215
3.1. Rendimiento diagnóstico de las técnicas de BAG y PAAF en función del “enfoque diagnóstico”	216
3.2. Factores relacionados con los fracasos diagnósticos	223
3.3. Repetición de procedimientos	231
4. Seguridad	231
4.1. Tasa de complicaciones	232
4.2. Factores asociados con las complicaciones	236
5. Fluoroscopia TC versus TC convencional	240
6. Estudios moleculares	242
6.1. Análisis moleculares para el uso de terapias específicas dirigidas.....	244
6.2. Expresión de PD-L1	246
7. Limitaciones y fortalezas	247
CONCLUSIONES	251
BIBLIOGRAFÍA:	256
ANEXOS	271
1. Guías de manejo de los nódulos pulmonares	271
2. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)	287
3. Consentimiento informado para realización del procedimiento	294
4. Documento de información para participación en el estudio.....	296

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN. ESTADO DEL ARTE

1. Epígrafe

I) El cáncer de pulmón representa un problema sanitario de primer orden, constituyendo de forma global el tipo de cáncer con mayor incidencia (13%). Asimismo, supone la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo occidental (19%) (1). Esto se debe, entre otros factores, a que la enfermedad se detecta frecuentemente en un estadio avanzado, no siendo reseccable al diagnóstico al menos en el 70% de los casos (2,3). En estas circunstancias se hace precisa una adecuada tipificación anatomopatológica a partir de pequeñas muestras obtenidas por técnicas diagnósticas, que posibilite un adecuado tratamiento específico al tipo de tumor.

Destacar, asimismo, que el 80% de todos los casos de cánceres de pulmón diagnosticados representan tipos de cáncer pulmón de células no pequeñas (CPCNP). En estos CPCNP se dispone actualmente de terapias dirigidas a alteraciones moleculares que ofrecen excelentes resultados de respuesta y de periodos libres de progresión. Por este motivo, es esencial identificar a los pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de estos tratamientos.

En este contexto, la obtención de pequeñas muestras mediante técnicas de punción percutánea transtorácica dirigidas por TC, fluoroscopia TC o ecografía de lesiones pulmonares, permite realizar en estas muestras estudios de caracterización anatomopatológica, de inmunohistoquímica y adicionalmente estudios moleculares en los casos indicados.

II) La identificación de nódulos pulmonares aumenta en la práctica clínica, dada la creciente expansión en el uso del TC como exploración de imagen diagnóstica en la asistencia clínica habitual. En series de casos publicadas, aproximadamente un 15% de los estudios de TC realizados detectan incidentalmente la presencia de nódulos pulmonares. En esta situación, la incidencia del cáncer de pulmón es del 1 al 2%. Por otra parte, la progresiva implementación de programas de cribado de cáncer de pulmón, contribuye a la detección creciente de los nódulos pulmonares. En estos programas de cribado (screening) poblacional, la proporción de identificación de NP

asciende a aproximadamente un 24% (4). En esta “población seleccionada de alto riesgo para cáncer de pulmón”, el porcentaje de NP que representarían cáncer de pulmón es algo mayor, situándose en el 5% (5).

Ciertamente pues, un porcentaje de estos nódulos pulmonares serán la manifestación inicial de un cáncer de pulmón, sobre los cuales cabría actuar lo antes posible. Sin embargo, la gran mayoría de estos nódulos pulmonares representan patologías benignas, donde no cabría considerar actuaciones invasivas para nuestros pacientes. El clínico y el radiólogo deben afrontar este dilema diagnóstico, para lo cual apoyan sus decisiones de manejo en las guías de práctica clínica publicadas. En ellas, se contempla el papel destacado de las técnicas de extracción de muestra transtorácica guiadas por exploraciones radiológicas en el diagnóstico de los NP, para los casos indicados por presentar una considerable probabilidad de malignidad.

III) En la práctica clínica habitual, un número considerable de **lesiones torácicas extrapulmonares (de localización mediastínica, pleural o de la pared torácica)**, requieren de su estudio mediante procedimientos de extracción de muestra que permitan un adecuado diagnóstico y caracterización anatomopatológica / microbiológica de las mismas. En este escenario, los procedimientos de punción percutánea transtorácica guiados por exploraciones radiológicas (de TC, fluoroscopia TC o ecografía) presentan asimismo un papel fundamental.

2. Cáncer de pulmón

2.1. Estadísticas del cáncer de pulmón. Importancia sanitaria

En los últimos años a nivel mundial, el cáncer de pulmón (CP) se ha erigido como un problema sanitario de primer orden, con cifras de morbilidad y mortalidad en aumento, posicionándose a la cabeza en incidencia y mortalidad entre las distintas causas de cáncer. Esta circunstancia ha fomentado el creciente interés clínico en esta enfermedad, con el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, que incluyen la progresiva implementación de exámenes de cribado y detección precoz (screening) del CP con Tomografía Computarizada (TC), la precisa tipificación histológica de los tumores y los análisis moleculares realizados a partir de las muestras de biopsia obtenidas mediante guiado

por técnicas de imagen, las terapias personalizadas dirigidas para el tratamiento específico de ciertos cánceres, etc. Estos avances están orientados a la obtención de diagnósticos más precoces, con mejores resultados en supervivencia y mayor calidad de vida en los pacientes afectados de la enfermedad. Los servicios de radiodiagnóstico y los propios radiólogos desempeñan un papel destacado en estas consideraciones y progresos emergentes.

Revisamos a continuación, la situación en cifras del cáncer de pulmón en los últimos años a nivel global y en nuestro entorno, para entender la magnitud de la problemática clínica que representa.

De acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en diciembre de 2018, correspondiente al año 2017 (6), los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,7% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,8% de las muertes). Según esta fuente, los fallecimientos por tumores se mantuvieron prácticamente estables con respecto al año anterior (+ 0,3%). En el mismo sentido, según el Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana, el cáncer es la causa del 25% de todas las muertes que se producen en nuestra comunidad autónoma (7) (figura 1).

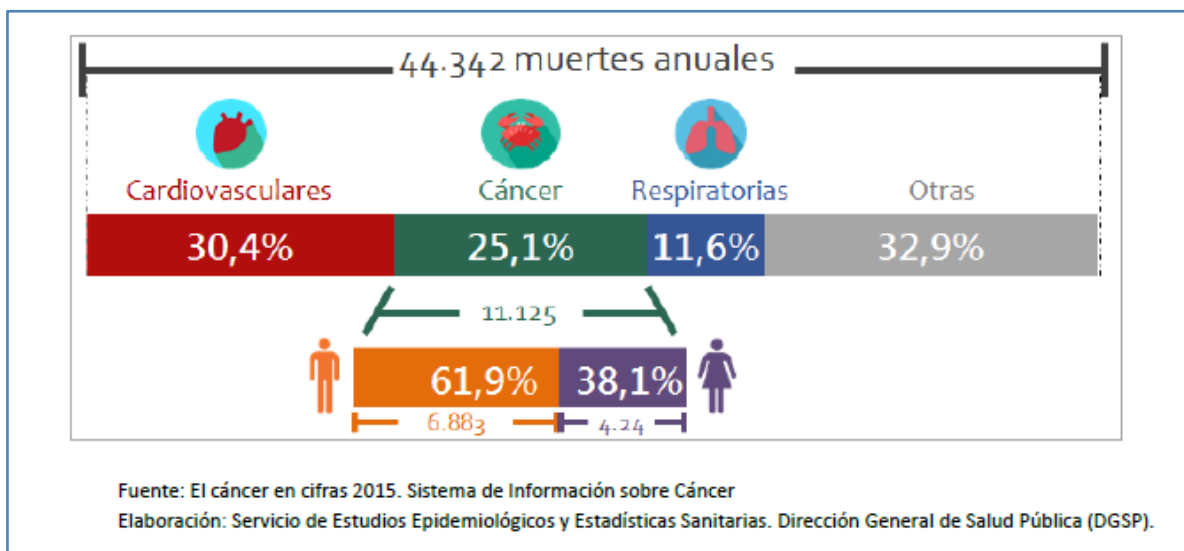


Figura 1: Causas de muerte en la Comunitat Valenciana en el año 2015.

I) A nivel mundial, el cáncer con mayor incidencia y mayor mortalidad es el **cáncer de pulmón (13% y 19,4% respectivamente)**. Cuando hacemos la distinción por sexos, en los hombres, aunque la incidencia más alta es para el cáncer de próstata

(21,7%), la mortalidad más elevada es para el **cáncer de pulmón (CP)** (27,4%). En el caso de las mujeres, la mayor incidencia y mortalidad son para el cáncer de mama, constituyendo el cáncer de pulmón la tercera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino (9,4%). Los datos arrojados por las estadísticas del GLOBOCAN del Observatorio Global del Cáncer (Global Cancer Observatory, GCO), con respecto a los cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo en 2018, ya posicionan al cáncer de pulmón como el primero de ellos (1,8) (figura 2). El GCO constituye un órgano dependiente de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IACR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que actúa como plataforma interactiva basada en la web ofreciendo estadísticas globales sobre el cáncer, mostrándose como una herramienta de gran valor para el control y la investigación del cáncer. En cuanto a la prevalencia de esta entidad nosológica, cabe destacar que el CP de células no pequeñas (CPCNP) representa aproximadamente el 80% de todos los casos de CP.

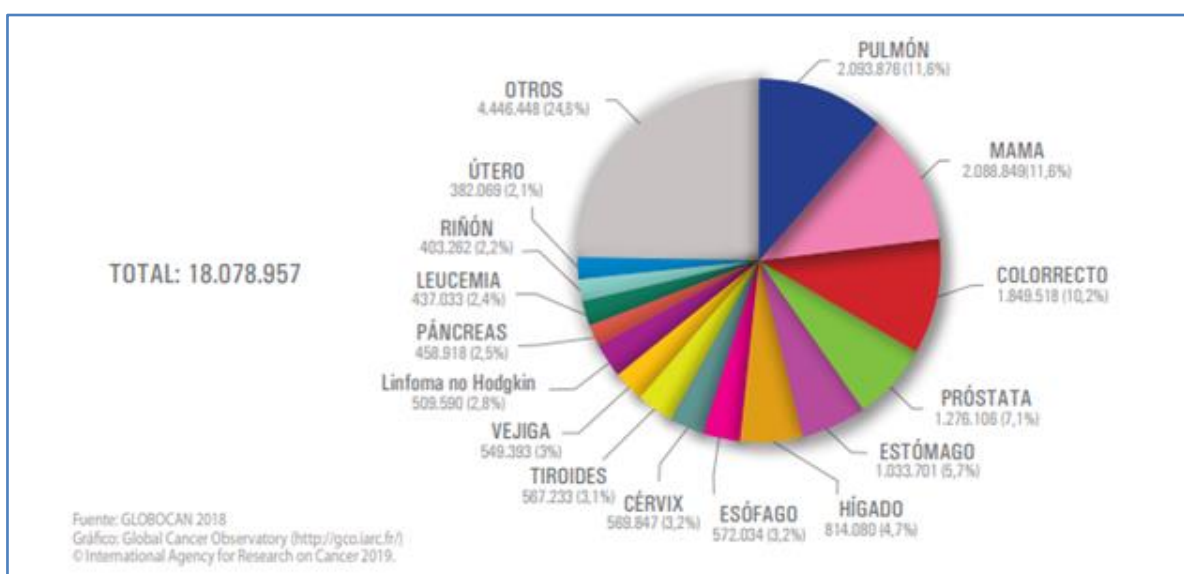


Figura 2: Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2018 (fuente GLOBOCAN, GCO).

Esta misma fuente indica que **los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial en el año 2018, fueron los cánceres de pulmón (18,4%), seguidos de los colorrectales (9,2%)** (figura 3).

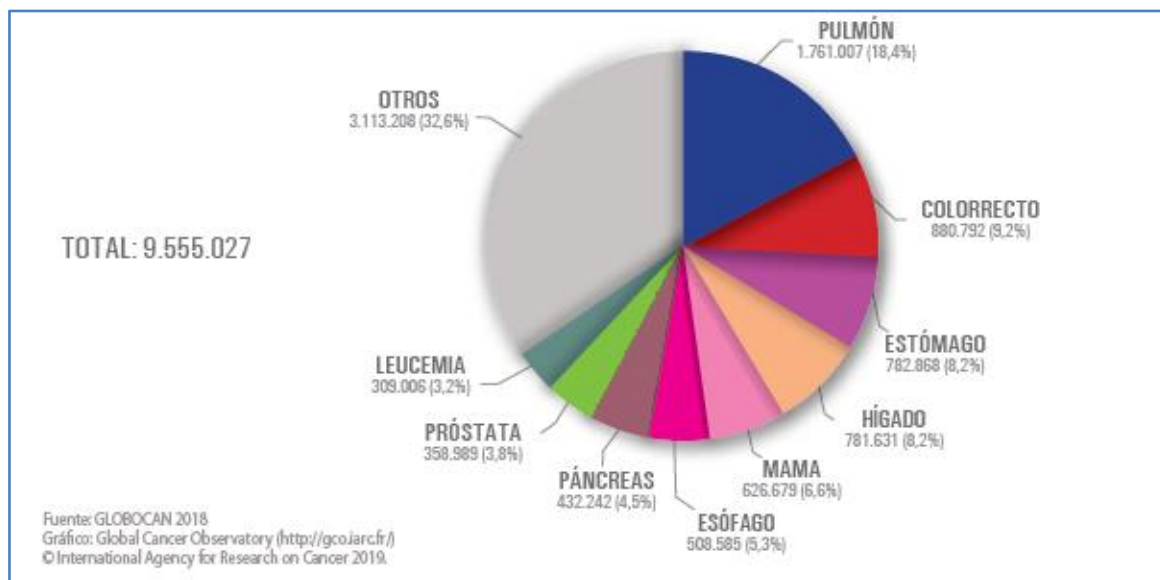
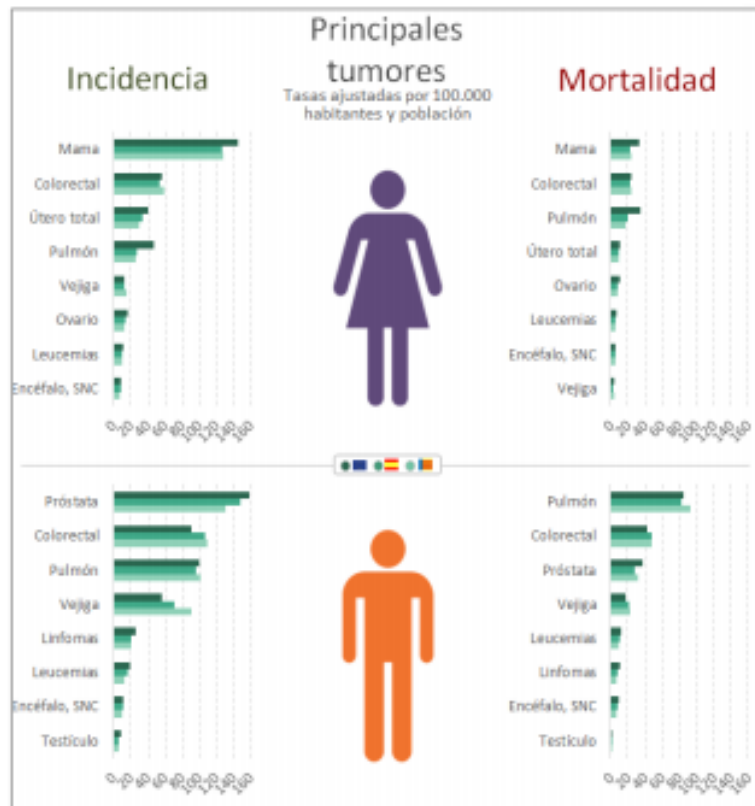


Figura 3: Estimación del número de fallecimientos por tumores en el año 2018 a nivel mundial (fuente GLOBOCAN, GCO).

II) En España, según datos también publicados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IACR) (9), en 2012 la incidencia de cáncer de pulmón fue de 26.715 casos, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los varones (21.780 casos) y el 5,7% entre las mujeres (4.935 casos). En cuanto a la mortalidad, en 2012 fallecieron en España 21.118 personas por su causa, 17.430 varones (el 27,4% de todas las muertes por cáncer en varones) y 3.688 mujeres (el 9,4% de las muertes por cáncer en mujeres). Destacar que esta cifra global es superior a la suma de las muertes por cáncer de mama, próstata y colon. Así según el INE, en 2017 **en nuestro país el cáncer de pulmón representó la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino y la tercera en el femenino** (6). Adicionalmente, y no menos importante, destacar que el cáncer de pulmón es el tumor maligno con mayor impacto, no sólo por sus bajas tasas de supervivencia, sino también por el alto grado de incapacidad y de repercusión que conlleva en la vida diaria de los afectados (8,10). Constituye una enfermedad pocas veces curable, con una tasa de supervivencia global inferior al 15% a los 5 años. El tratamiento curativo de elección es la cirugía, no obstante, sólo el 20-25% de los pacientes son tributarios de ser intervenidos quirúrgicamente, ya sea por la

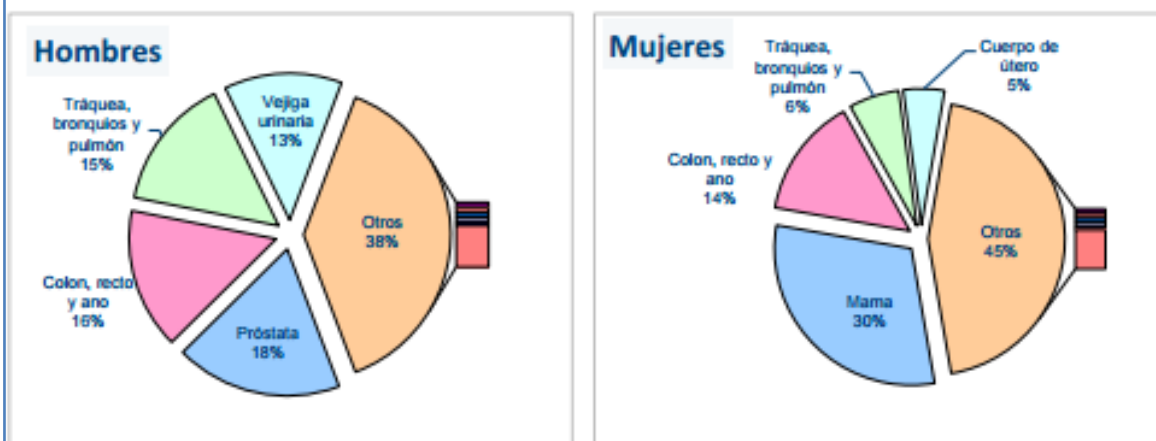
existencia de una enfermedad subyacente grave, como la EPOC, o bien por la propia diseminación de la enfermedad neoplásica y/o estadificación del tumor en el momento de su diagnóstico. Asimismo, se estima que la supervivencia a los 5 años de los pacientes operados es inferior al 50% (11).

III) En nuestra comunidad autónoma, atendiendo a los datos del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana (7), al igual que en la población europea y española, el cáncer de pulmón constituye el tercer tumor con mayor incidencia en los varones, presentando las mayores tasas de mortalidad en este sexo. Cabe destacar, que en las mujeres la frecuencia del cáncer de pulmón ha ido escalando posiciones desde el año 2010, año en que se situó en el quinto lugar, ocupando el cuarto lugar en 2013, y alcanzando el tercer lugar en el año 2015 (por detrás del cáncer de mama y del cáncer de colon, recto y ano). En las mujeres, en los últimos años, destaca además un aumento en la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, habiendo pasado de $9,8 \times 10^5$ en el año 2000, a $17,8 \times 10^5$ en el año 2017, duplicándose prácticamente por tanto las cifras (figura 4).



Fuente: El cáncer en cifras 2015. Sistema de Información sobre Cáncer
Elaboración: Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Dirección General de Salud Pública (DGSP).

Distribución porcentual de la incidencia estimada por grupos tumorales por sexo. Comunitat Valenciana. 2015



Fuente: Sistema de Información sobre Cáncer
Elaboración: Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Dirección General de Salud Pública (DGSP).

Figura 4: Incidencia y mortalidad de los distintos cánceres en la Comunitat Valenciana por sexo en 2015

2.2. Cáncer de pulmón: dificultad diagnóstica y papel de los estudios de imagen

Conocida la enorme magnitud en cifras de morbilidad y mortalidad que representa el cáncer de pulmón, con las consecuencias derivadas de su padecimiento, constituyendo un problema sanitario de primer orden, se entiende la importancia de su diagnóstico precoz y adecuado.

Desafortunadamente **la presentación clínica del cáncer de pulmón es muy variable**, lo que hace que hasta en casi un 80% de los casos éstos sean diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, en los cuales no existe oportunidad quirúrgica. En este sentido, en fases precoces de la enfermedad los síntomas pueden estar ausentes, siendo el 5-15% de los pacientes asintomáticos al diagnóstico, con detección de los mismos a partir de estudios de imagen muchas veces realizados por otra sospecha clínica (12). Por tanto, de manera frecuente el cáncer de pulmón plantea un reto diagnóstico para el clínico y el radiólogo. Además de lo avanzado o no de la enfermedad, estos síntomas dependen del tipo histológico, de la localización y tamaño del tumor, de la presencia de metástasis a distancia y/o de la presencia de síndromes paraneoplásicos. Aunque en ocasiones la sospecha clínica de un CP se basa en la historia clínica y en la capacidad de reconocer signos y síntomas propios, desafortunadamente de forma habitual, éstos son poco específicos de la enfermedad. Es por ello, que **los estudios de imagen se erigen como fundamentales para el diagnóstico del cáncer de pulmón**, y asimismo a continuación para **su estadificación** y posteriormente para la monitorización y **control de la respuesta al tratamiento**.

Entre las formas de presentación por imagen del CP más frecuentes se encuentran los **nódulos pulmonares**, las masas pulmonares, las atelectasias obstructivas, el derrame pleural, el aumento de tamaño y densidad hilar y en ocasiones las consolidaciones alveolares persistentes.

Como se ha referido, el 80% de los cánceres de pulmón se diagnostican en estadios avanzados, en los cuales no es posible una cirugía curativa. Estos pacientes, sin embargo, se benefician de nuevos **tratamientos** que cada vez son más específicos y **personalizados** en función del tipo histológico concreto del tumor y en base a su perfil molecular, definido por análisis moleculares capaces de identificar mutaciones y expresiones de receptores específicos en los mismos. Estas nuevas terapias han conseguido incrementar significativamente la supervivencia de los pacientes, así como mejorar su calidad de vida. Las

muestras diagnósticas (entre ellas las proporcionadas por los servicios de radiología, obtenidas mediante guía por técnicas de imagen), deben cumplir por tanto unos determinados requerimientos diagnósticos, necesarios para tipificar adecuadamente a estas neoplasias, con el objeto de obtener no sólo el propio diagnóstico histológico y molecular específico, sino también y más relevante, con vistas a poder proporcionar el tratamiento más adecuado en cada caso.

2.3. Cáncer de pulmón y nódulo pulmonar: Relación y problemática

La American Cancer Society (ACS) informa de que uno de cada 13 hombres y una de cada 16 mujeres, serán diagnosticados con cáncer de pulmón, y que aproximadamente del 20% al 30% de esos individuos se presentarán con un nódulo pulmonar solitario (13,14). La prevalencia de **nódulos pulmonares (NP)** se estima en un 1-2 por cada 1.000 radiografías. Por su parte, la prevalencia de NP detectados en la Tomografía Computarizada (TC) practicada en adultos fumadores para cribado (screening) de CP es muy elevada, del 20 al 50% según series, siendo generalmente NP menores de 10 milímetros. En estos estudios de cribado se reporta además una incidencia de detección de NP del 10%, en los sucesivos controles de TC anuales practicados (15). El nódulo pulmonar solitario (NPS) puede constituir la manifestación radiológica de un amplio espectro de patologías tanto benignas como malignas. De entre ellas, cabe destacar que la mayor parte de los NP se deben a granulomas, ganglios linfáticos intrapulmonares, neoplasias pulmonares (primarias o metastásicas) y hamartomas (16). La prevalencia de malignidad reportada a lo largo del tiempo entre las diferentes series es ampliamente variable, desde un 5 hasta un 70%, según procedan de exámenes de salud o de estudios sobre técnicas diagnósticas, estimándose una malignidad de entre un 1 y un 10% en los casos de nódulos pulmonares detectados en los programas de cribado de CP, dependiendo de las series y del tamaño del nódulo (15). Como se ha referido anteriormente, el cáncer de pulmón con asiduidad se presenta como un nódulo pulmonar, pero, asimismo, los nódulos pulmonares constituyen con mucha frecuencia la manifestación metastásica de otros tumores extrapulmonares. En su papel de informar de los hallazgos relevantes en los estudios de imagen, el radiólogo debe tener en consideración las consecuencias derivadas de la notificación de la presencia de un nódulo pulmonar en dichas

exploraciones, pues el hallazgo de un nódulo pulmonar se interpreta invariablemente como una “alerta” por parte del clínico y más importante aún si cabe, por parte del paciente, que asimila la noticia con gran preocupación, por el temor a que dicho hallazgo corresponda o pueda llegar a corresponder a un cáncer de pulmón.

La identificación, caracterización y manejo adecuado del nódulo pulmonar constituye por tanto un dilema clínico y asistencial, puesto que constituye una entidad sumamente prevalente, que, aunque en la mayoría de las ocasiones representa la manifestación de una entidad benigna, con menor frecuencia puede constituir la forma de presentación de un cáncer de pulmón, con la carga de ansiedad y de angustia adicionales que dicha posibilidad genera en nuestros pacientes. Supone por tanto una encrucijada para el clínico y el radiólogo, que requiere de un preciso equilibrio entre actitudes expectantes y no invasivas cuando no estuviesen indicadas, y una acción precoz e invasiva en los casos de alta sospecha de cáncer de pulmón, para no pasar por alto el diagnóstico de un nódulo maligno. En este último escenario, las técnicas de obtención de muestra transtorácicas de punción aspiración con aguja fina (PAAF) y de biopsia por aguja gruesa (BAG) guiadas por exploraciones radiológicas (TC, fluoroscopia TC o ecografía), desempeñan un papel sumamente importante para el diagnóstico de dichos nódulos pulmonares.

3. Nódulo pulmonar

3.1. Definición, epidemiología y significado

Tanto en la radiografía de tórax como en los estudios de TC realizados por distintos motivos, es frecuente el hallazgo incidental de un nódulo pulmonar (NP), entendiéndose por éste “una opacidad de morfología redondeada o irregular, bien o mal definida, con un diámetro inferior a 3 cm”, según el glosario terminológico de la Sociedad Fleischner (17). Esta definición además puntualiza que los micronódulos presentan un tamaño menor de 3 mm. Las masas pulmonares por su parte tienen un diámetro mayor o igual a 3 cm. Por tanto, el rango de tamaño de los nódulos pulmonares quedaría limitado a las opacidades de entre 3 mm y 3 cm. La frecuencia de nódulos pulmonares identificados en la radiografía de tórax oscila entre un 0,09% y un 0,2% según series. No obstante, la radiografía de tórax por su intrínseca menor sensibilidad habitualmente no detecta nódulos pulmonares menores de 1 cm. Este porcentaje es mayor con la TC, técnica con la que se ha llegado a estimar una prevalencia de NP de hasta el 53% en individuos fumadores mayores de 50 años. La prevalencia de los nódulos pulmonares y su representatividad de malignidad varía ampliamente según los estudios publicados. Así, atendiendo a una serie de 11 estudios en los cuales los NP fueron detectados de manera incidental en exploraciones de TC, su prevalencia osciló entre el 2 y el 24%, con una prevalencia de cáncer de pulmón de entre 0 y el 4%. Por su parte, en la serie de 21 estudios de detección precoz (estudios de cribado / screening) de cáncer de pulmón, la prevalencia de nódulos pulmonares detectados osciló entre el 17-53%, con una prevalencia de cáncer de pulmón de entre 0,5 y 2,7%. En este sentido, el mayor estudio de cribado de CP empleando TC de baja dosis, correspondiente al *National Lung Screening Trial* (NLST), con una participación de hasta un total de 53.439 sujetos con una edad entre 55 - 74 años, fumadores de al menos 30 paquetes / año, detectó un NP en el 25,5% de los participantes, con una prevalencia de cáncer de pulmón del 1,1% (18).

Los nódulos pulmonares constituyen un problema de primer orden sanitario, pues a raíz de las prácticas clínicas habituales que incluyen cada vez con mayor frecuencia la realización de estudios de TC torácicos, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en su incidencia de detección, estimándose así que en EEUU se diagnosticará un nódulo pulmonar a 1,5 millones de individuos cada año, lo cual da idea de su magnitud. Sin embargo, cabe destacar que la mayor frecuencia en la detección de nódulos pulmonares no se acompaña de un mayor diagnóstico de nódulos de etiología maligna (19). Es por ello, que la

detección en un estudio de imagen de un NP, constituye un reto diagnóstico en la práctica clínica asistencial diaria.

El significado del nódulo pulmonar es variable y va a depender del contexto clínico, de los antecedentes patológicos del paciente, de la presencia de factores de riesgo para cáncer de pulmón, de la prevalencia de enfermedades granulomatosas en el área, así como de la prevalencia de nódulos pulmonares en la población a estudio. Dos aspectos reflejan la importancia del NP: por una parte, según algunas series, hasta un 30-40% de los NP solitarios son malignos, y, por otra parte, se estima que entre un 20-30% de los carcinomas de pulmón se manifiestan como un nódulo pulmonar (20).

El nódulo pulmonar solitario (NPS) puede ser la manifestación radiológica de múltiples patologías, tanto benignas como malignas. Por orden de frecuencia, los NPS presentan las siguientes etiologías: granuloma, carcinoma broncogénico, hamartoma y metástasis única.

Etiología benigna:

Normalmente de causa secundaria a infecciones. Los granulomas suponen aproximadamente el 80% de los nódulos pulmonares de etiología benigna (excluidos los ganglios intrapulmonares), constituyendo la infección por micobacterias la causa más común en nuestro medio (fundamentalmente por tuberculosis), por delante de las infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidiomicosis).

Los hamartomas constituyen una tumoración benigna compuesta por una combinación de tejidos mesenquimales en distinta proporción (vasos sanguíneos, tejido muscular y grasa), y representan aproximadamente el 10% de los NPS de etiología benigna.

El listado de otras posibles causas benignas de los NP es extenso, incluyendo los ganglios intrapulmonares, la sarcoidosis, los nódulos reumatoideos, la granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeítis), la amiloidosis, tumores benignos (como el hemangioma y el leiomioma entre otros).

Asimismo, se debe tener en consideración aquellos hallazgos que en radiografía de tórax pueden identificarse como NP, presentando con diagnóstico específico en TC tales como las malformaciones arterio-venosas (identificadas en el estudio de TC por presencia de vaso aferente y eferente) y lesiones congénitas como la atresia pulmonar (con el característico impacto mucoso y zona de atrapamiento aéreo asociada).

Etiología maligna:

Los orígenes malignos de los NP vienen representados fundamentalmente por los carcinomas broncogénicos en sus diferentes variantes, siendo el más frecuente el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con sus respectivos subtipos anatomopatológicos. Entre ellos destacan por su frecuencia el adenocarcinoma, el carcinoma epidermoide (de células escamosas) y el carcinoma de células grandes. En menor proporción los carcinomas pulmonares de células pequeñas (CPCP) y los tumores neuroendocrinos (incluyendo tumores carcinoides típicos y atípicos).

Las metástasis pulmonares son un diagnóstico a tener en consideración fundamentalmente en los casos de NP múltiples y en pacientes con neoplasias conocidas. Su incidencia viene determinada por el tipo de neoplasia primaria y el estadio de la enfermedad tumoral en el momento de la detección del NP. Los orígenes más frecuentes de las metástasis pulmonares son el cáncer de mama, colon, útero, y de cabeza y cuello

Otras etiologías malignas menos frecuentes de los NP son los linfomas pulmonares primarios o secundarios en sus diferentes variantes y otras neoplasias pulmonares poco habituales.

3.2. Valoración por TC de los nódulos pulmonares

El objetivo inicial en la evaluación de los NP está encaminado al discernimiento entre nódulos benignos y malignos por métodos inicialmente no invasivos, entre los que la Tomografía Computarizada (TC) o Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) desempeñan un papel fundamental.

En el caso de los nódulos pulmonares identificados en radiografías de tórax, el primer paso en su manejo consiste en comparar con estudios previos de imagen (Rx o TC), si estuviesen disponibles, para confirmar estabilidad temporal del hallazgo. Una estabilidad de 2 años garantiza la benignidad del nódulo según todas las normativas científicas competentes en el manejo de los NP, como más adelante detallaremos.

En ausencia de disponibilidad de estudios previos que certifiquen su estabilidad, o bien si se detectasen cambios en su tamaño o aspecto morforradiológico (y en ausencia de calcificación grosera central o difusa asociada al NP en la Rx), debe completarse su valoración. Esta valoración se efectúa mediante la realización de un estudio de TC torácico de cortes finos, con un grosor de corte no superior a 1,25 mm, siguiendo las recomendaciones de las principales guías de manejo del nódulo pulmonar (guías de la sociedad Fleischner de 2017

(21) y guías de la British Thoracic Society de 2015 (18) entre otras, como más adelante se especificará).

Inicialmente en su valoración e interpretación en TC verificaremos que se trata de un verdadero nódulo pulmonar, ya que hasta en un 20% de los casos, hallazgos que parecen relacionarse en las radiografías de tórax (RX) con un NP verdadero, corresponden en realidad a **imágenes de pseudonódulos**, es decir, imágenes espurias que simulan corresponder a nódulos pulmonares, tales como osteomas costales, fracturas costales, lesiones dérmicas, elementos externos u otras entidades (20) (figura 5).

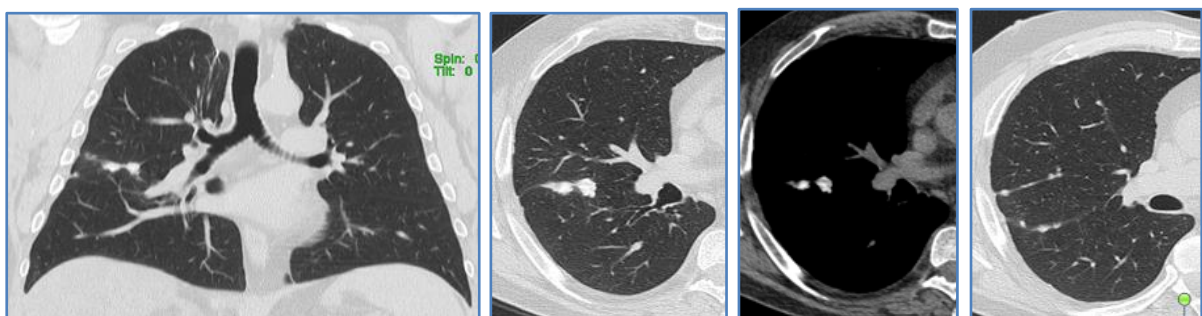


Figura 5: En la radiografía de tórax (proyección postero-anterior) se observan varias imágenes sospechosas de corresponder a pequeños nódulos pulmonares en campo medio pulmonar derecho. En el estudio complementario de TC torácico, se identifica que estos hallazgos corresponden a depósitos hiperdensos dispuestos sobre las cisuras pleurales, en relación con talcaje por pleurodesis previa.

El siguiente paso fundamental en el estudio del NP por TC consiste en establecer si el NP es solitario o múltiple. A continuación, se debe valorar su tamaño, sus características morfológicas y de atenuación.

3.2.1. Atenuación

- Calcificación:

Existen **cuatro patrones de calcificación benigna** asociados a los nódulos pulmonares: calcificaciones difusas sólidas, centrales, laminares o en “palomita de maíz”. Los tres primeros patrones habitualmente se asocian a secuelas de procesos infecciosos (principalmente tuberculosis o histoplasmosis). Por su parte, el patrón de calcificación “en palomitas de maíz” es característico de la calcificación condroide de los hamartomas (figuras 6 y 7). En caso de estar presentes tales calcificaciones, se puede asumir la naturaleza benigna del NP. El TC presenta una sensibilidad 10-20 veces mayor que la Rx para la identificación objetiva de las calcificaciones en el NP. En ocasiones, si las calcificaciones no son evidentes en la inspección visual, se puede inferir la presencia de las mismas a partir de la realización de densitometría sobre el NP, habiéndose descrito valores > de 200 Unidades Hounsfield (UH) como un buen discriminador entre NP calcificados y no calcificados (20).

Los considerados como **patrones indeterminados de calcificación** incluyen las calcificaciones punteadas, las excéntricas y las amorfas (figura 6). De hecho, el 10% de todos los cánceres de pulmón presentan calcificaciones de algún tipo (22).

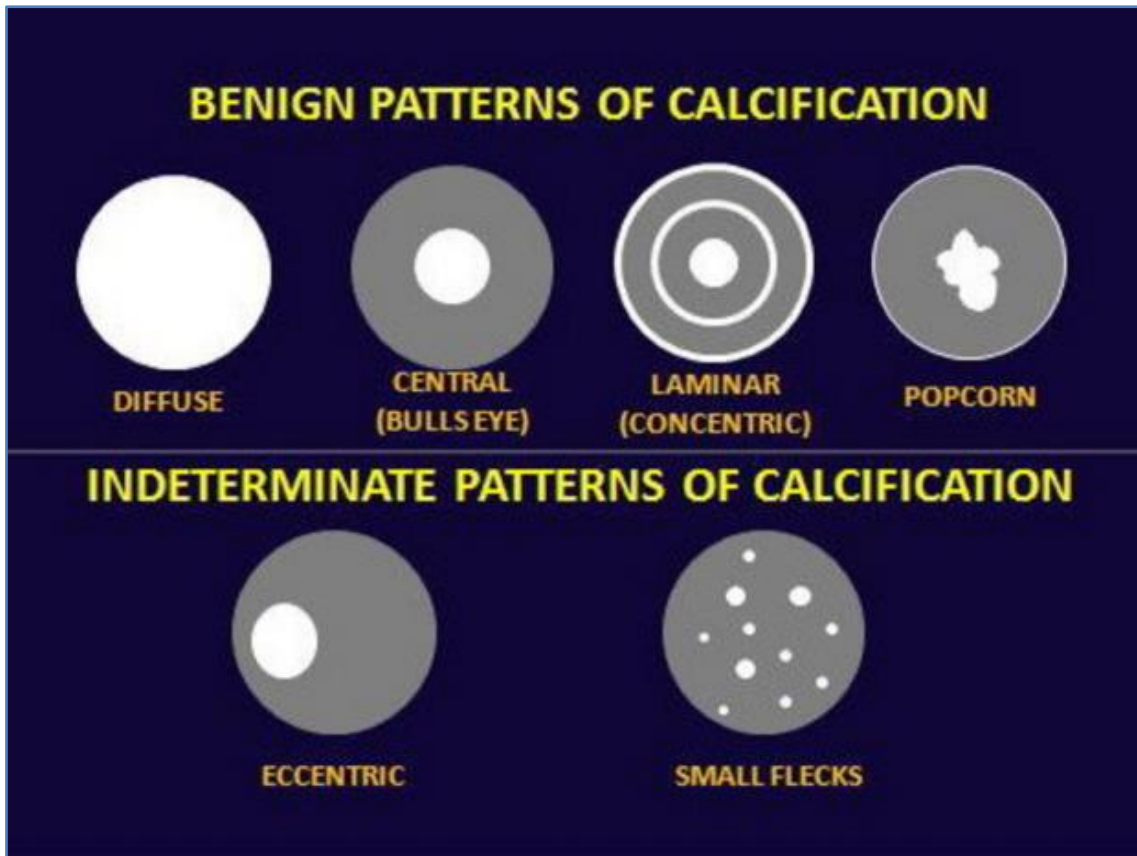


Figura 6: Patrones de calcificaciones más frecuentemente identificadas en los nódulos pulmonares. Arriba: patrones de calcificación asociadas a la naturaleza benigna de los NP. Abajo: Patrones de calcificación indeterminados presentes en los NP. Tomado de Seco M. et al. Focal lung lesions that all radiologists should recognize as benign on CT. ECR 2009, educational exhibit. DOI: 10.1594/ecr2009/C-214

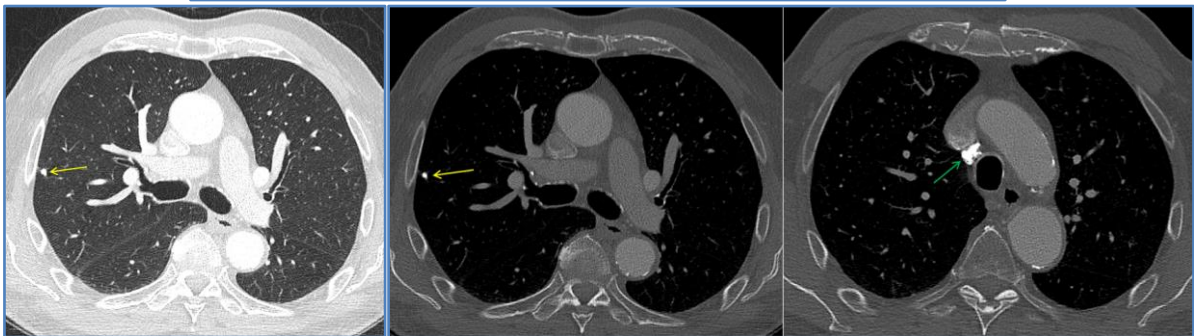
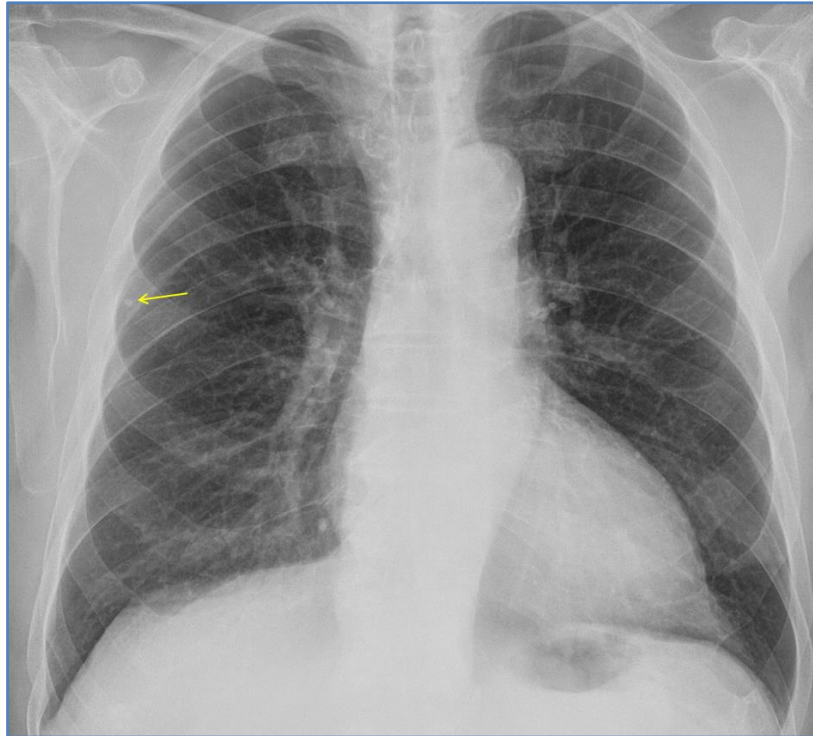


Figura 7: Nódulo pulmonar observado en Rx de tórax en el LSD (flecha amarilla, arriba). En las imágenes de TC se identifica presencia de calcificación difusa completa en el interior del NP (flecha amarilla, en ventana “de parénquima pulmonar” y en ventana modificada “de hueso”), correspondiendo a un típico patrón de calcificación benigno, en relación con un granuloma calcificado. En la última imagen de TC, unos cortes por encima, se observa la existencia de una adenopatía mediastínica paratraqueal derecha también calcificada (flecha verde). Ambos hallazgos representan secuelas residuales a un episodio de TBC pulmonar previa.

- Grasa:

La presencia de grasa en el NP, representada con valores de atenuación de entre -40 y -120 UH, es un indicador de la naturaleza benigna del NP, estando incluida en los hamartomas. Su

presencia se ha descrito en el 50% de los hamartomas, estudiados mediante TC de cortes finos (23) (figura 8).

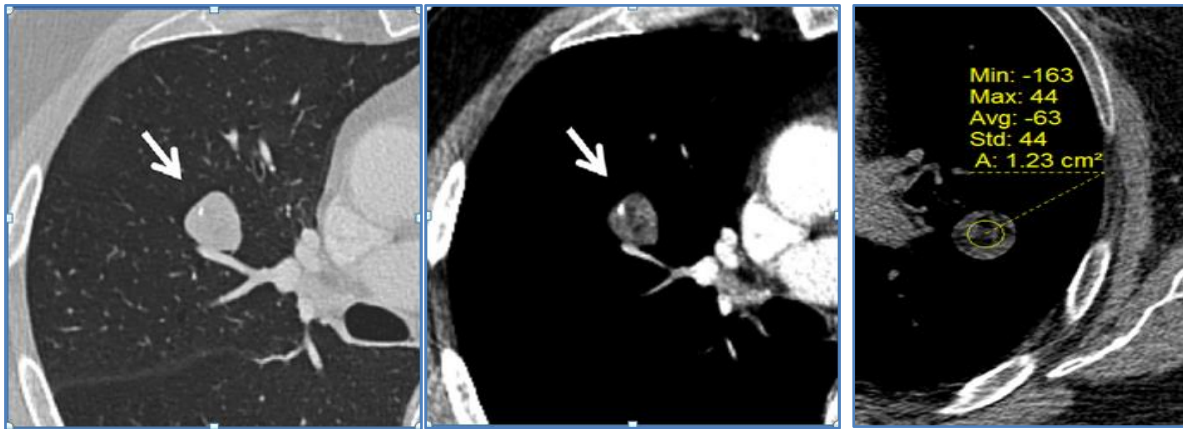


Figura 8: Nódulo pulmonar sólido iconografiado con parámetros entre “ventana de parénquima pulmonar y ventana de hueso” (izquierda), en el que se observa presencia de calcio interno. En la imagen central en “ventana de mediastino” se identifica en su interior zonas de baja atenuación correspondientes a grasa. Ambos hallazgos son propios de los hamartomas pulmonares. En la imagen de la derecha, en otro NP se confirma la presencia de grasa interna mediante el uso de un ROI (Region of interest), que determina unos coeficientes de atenuación internos promedio de -63 UH.

3.2.2. Nódulos pericisurales

Los denominados nódulos pericisurales representan **ganglios intrapulmonares**. Se trata de nódulos sólidos, de márgenes suaves, triangulares u ovoides, “planos” / lentiformes (en reconstrucciones coronales y sagitales), localizados a menos de 1 cm de una cisura pleural o de la superficie pleural, conectados con ella a menudo por una fina línea septal. Estos nódulos cuando presentan las características típicas referidas, no precisan de seguimiento por controles evolutivos ni requieren de otras acciones específicas, incluso aun siendo > de 6 mm o presentando crecimiento temporal. En este sentido, en el estudio NELSON se determinó un crecimiento del 16% de estos nódulos, pero sin malignización de ninguno de ellos (24).

Sin embargo, no debe asumirse que todos los NP de asiento cisural o pericisural representan ganglios intrapulmonares. Así en caso de presentar características “no típicas”, como una morfología redondeada, irregularidad de sus contornos o presencia de una cisura pleural adyacente anormal (retraída, abombada o con transgresión de la misma), se debe sospechar

de la naturaleza de los mismos. En tales casos, se recomienda la realización de un control evolutivo con TC de baja dosis, a efectuar en un periodo de entre 6 y 12 meses (21) (figura 9).

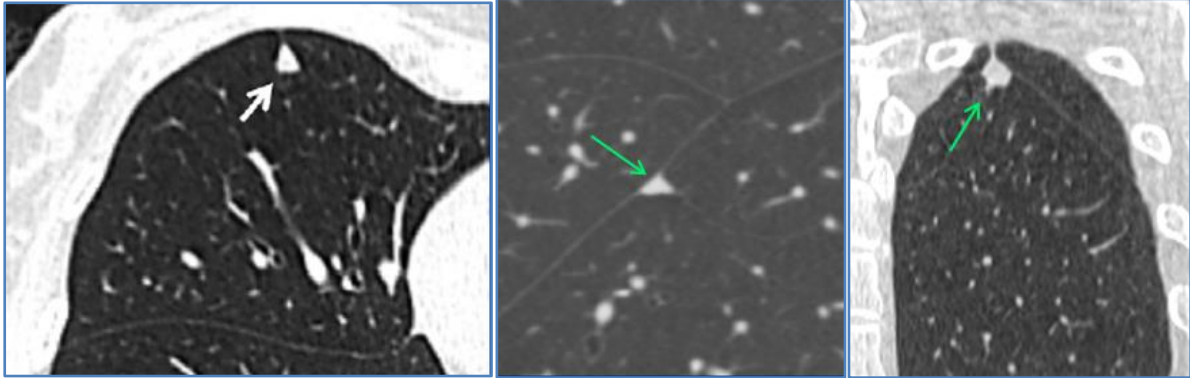


Figura 9: Imágenes de TC de nódulos pulmonares pericisurales. Las dos primeras imágenes corresponden a NP “típicos”, con una morfología triangular y aplanados, localizados en contacto con la superficie pleural de forma amplia o por una fina línea de unión. Sin embargo, la tercera imagen muestra un NP redondeado, de márgenes irregulares, que asocia retracción pleural de la cisura pleural adyacente, por tanto, carente de las características morforradiológicas “típicas” de los NP cisurales que representan a los ganglios intrapulmonares.

Los nódulos pulmonares que no reúnen estos criterios específicos de benignidad (estabilidad temporal, calcificaciones con patrón benigno, grasa y/o nódulos pericisurales típicos), son considerados nódulos indeterminados y debe proseguirse en su estudio.

3.2.3. Tipo

- **Nódulos sólidos**
- **Nódulos subsólidos:**

Los **NP subsólidos** son aquellos que poseen en su interior una porción de atenuación en vidrio deslustrado (Ground Glass Opacity (GGO)), entendiéndose por ésta una opacidad de densidad mayor que la del parénquima pulmonar normal pero menor que la de las

partes blandas (que no oscurece la identificación de los vasos pulmonares subyacentes). A su vez, los NP subsólidos pueden ser **NP con densidad pura en vidrio deslustrado** (de forma completa) o bien **NP parcialmente sólidos** con zona sólida y zona en vidrio deslustrado.

Los NP parcialmente sólidos son los que se asocian con un mayor riesgo de malignidad, seguidos por los NP puramente en vidrio deslustrado, siendo de manera global los nódulos pulmonares sólidos los de menor riesgo de malignidad (21). Los adenocarcinomas, que representan aproximadamente el 50% de todos los cánceres de pulmón, constituyen el tipo histológico que con mayor frecuencia se presenta como NP subsólidos (25) (figura 10).

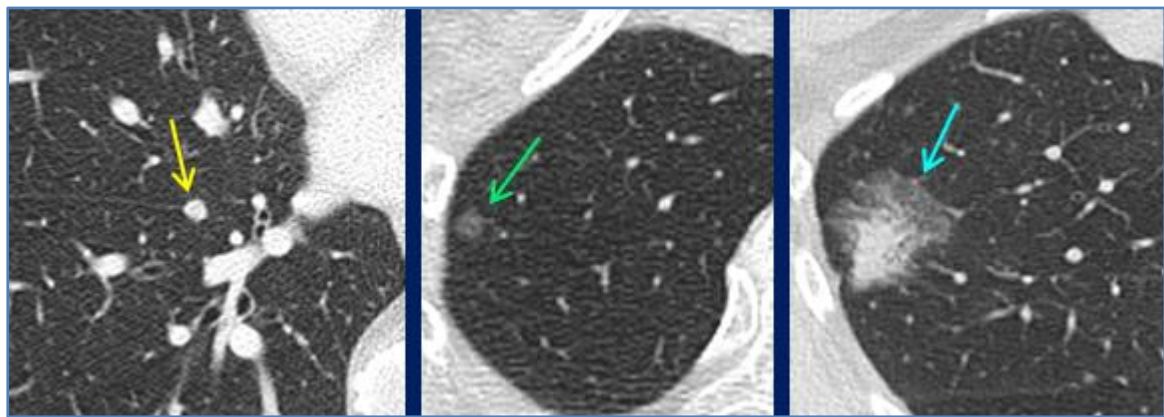


Figura 10: Diferentes tipos de nódulos pulmonares atendiendo a su tipo (densidad interna). Se diferencian los NP sólidos (flecha amarilla en imagen a la izquierda), NP subsólidos con densidad pura en vidrio deslustrado (flecha verde en imagen central) y NP subsólidos parcialmente sólidos (flecha azul en imagen derecha).

3.2.4. Tamaño:

El tamaño del nódulo pulmonar tiene una clara relación con la probabilidad de malignidad, y de hecho se considera uno de los factores cardinales para el manejo de los nódulos pulmonares según las diferentes guías. A medida que aumenta el diámetro del nódulo asimismo aumenta la probabilidad de malignidad. Los nódulos de pequeño tamaño, < de 5 mm, tienen una probabilidad menor del 1% de corresponder a neoplasias pulmonares

primarias malignas, incluso en la población fumadora, mientras que el riesgo de malignidad se incrementa hasta en 10%-20% para los nódulos en el rango de 8 mm (26).

3.2.5. Morfología y contornos

La morfología y márgenes de los nódulos pulmonares, son reconocidos desde hace tiempo como factores predictores de malignidad. Así, fundamentalmente la espiculación de los márgenes (a menudo referida como el signo de la “corona radiada”), es un alto predictor de malignidad, con un valor predictivo positivo del 90% (27), y una odds ratio de entre 2-2,5 en los nódulos detectados en los estudios de screening (28). Los márgenes espiculados se relacionan con un crecimiento de las células tumorales a lo largo del intersticio pulmonar (29). Por su parte, los contornos lobulados implican crecimiento desigual asociado con frecuencia a malignidad, no obstante, se pueden observar hasta en el 25% de los NP benignos. Los NP benignos típicamente presentan márgenes bien definidos y contornos suaves y regulares, si bien las metástasis con frecuencia adoptan igualmente estas características morfológicas (figura 11).

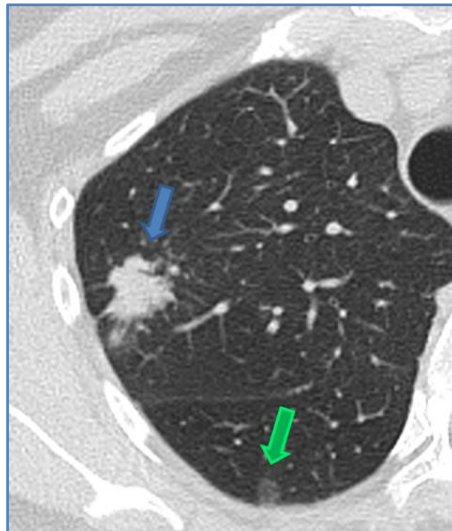


Figura 11: Nódulo pulmonar en LSD sólido (flecha azul), de márgenes espiculados, correspondiente a un adenocarcinoma de patrón acinar en la biopsia guiada por aguja gruesa, con confirmación en resección quirúrgica posterior. Se observa además un NP con densidad pura en vidrio deslustrado (flecha verde) en segmento 6 del LID.

3.2.6. Colas pleurales o retracción pleural

Se trata de la existencia de finas líneas que conectan la periferia del NP con la superficie pleural, en ocasiones condicionando una objetiva invaginación de la superficie pleural hacia el nódulo. Algunos autores describen que su presencia hace dos veces más probable que el NP tenga un origen maligno (17,30) (figura 12).

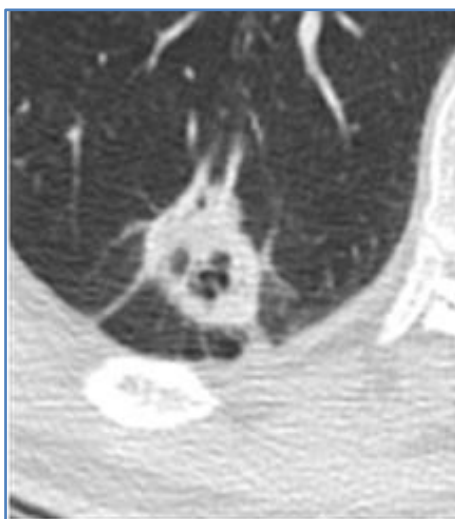


Figura 12: Nódulo pulmonar subsólido de localización periférica, con presencia de colas pleurales, que condicionan retracción parcial de la superficie pleural.

3.2.7. Cavitación

La cavitación de los nódulos pulmonares puede ocurrir tanto en patologías benignas (infecciones granulomatosas, vasculitis, infartos sépticos, etc), como en patología maligna, ya sea de carácter metastásico como en neoplasias pulmonares primarias malignas, siendo en ambos casos los carcinomas epidermoides (de células escamosas) los orígenes más frecuentes. En términos de cavitación, las paredes finas y suaves (lisas) se presentan asociadas usualmente a etiologías benignas, mientras que las cavitaciones con paredes gruesas e irregulares se relacionan con lesiones malignas. Un estudio conducido hace ya tiempo, concluyó que un 95% de los nódulos pulmonares cavitados con un grosor de pared mayor de 15 mm eran malignos, mientras que el 92% de los nódulos cavitados con un grosor parietal menor de 5 mm eran benignos (31) (figura 13).

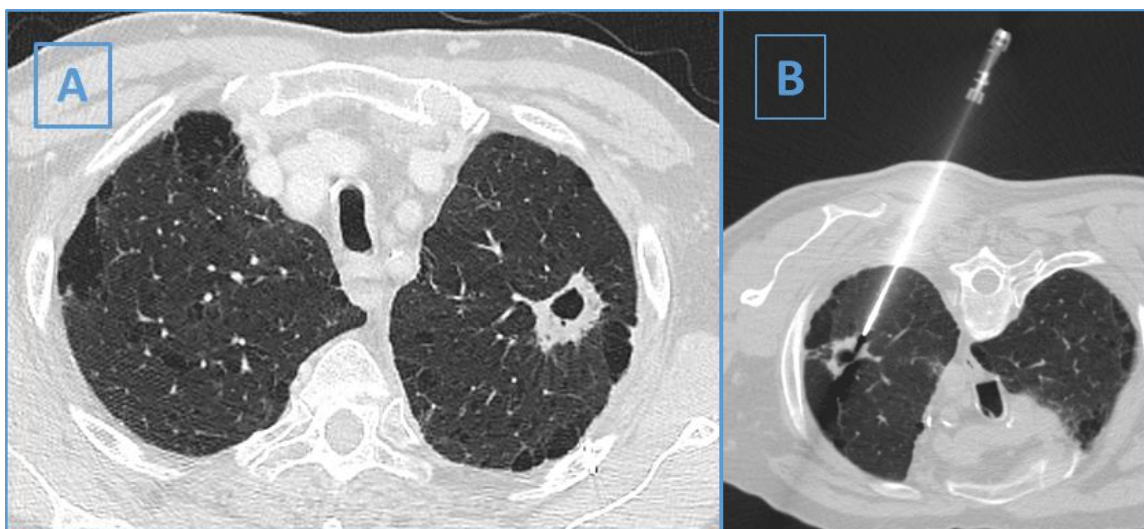


Figura 13: A) Nódulo pulmonar cavitado en el LSI, de paredes gruesas e irregulares, en un paciente con cambios de enfisema pulmonar centroacinar y paraseptal. B) En el procedimiento de biopsia con aguja gruesa (de 18-gauge), se posicionó al paciente en decúbito prono, para a través de un acceso posterior, alcanzar la porción más gruesa de la pared de la lesión cavitada, lugar del que se obtuvo la biopsia, con confirmación anatomopatológica de carcinoma epidermoide.

3.2.8. Pseudocavitación

Se define como una área generalmente redonda u oval de baja atenuación en el interior del nódulo, que puede representar bien parénquima respetado, bronquios normales y/o dilatados o pequeña zona de enfisema (17, 30). Este hallazgo, en anglosajón también denominado usualmente como “bubbly lucencies”, se ha relacionado principalmente con los adenocarcinomas pulmonares, habiendo sido también descrito en los linfomas, en la sarcoidosis y en la neumonía organizada (32) (figura 14).



Figura 14: Nódulo pulmonar subsólido en el LID, que contiene zona interna de pseudocavitación. Este hallazgo ha sido descrito con frecuencia en los adenocarcinomas pulmonares.

3.2.9. Broncograma aéreo

La presencia del signo del broncograma aéreo ha sido reportada con mayor frecuencia en los nódulos pulmonares malignos (29%) que en los nódulos de origen benigno (6%). De entre los primeros, se asocia particularmente con los adenocarcinomas y linfomas. En los procesos benignos está presente mayoritariamente en las infecciones (33) (figura 15).

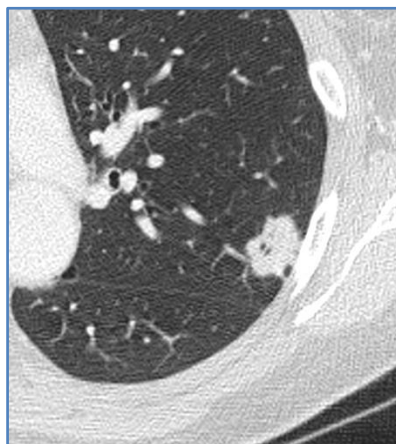


Figura 15: Nódulo pulmonar en el LSI de bordes lobulados, con presencia de imágenes de broncograma aéreo interno.

3.2.10. Número

El estudio NELSON trial mostró que el riesgo de malignidad aumenta conforme aumenta el número de nódulos pulmonares entre 1 y 4, con una disminución en el riesgo cuando el número total de nódulos es igual o mayor de 5 (en tal circunstancia la mayoría proceden de infecciones granulomatosas) (17).

3.2.11. Localización

Los cánceres de pulmón se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos superiores, con mayor predilección por el lóbulo superior derecho. En el PanCan trial, la localización en los lóbulos superiores se confirmó como un factor de riesgo de malignidad, con un odds ratio de 2.0. (17).

3.2.12. Tasa de crecimiento del nódulo

Los tiempos de duplicación de volumen (TDV) para los nódulos pulmonares sólidos que representan cánceres están bien establecidos, con una gran mayoría de veces presentando un TDV en el rango de los 100 - 400 días. A este respecto, se debe tener en cuenta que una duplicación del volumen corresponde a un aumento del 26% de diámetro (figura 16). Un TDV superior a 400 días traduce procesos de lento crecimiento, a menudo benignos. Por su parte, los procesos infecciosos presentan un tiempo de duplicación menor de 100 días, generalmente menor de 30 días, reflejando su habitual cronología aguda. Para los nódulos subsólidos representativos de cáncer, que corresponden casi invariablemente a adenocarcinomas primarios en sus diferentes estadios evolutivos, el crecimiento más indolente es la regla, con TDV promedio en el orden de 3 a 5 años. Por esta razón, para los NP subsólidos se recomienda establecer intervalos de seguimiento con TC más espaciados y con controles evolutivos más prolongados en el tiempo, que para los NP sólidos (17).

Si bien este comportamiento marca una conducta habitual en el crecimiento de los nódulos pulmonares, existen excepciones a esta regla. En primer lugar, debemos tener en cuenta que el concepto “cáncer de pulmón” está determinado por distintas neoplasias histológicas muy diversas entre sí. Por otra parte, los mecanismos involucrados en el crecimiento del nódulo pulmonar son complejos y todavía no bien aclarados, dependiendo entre otros de interacciones del microambiente tumoral y del sistema de vigilancia inmune del paciente. De este modo, los últimos estudios de cribado de cáncer de pulmón con TC de baja dosis, han

demostrado que existen NP malignos con un tiempo de duplicación superior a 400 días, alcanzando en algunos casos incluso más de 1.700 días. Por el contrario, existe evidencia en la observación en los estudios de screening, de una proporción de NP malignos que pueden incluso reducir su volumen en los controles evolutivos (18).

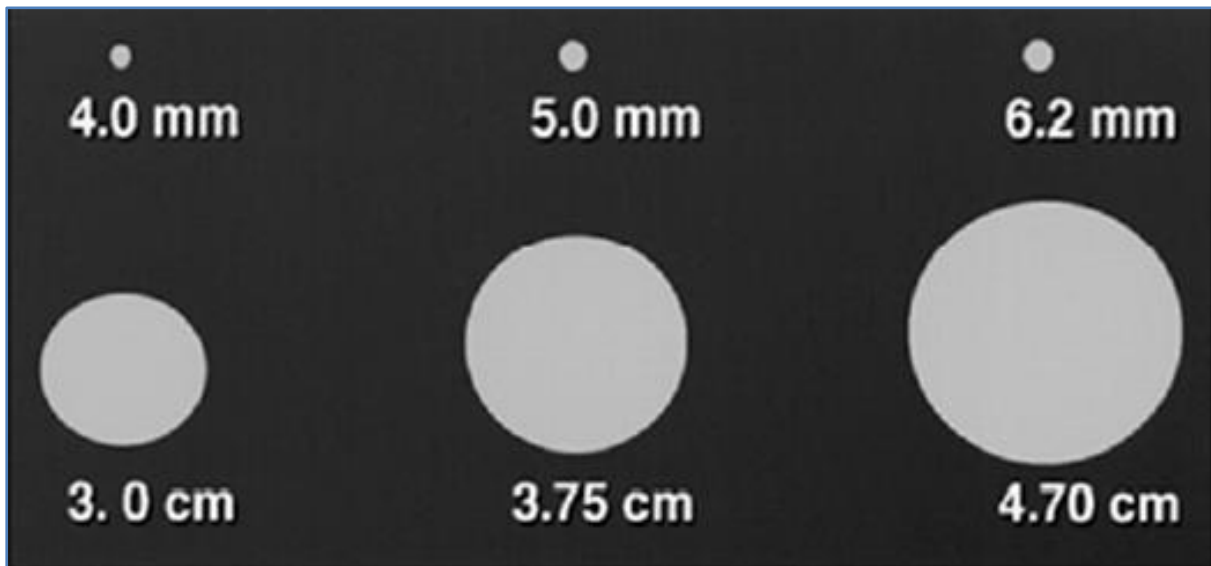


Figura 16: Tiempo de duplicación de los nódulos pulmonares. Ilustración que refleja como un NP de 4 milímetros (mm) puede presentar un tiempo de duplicación de su volumen en un periodo de tiempo determinado, lo cual se traduce en un aumento de su diámetro en 1 mm, circunstancia que puede ser difícilmente identificable en el estudio de TC. Sin embargo, cuando el tamaño de la masa es mayor (p. ej: 3 cm), este aumento de tamaño que representa una duplicación en el volumen (3,75 cm en dicho supuesto), es más fácilmente evidenciable.

En contraste con el crecimiento de los NP sólidos, basado exclusivamente en la valoración de cambios en su tamaño, en los nódulos pulmonares subsólidos, el “crecimiento” puede manifestarse como un aumento en su tamaño, un aumento de su atenuación, la aparición de un componente sólido o un aumento del tamaño del componente sólido preexistente.

3.2.13. Signo del bronquio

Consiste en la evidencia morfológica de un bronquio llegando hasta el nódulo pulmonar, contactando con su zona más periférica o incluso alcanzando el interior del mismo (17,30) (figura 27, más adelante).

3.2.14. Signo del vaso

Se considera como la evidencia morfológica de un vaso dirigido hacia el nódulo pulmonar, alcanzando su superficie. Se ha descrito que la presencia de este signo hace un 70% más probable que un NP sea maligno (17,34) (figura 17).



Figura 17: Nódulo pulmonar en el LID, con presencia de un vaso procedente desde la región hilar dirigido hacia la lesión (“signo del vaso”) y con presencia de pseudocavitaciones internas. El análisis histológico reportó un adenocarcinoma de patrón sólido y acinar.

Una vez que la exploración de TC ha confirmado la presencia de un nódulo pulmonar, permitiendo adicionalmente el estudio de sus características morforradiológicas que orientan a su naturaleza benigna / maligna y a su etiología, si procede, pueden emplearse varias modalidades de imagen complementarias, que pueden contribuir a determinar con mayor grado de confianza la probabilidad de malignidad del mismo. En este sentido, la mayoría de la evidencia científica involucra a la Tomografía de Emisión de Positrones (PET),

preferiblemente en asociación al TC (PET-TC), como exploración subsiguiente a realizar, en caso de necesidad. Otras técnicas de imagen opcionales, con menor difusión y afianzamiento, son la TC dinámica con contraste y la imagen por Resonancia Magnética (RM) en sus diferentes modalidades, incluyendo la RM dinámica con contraste y la RM ponderada en difusión. A continuación, se describen sintéticamente los fundamentos, aplicaciones y posibles contribuciones de estas técnicas en el manejo clínico del nódulo pulmonar.

3.3. TC dinámico con contraste

En los estudios de TC dinámicos con contraste intravenoso (CIV), el realce de los NP puede ser determinado cuantitativamente con el objeto de diferenciar NP benignos de malignos. El grado de realce por parte del NP se correlaciona con el grado de vascularización, el cual está aumentado en las lesiones malignas. Esta circunstancia fundamenta que el realce de los NP malignos usualmente sea mayor que el de los benignos. Un estudio multicéntrico desarrollado por Swensen et al en el año 2000 (35) deparó como conclusión que los NP malignos típicamente realzan más de 20 Unidades Hounsfield (UH), mientras que los NP de origen benigno realzan menos de 15 UH. Con los resultados obtenidos, el estudio concluía que se puede considerar a los NP como benignos cuando realzan menos de 15 UH, con un valor predictivo negativo del 96%, una sensibilidad del 98%, una especificidad del 57% y una exactitud diagnóstica del 77%. Un metaanálisis de 10 estudios llevado a cabo por Cronin et al (36), utilizando estos mismos valores, reportó una sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC del 93%, 76% y 0,93 respectivamente. Por tanto, puede concluirse que el TC dinámico con CIV ofrece una alta sensibilidad, pero una baja especificidad para la determinación de malignidad del NP. Asimismo, debe tenerse en cuenta, que el cálculo del realce de contraste sólo es válido para los nódulos con una morfología relativamente esférica y con una atenuación homogénea (es decir, sin evidencia de calcificaciones, grasa, cavitación o necrosis) (figura 18).

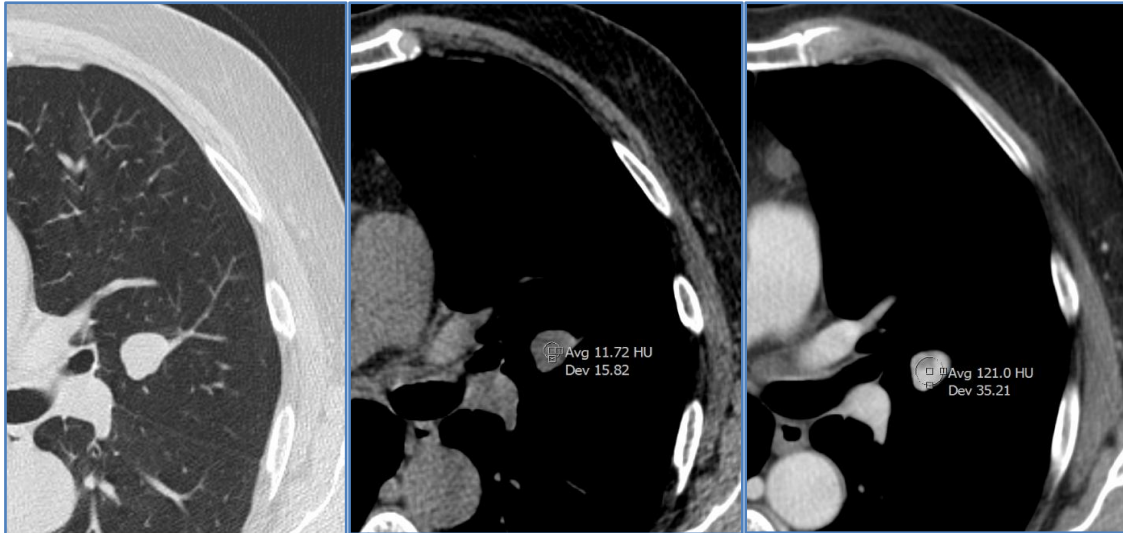


Figura 18: Estudio de TC en el que se observa un NP sólido indeterminado en LSI. Las dos primeras imágenes corresponden al estudio en vacío, determinándose los valores de atenuación en la imagen central (con resultado de 11 UH). En la tercera imagen, correspondiente a una fase con CIV adquirida a los 60 segundos, se identifica un marcado realce por parte del nódulo, alcanzando un coeficiente de atenuación de 121 UH.

El advenimiento y expansión en los últimos años de la técnica de PET – TC (Tomografía de Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada), ha desplazado al TC dinámico con contraste como exploración funcional en la discriminación de la benignidad / malignidad de los nódulos pulmonares.

Más recientemente se han desarrollado estudios prospectivos que han estudiado la perfusión de primer paso en exploraciones dinámicas de TC con contraste, para evaluar las características hemodinámicas de los tejidos basados en parámetros de perfusión para diferenciar entre NP benignos y malignos. Entre ellos destacan los conducidos por Ohno y colaboradores (37,38) en los que se compara la precisión diagnóstica de esta técnica frente al PET – TC con excelentes resultados. No obstante, se requieren más estudios antes de considerar esta exploración como una alternativa útil para dilucidar la naturaleza benigna / maligna de los nódulos pulmonares.

3.4. Resonancia Magnética (RM), RM dinámica con contraste y RM ponderada en difusión

Debido a los avances tecnológicos experimentados en los últimos años en el campo de la resonancia magnética (RM), con el desarrollo de secuencias más rápidas y estudios funcionales por RM como la difusión y la RM dinámica con contraste, la comunidad científica ha experimentado un creciente interés por esta técnica para el estudio de los nódulos pulmonares. En los estudios de RM dinámica con contraste (basados en el mismo principio que los TC dinámicos), los NP malignos muestran un pico alto de realce del contraste representada por una pendiente seguida de una fase de lavado precoz. Sin embargo, algunas lesiones benignas pueden mostrar un comportamiento similar. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para el NP maligno oscilan respectivamente del 52% al 100%, del 54% al 100% y del 75% al 95% (39).

Los estudios de RM potenciados en difusión (DWI, diffusion weighted imaging) ofrecen según autores resultados prometedores, sobre todo en los NP de tamaño > 1 cm de diámetro. En un reciente metaanálisis de 10 estudios encaminados a determinar la precisión diagnóstica de la DWI-RM en diferenciar nódulos y masas pulmonares benignas de malignas se reportó una sensibilidad y especificidad global del 84% y un área bajo la curva ROC del 0,9 (40). No obstante, como limitaciones a los mismos, los autores señalan la necesidad de establecer estándares de medición de la difusión, con parámetros como el coeficiente de difusión aparente (CDA), siendo preciso definir valores de corte estandarizados de esta variable, para poder establecer con mayor confianza el diagnóstico de benignidad versus malignidad del NP.

A pesar de los avances tecnológicos en la RM y a algunos resultados potencialmente prometedores en pequeños estudios individuales, la realidad es que existe todavía escasa evidencia científica para aceptar su uso como alternativa superior al PET – TC (18) (figura 19).

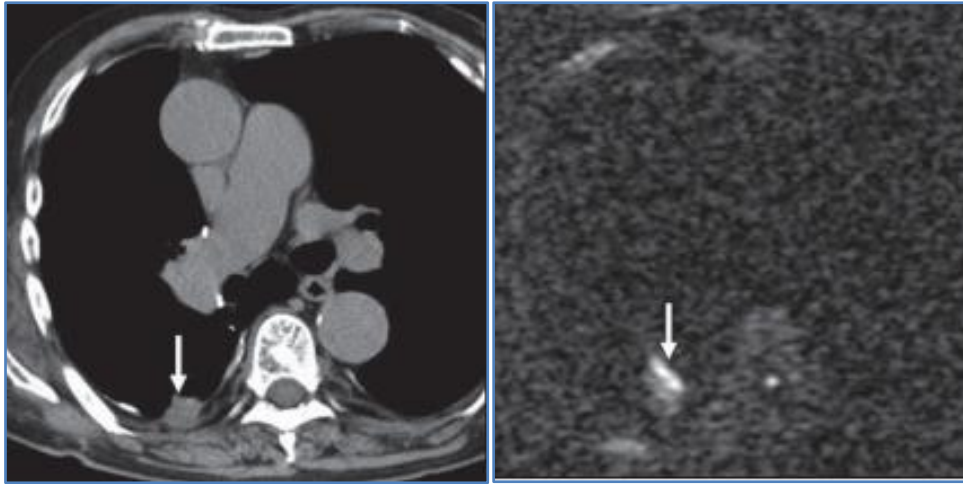


Figura 19: varón de 72 años con carcinoma de pulmón. En la primera imagen de TC se observa un nódulo pulmonar de márgenes irregulares (flecha), localizado en la periferia del LID en un paciente con múltiples placas pleurales. La diferenciación entre atelectasia redonda y lesiones malignas es siempre un dilema en tales casos. En la imagen de la derecha, correspondiente a una RM ponderada en difusión, el NP muestra una intensidad de señal mayor (flecha) que la de la médula espinal, representando mayor restricción de la difusión, hallazgo altamente sugestivo de malignidad, no esperable en una atelectasia redonda.

Imágenes cortesía de Kurihara Y et al, MRI of pulmonary nodules. AJR 2014;202:W210-6.

3.5. PET y PET-TC

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es la técnica funcional más ampliamente empleada para el estudio del nódulo pulmonar. Esta técnica se fundamenta en el hecho de que los NP malignos presentan una mayor probabilidad de mostrar un aumento de la actividad metabólica tras la administración intravenosa de ^{18}F -FDG (radiofármaco de Fluorodesoxiglucosa). Esta molécula (FDG) es análoga a la glucosa y se administra marcada con un radioisótopo emisor de positrones (^{18}F), actuando como un marcador metabólico que ingresa en las células tumorales o sanas, a través de diferentes receptores de membrana. Esta molécula sigue la misma vía metabólica de la glucosa, siendo fosforilada por la hexoquinasa, en presencia de la glucosa 6-fosfatasa, convirtiéndola en ^{18}F -FDG-6 fosfato. A partir de este punto no continúa esta vía, de modo que queda acumulada intracelularmente. Las células tumorales poseen una menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa. De este modo, las células

tumorales presentan un incremento en la actividad metabólica en esta exploración, debido a un mayor atrapamiento (consumo) de la 18F-FDG, así como a un mayor acúmulo intracelular. Estos atributos constituyen el fundamento de la exploración (figura 20).

En un metaanálisis llevado a cabo por Gould y colaboradores, el PET mostró una sensibilidad del 93,9% y una especificidad del 88,5% para determinar malignidad (41). Adicionalmente, en los últimos años se ha expandido la disponibilidad de equipos que integran la información del PET con el TC (PET-TC), aunando así ventajas de ambas técnicas. El PET-TC alcanza una sensibilidad del 97% y una especificidad del 85%, aunque estos datos varían según las series (42,43).

Existen diferentes métodos para valorar la actividad metabólica de los NP (determinada por el consumo de FDG):

- Análisis cualitativo: basado en una estimación visual.
- Análisis semicuantitativo: estima en una escala ordinal el consumo de FDG comparado con el fondo del tejido pulmonar y el pool sanguíneo del mediastino.
- Análisis cuantitativo: mediante el cálculo de la concentración del radiofármaco 18F-FDG en unidades estandarizadas de valor (SUV, por sus siglas en inglés *standardized uptake value*). El SUV o $SUV_{m\acute{a}x}$ se obtiene mediante una fórmula matemática en la que influye el peso del paciente, la dosis de FDG administrada, el tiempo transcurrido entre la inyección y la adquisición de las imágenes, y la actividad en el tejido de interés medida mediante una ROI (Region Of Interest). Típicamente, el metabolismo de glucosa está incrementado en los NP malignos, habiéndose propuesto históricamente un punto de corte en el SUV de 2,5, para diferenciar los NP malignos ($SUV > 2,5$) de los benignos. Sin embargo, los análisis visuales cualitativos y semicuantitativos han demostrado ser igual de precisos que la valoración cuantitativa del SUV (44).

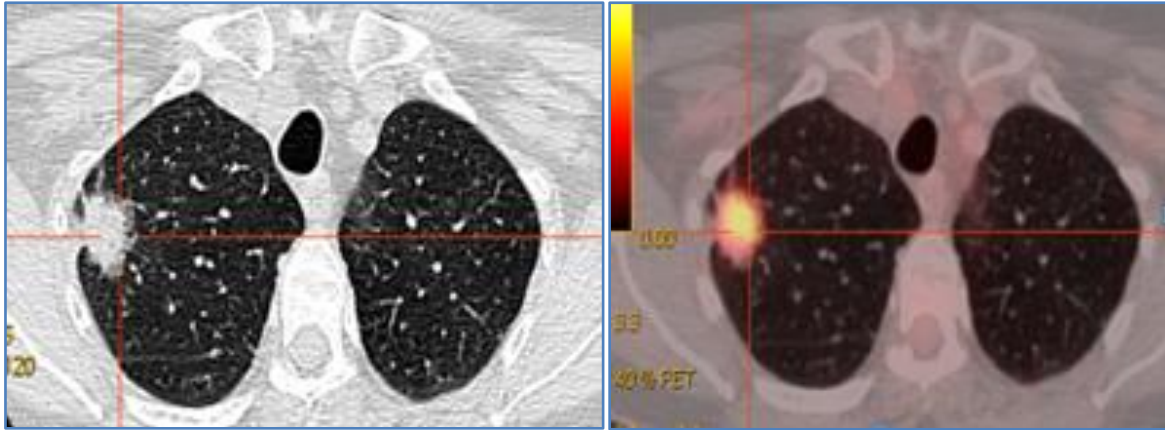


Figura 20: Estudio de PET-TC. A la derecha se muestra la imagen de la modalidad de TC, en la que se identifica un nódulo pulmonar en LSD, de márgenes espiculados, con colas pleurales. En la imagen de la izquierda correspondiente a la fusión PET-TC, se observa que este NP presenta un intenso metabolismo de ^{18}F -FDG, hallazgo característico de los NP malignos.

Al respecto del uso del PET-TC en la discriminación de malignidad de los NP, debemos tener en cuenta varias consideraciones:

- El PET-TC presenta una buena sensibilidad con una moderada especificidad para la determinación de malignidad de los NP sólidos con un tamaño \geq de 10 mm. Sin embargo, su validez está significativamente limitada en NP $<$ de 10 mm, en los que asciende la tasa de falsos negativos.
- La captación de FDG es variable en los NP malignos subsólidos, es decir, en los NP parcialmente sólidos o con densidad pura en vidrio deslustrado, de modo que en éstos no puede utilizarse con fiabilidad para discriminar entre lesiones benignas y malignas. En los NP subsólidos, el PET presenta una menor sensibilidad y una mayor tasa de resultados falsos negativos.
- En cuanto a tipos histológicos, los falsos negativos del PET pueden ocurrir con mayor frecuencia en los tumores carcinoides y en los adenocarcinomas (estos últimos por su posible presentación como NP subsólidos).
- La técnica PET, ofrece un **bajo valor predictivo positivo** en la evaluación de los NP, de modo que procesos inflamatorios e infecciosos a menudo constituyen casos falsos positivos.

- La introducción de la técnica de PET-TC integrada, permite la adquisición de un co-registro prácticamente simultáneo, fusionando los datos funcionales y anatómicos de ambas pruebas. Sin embargo, el uso del TC para corrección de la atenuación de las imágenes de PET introduce artefactos y errores cuantitativos, pudiendo llevar a una errónea interpretación de los hallazgos. De este modo, se pueden producir errores de localización, debidos al desajuste espacial que ocurre al integrar las imágenes de la técnica de TC obtenidas en apnea con las imágenes de la técnica PET adquiridas durante una respiración libre continua (ya que la técnica PET, por su significativamente mayor tiempo de adquisición, no permite mantener la apnea). Adicionalmente a estos errores de localización, este registro erróneo puede devenir en la aplicación de coeficientes de atenuación incorrectos aplicados a los datos del PET, lo cual puede afectar al valor del SUV, el parámetro más difundido para cuantificar la intensidad de la captación de FDG (45). Se han ideado varias estrategias encaminadas a reducir los errores condicionados por el movimiento respiratorio. Entre ellas, la posibilidad de obtener las imágenes de TC en una espiración media, para así aproximar el volumen pulmonar al del estudio de PET. Sin embargo, esta adquisición de la TC compromete notablemente los detalles anatómicos de los NP. Adicionalmente, con esta adquisición los pequeños NP de las bases pulmonares pueden pasar incluso desapercibidos. Otra alternativa desarrollada recientemente para intentar superar esta problemática, se basa en la adquisición de las imágenes con equipos provistos de sincronización respiratoria, técnica conocida como 4D-PET-TC (46), si bien a día de hoy, su disponibilidad es aún escasa. Para mitigar estas limitaciones, algunos autores recomiendan obtener siempre un estudio previo con colimación fina de TCMD, adquirido en una apnea breve (47).
- La decisión de realizar un estudio de PET-TC además de estar condicionada por el tamaño y el tipo de nódulo ($NP > \text{ó} =$ de 10 mm preferiblemente sólidos), también debe estar determinada siempre en función de la probabilidad pre-test de malignidad individual del NP para un paciente concreto. Esto es así puesto que la probabilidad pre-test de malignidad tiene influencia en la interpretación del PET-TC dada la **baja especificidad** de esta técnica, con un riesgo de obtención de resultados falsos negativos en casos de alta probabilidad de malignidad y un alto riesgo de obtención de resultados falsos positivos en casos de baja probabilidad de

malignidad. En esta línea, estudios diagnósticos con esta técnica han demostrado que en pacientes con NP con una alta probabilidad clínico-radiológica pre-test de malignidad (80%), un resultado negativo en la PET sólo reduce la probabilidad de malignidad al 14% (48). Por esta razón, el rol de la técnica PET / PET-TC resulta especialmente indicado en los NP con probabilidad intermedia de malignidad (según diferentes modelos de entre un 5-10% y un 60%) en los que un resultado negativo reduce de forma significativa la probabilidad de malignidad (49).

- Los modelos de predicción de riesgo de los NP mejoran con la adición de la información de los estudios de PET-TC. De entre ellos, destacar el modelo de Herder, de uso recomendado en las últimas guías de manejo del NP de la BTS de 2015 (18) y que será detallado posteriormente.

3.6. Procedimientos de obtención de biopsias no quirúrgicas

Como recomendación general se aboga por la realización de biopsias no quirúrgicas, **Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) o Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)**, en los nódulos pulmonares indeterminados de intermedia probabilidad de malignidad (consultar más adelante en apartado 4.1. la estimación de probabilidad de malignidad de los nódulos pulmonares), si después de la realización del estudio de PET-TC éstos no fuesen completamente ametabólicos. En los no metabólicos, al igual que en los NP de baja probabilidad de malignidad, podría optarse por un seguimiento con controles evolutivos con TC de baja dosis. En líneas generales, atendiendo a las recomendaciones de las principales sociedades científicas competentes en la materia, se recomienda la obtención de una biopsia no quirúrgica en los NP sólidos indeterminados > de 8 mm en las siguientes situaciones (34):

- Cuando la probabilidad clínica pre-test y los hallazgos en los test de imagen sean discordantes.
- Cuando la probabilidad de malignidad del NP sea entre baja y moderada (10 – 65%).
- Cuando se sospeche un diagnóstico benigno que requiera de un tratamiento médico específico.
- Cuando el paciente debidamente informado prefiera tener una prueba de malignidad previa a la intervención quirúrgica, fundamentalmente en los casos en los que exista un alto riesgo quirúrgico.

- En los pacientes con un nódulo pulmonar sólido indeterminado que muestre una clara evidencia de crecimiento maligno en imágenes seriadas.

En los nódulos pulmonares subsólidos, el papel de la biopsia no quirúrgica está peor establecido. En estos nódulos la aparición de factores que determinan un mal pronóstico por incremento del riesgo de invasión o metastatización, fundamentalmente el aumento del componente sólido > de 6 mm, determinan la indicación de biopsia no quirúrgica o la biopsia quirúrgica escisional. En los NP subsólidos con densidad pura en vidrio deslustrado la rentabilidad diagnóstica de las biopsias no quirúrgicas es más baja que para los NP sólidos y los NP parcialmente sólidos. Así, estudios como el de De Filippo et al (50) llevado a cabo sobre 198 NP biopsiados con guía de TC, mostraron una precisión diagnóstica del 66,6% para los NP con densidad pura en vidrio deslustrado, del 84,6% para los NP parcialmente sólidos y del 95,1% para los NP sólidos.

El tipo de técnica para realizar la biopsia no quirúrgica debe ser seleccionado en base al tamaño del nódulo / masa pulmonar, su localización y relación con la vía aérea, el riesgo individual de complicaciones del paciente, la experiencia del operador y su disponibilidad en el medio hospitalario concreto. En función de estos aspectos, el acceso no quirúrgico escogido para la realización de la biopsia / PAAF será:

- Mediante broncoscopia: se emplea el acceso broncoscópico para la biopsia o PAAF transbronquial de nódulos o lesiones pulmonares de localización central y con relación patente con la vía aérea. Las nuevas técnicas para guía broncoscópica como la broncoscopia guiada por fluoroscopia, la ecografía endobronquial (EBUS), la ecografía endobronquial radial (EBUS radial), la broncoscopia de navegación electromagnética (ENB) y la broncoscopia de navegación virtual (VBN) han permitido en los últimos años mejorar el muestreo de nódulos pulmonares periféricos de menor tamaño (51). Estas técnicas de acceso transbronquial pueden utilizarse además en el muestreo de adenopatías hiliares y de determinadas estaciones mediastínicas.
- Mediante acceso transtorácico percutáneo: bien sea mediante guía de TC, fluoroscopia TC o mediante guía ecográfica (esta última sólo practicable en los casos de nódulo / lesión pulmonar de localización periférica en contacto con la superficie pleural).

3.6.1. Broncoscopia y sus diferentes modalidades

Como se ha referido, el acceso por broncoscopia (fibrobroncoscopia) para la toma de muestras de biopsia en los nódulos pulmonares tiene su papel fundamental en aquellos NP de localización central, con relación patente con la vía aérea (con signo del bronquio o broncograma aéreo presente en TC), y en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar un neumotórax (circunstancia más probable en las biopsias de acceso percutáneo transtorácico) (figura 21). El rendimiento diagnóstico de las biopsias transbronquiales convencionales por broncoscopia de nódulos pulmonares es bajo. Así, el estudio conducido por Van 't Westeinde et al (52) de 318 NP consecutivos sospechosos detectados en el ensayo NELSON de screening de cáncer de pulmón, con una media de tamaño de 14,6 mm, deparó una sensibilidad de la broncoscopia de sólo el 13,5%, con un valor predictivo negativo del 47,6%. Otros estudios han demostrado que la probabilidad de realizar un diagnóstico benigno específico en los NP es aún menor con la fibrobroncoscopia.



Figura 21: Imagen de exploración de fibrobroncoscopia, en la que se observa por visión endoscópica imagen de lesión nodular correspondiente a un carcinoma in situ. Cortesía de Manual SEPAR de procedimientos. Cordovilla R. et al, 2013.

En los últimos años, el desarrollo de técnicas de guiado para la broncoscopia, a saber, broncoscopia guiada por fluoroscopia, la ecografía endobronquial (EBUS), la ecografía endobronquial radial (EBUS radial), la broncoscopia de navegación electromagnética (ENB) y la broncoscopia de navegación virtual (VBN), han incrementado la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia (figura 22). Sin embargo, no existen estudios comparativos entre estas

técnicas, y la comparación directa entre los rendimientos de estas exploraciones está limitada por la significativa heterogeneidad en los criterios de inclusión y la presencia de múltiples factores de confusión. Los rendimientos diagnósticos publicados de estas técnicas oscilan entre el 14-82% de la broncoscopia con guía fluoroscópica (53), el 70-76% del EBUS (34), el 44-77% del EBUS radial (18), el 65-84% de la ENB (18), y el 50-76% de la VBN (54). A pesar de ello, el rendimiento diagnóstico de las técnicas broncoscópicas continúa siendo relativamente bajo para los NP < de 2 cm en los tercios periféricos pulmonares (18).

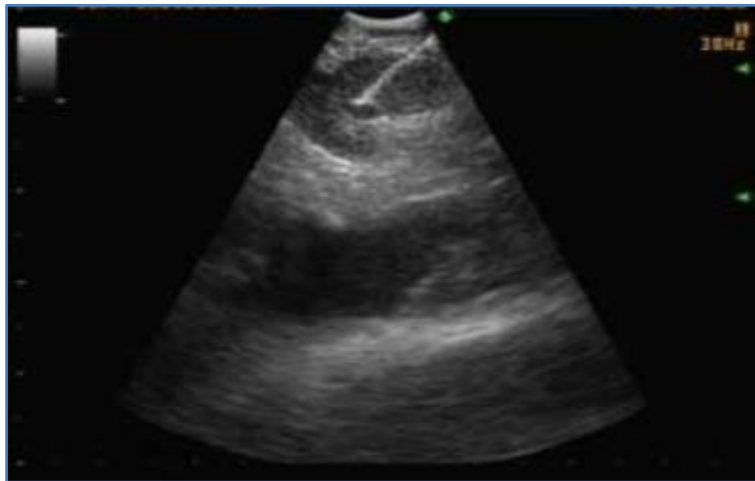


Figura 22: Imagen de EBUS como guía de PAAF de adenopatía mediastínica en estación 4R. Cortesía de Manual SEPAR de procedimientos. Cordovilla R. et al, 2013.

3.6.2. Biopsia percutánea por TC, fluoroscopia TC y ecografía

Los procedimientos de obtención de muestras percutáneas guiadas por exploraciones radiológicas, permiten el acceso seguro y mínimamente invasivo de los nódulos y masas pulmonares para su diagnóstico anatómo-patológico. Estos procedimientos transtorácicos percutáneos pueden realizarse bien sea mediante guía de TC, fluoroscopia TC, o en algunos casos seleccionados mediante guía ecográfica (siendo esta última opción sólo practicable en los casos de nódulos o lesiones pulmonares de localización periférica en contacto con la superficie pleural) (figura 23).

La “biopsia” pulmonar (como concepto global que aúna procedimientos de PAAF y de BAG) dirigida por TC, la guía más extendida, constituye una exploración bien establecida para el diagnóstico de las lesiones pulmonares, con **una exactitud diagnóstica** que oscila entre el

64% y el 97% según las series (55-58). Las guías de la Sociedad Torácica Británica (BTS) de 2015 para la investigación y el manejo de los nódulos pulmonares (18), escogieron 11 estudios de series de casos retrospectivos en los cuales se habían realizado biopsias percutáneas guiadas por TC de nódulos y masas pulmonares (59-68). A pesar de la amplia heterogeneidad en los criterios de inclusión y en las variables de los procedimientos de estas publicaciones (por ejemplo, en cuanto a la diferencia del tamaño de los nódulos pulmonares incluidos, uso de la confirmación in situ de la citología por parte del patólogo (ROSE, del anglosajón Rapid On Site Evaluation), empleo de reconstrucciones multiplanares (MPR, Reconstruction Multiplanar Images)), estos estudios fueron revisados para valorar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Establecieron los parámetros estadísticos principales (verdadero positivo, verdadero negativo, falso positivo y falso negativo) de estas publicaciones, en orden a determinar la sensibilidad y la especificidad global y la relación de probabilidad negativa. En los estudios individuales las sensibilidades oscilaron entre un 77% y un 97%, y las especificidades oscilaron entre un 72% y un 100%. Considerando los resultados conjuntos de estos estudios (aceptando la significativa heterogeneidad de los mismos referida), la sensibilidad global fue del 90,7% y la especificidad del 93,9%, con un valor predictivo positivo del 97,4% y un valor predictivo negativo del 79,9% (18). Este último dato, respecto al valor predictivo negativo, resulta de particular importancia, puesto que indica que los clínicos en ocasiones tienen que tomar una decisión acerca del manejo de un caso con resultado negativo en la biopsia, siendo conscientes de la posibilidad de que se trate de un resultado falso negativo. A este respecto, se debe tener en cuenta que los resultados negativos de las biopsias deben interpretarse siempre en el contexto de la probabilidad pre-test de malignidad del caso, de modo que, debe considerarse la repetición de las biopsias negativas de las lesiones pulmonares con una alta probabilidad de malignidad pre-test (18).

Por otra parte, el impacto de las biopsias guiadas por TC de lesiones pulmonares ha sido investigado por algunos autores para determinar la frecuencia con la que los resultados de éstas han cambiado el manejo de los casos (59). En particular en este estudio, los autores reportaron una disminución en el número de cirugías innecesarias de lesiones benignas, del 39% al 15%, y una disminución de la pérdida de casos quirúrgicos, del 10% al 7%.

Para la realización de estos procedimientos, se pueden utilizar dos técnicas: **1) Mediante Aguja Finas de Punción y Aspiración (PAAF)** con calibres entre 22 y 25 Gauge (G) que

permiten un diagnóstico citológico, si bien en ocasiones permiten obtener un bloque celular que permite ser incluido en un bloque de parafina para hacerlo sólido y manipularlo como si fuese una biopsia de menor tamaño (figura 35). 2) Por otra parte, pueden emplearse agujas de mayor calibre denominadas **Biopsias de Aguja Gruesa (BAG)**, de 18G o 20G, mediante técnica coaxial con agujas introductoras y pistolas automáticas o semiautomáticas de disparo Tru-cut (figura 36). Las diferencias en el rendimiento diagnóstico y en la seguridad relacionada con la aparición de complicaciones entre ambos procedimientos son todavía inciertas, pues son pocos los estudios que directamente comparan ambas técnicas y reportan resultados no siempre concordantes.

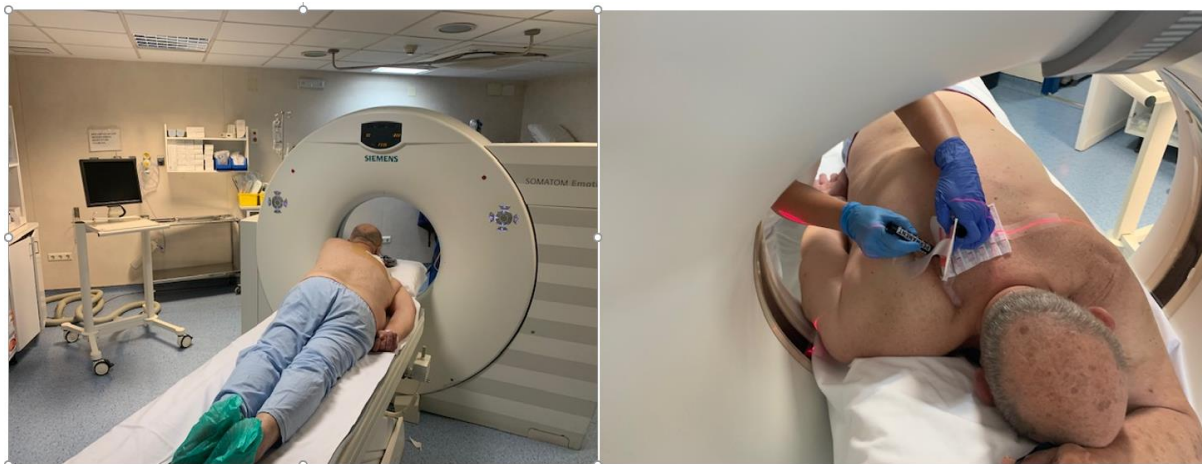


Figura 23: Sala de TC en la que se va a realizar un procedimiento de biopsia percutánea de una lesión pulmonar, dirigido mediante fluoroscopia TC (se observa a la izquierda el monitor que permite al operador una “visión en directo” de la exploración desde dentro de la propia sala). El posicionamiento del paciente y la correcta planificación previa de la exploración, son fundamentales para alcanzar un resultado exitoso.

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a las técnicas de biopsia transtorácica son la aparición de neumotórax y la hemorragia pulmonar. La incidencia de neumotórax varía ampliamente entre las diferentes series (6,5% - 69%) como expone la normativa de la BTS (18). De la misma manera, la frecuencia de procedimientos que requieren de la inserción de un tubo de drenaje torácico para el manejo de dichos neumotórax acontecidos, varía notablemente entre un 2,5% y un 32,3% según las publicaciones (18). La segunda complicación más frecuente de estos procedimientos es la hemorragia pulmonar, que puede manifestarse de forma leve (sólo identificada en el control de TC post-biopsia como una

opacidad en vidrio deslustrado en el trayecto de la aguja o perilesionalmente), de forma moderada (manifestada como una hemoptisis < de 30 ml), o bien severa (objetivada como una hemoptisis masiva o un hemotórax). En función de las publicaciones y de las diferentes formas de hemorragia recogidas, las publicaciones reportan frecuencias de aparición de entre el 4% y el 27% (69-71). Existen otras potenciales complicaciones mucho más infrecuentes en estos procedimientos, como el embolismo aéreo y la siembra tumoral a lo largo del trayecto de punción en la pleura o en la pared torácica. Todavía no son bien conocidos los factores que influyen en la aparición de estas complicaciones, ya que desafortunadamente, los resultados de los análisis de riesgo reportados por los diversos estudios son variables y en ocasiones incluso contradictorios.

Como veremos, nuestro trabajo dirigirá su atención a la investigación de estos procedimientos de toma de muestra percutáneos con técnica BAG y PAAF, dirigidos por exploraciones radiológicas, de lesiones torácicas (intra y extrapulmonares), en aras a evaluar su eficacia y seguridad.

3.7. Biopsia quirúrgica escisional

La resección quirúrgica constituye el “patrón oro” para el diagnóstico y el definitivo tratamiento de los nódulos pulmonares malignos. La decisión de obtener un diagnóstico quirúrgico debe tener en cuenta los beneficios de conseguir un diagnóstico y un tratamiento definitivos frente a los riesgos quirúrgicos. La cirugía torácica videoasistida (VATS), la toracotomía y la mediastinoscopia pueden ser llevadas a cabo aisladamente o en combinación, dependiendo de las circunstancias clínicas. Si se demuestra durante la cirugía que el NP es un cáncer pulmonar primario, el diagnóstico, estadificación y la resección terapéutica a menudo se completan en un mismo procedimiento. Por otra parte, una resección quirúrgica no está completa sin la estadificación del mediastino.

La biopsia quirúrgica escisional en los nódulos pulmonares sólidos indeterminados > de 8 mm, está indicada en las siguientes situaciones:

- Cuando la probabilidad de malignidad del NP es alta (> 65%). En esta circunstancia la alta probabilidad de malignidad hace merecedora la indicación de escisión quirúrgica sin intento previo de biopsia no quirúrgica.

- Cuando la sospecha clínica de malignidad persista siendo alta, a pesar de un resultado benigno o indeterminado de una biopsia no quirúrgica previa.
- Cuando el paciente tras ser adecuada y completamente informado, prefiera disponer de un procedimiento de diagnóstico definitivo.

Las guías de manejo de la Sociedad Torácica Británica de 2015 (BTS) y las de la American College of Chest Physicians de 2013 (ACCP) (18,34), dan las siguientes recomendaciones respecto a la biopsia quirúrgica escisional:

- ✓ La resección quirúrgica de los NP debe realizarse preferiblemente por toracoscopia videoasistida (VATS) en vez de por abordaje abierto de toracotomía. Esto es así debido a la menor incidencia de complicaciones reportada para la VATS (figura 24).
- ✓ Se debe ofrecer la lobectomía (a los pacientes clínicamente aptos para someterse al procedimiento) como el manejo definitivo de los NP que hayan sido confirmados como cáncer de pulmón. Dicha confirmación puede haber sido obtenida preoperatoriamente o bien tras una resección en cuña seguida de un análisis anatomopatológico en sección congelada durante el mismo procedimiento anestésico de la lobectomía.
- ✓ Considerar resecciones sublobares (segmentectomías anatómicas) en los individuos con reservas pulmonares limitadas o rendimientos cardíacos marginales. Al preservar mayor cantidad de tejido pulmonar funcional, se reduce el riesgo quirúrgico y se mejora el resultado fisiológico.
- ✓ Considerar segmentectomías anatómicas diagnósticas para los NP < de 2 cm sin enfermedad ganglionar cuando no exista confirmación patológica previa y el análisis anatomopatológico intraoperatorio de las secciones congeladas no sea posible.
- ✓ En los NP subsólidos con densidad pura en vidrio deslustrado considerar resecciones sublobares, debido a las limitaciones de las biopsias no quirúrgicas, a los excelentes pronósticos a largo plazo y al bajo riesgo de recidivas locales en estos NP.
- ✓ Emplear las técnicas de localización prequirúrgica para incrementar el rendimiento diagnóstico en los NP pequeños (< de 1 cm), de localización profunda o subsólidos, en los que la palpación digital puede ser dificultosa. Entre las diversas opciones posibles (uso de arpones localizadores, radioguía, azul de metileno, microcoils, ultrasonidos o fluoroscopia), se debe escoger en función de la disponibilidad local y la experiencia del operador.

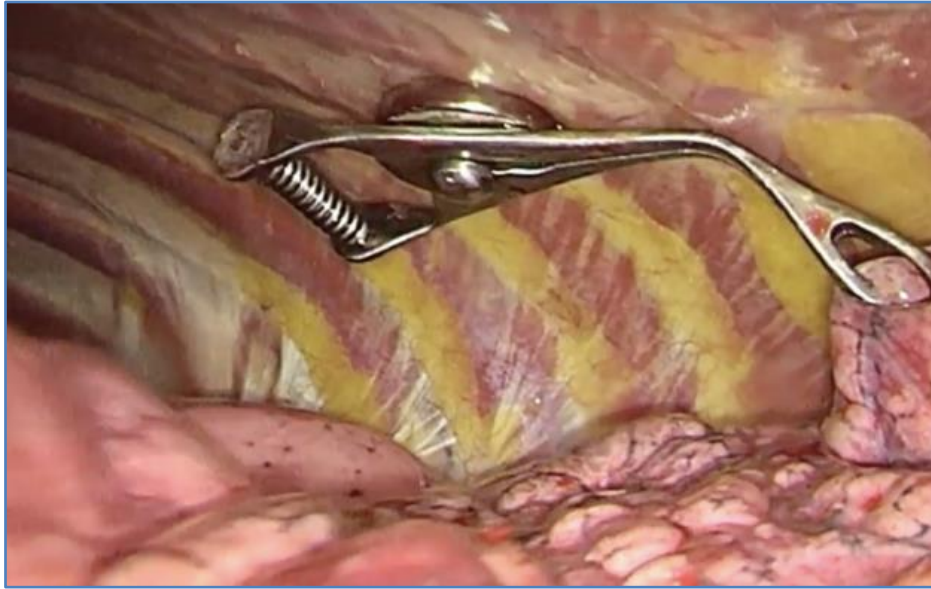


Figura 24: Imagen de técnica de videotoracosopia (VATS).

4. Manejo de los nódulos pulmonares

4.1. Valoración inicial de la probabilidad de malignidad de los nódulos pulmonares

Como se ha referido previamente, la amplia difusión de los estudios de TC acaecida en los últimos años, ha comportado un aumento en la detección de los nódulos pulmonares. Se debe tener en consideración que, si bien la mayoría de los **NP detectados incidentalmente** representan procesos benignos, en un porcentaje no desdeñable, pueden ser la manifestación de un cáncer de pulmón o una diseminación metastásica de una neoplasia intra o extratorácica. **Esta alta prevalencia con diferente significación patológica constituye un dilema en su manejo.**

Una vez detectado el nódulo pulmonar, el principal objetivo recae en determinar la probabilidad de malignidad del mismo, ya que, en función de la misma, se procederá adoptando unas actitudes de manejo u otras, que irán encaminadas a un proceder más agresivo en los casos de NP con alta probabilidad de malignidad y a una actitud más

conservadora en los NP con baja probabilidad de malignidad, evitando en estos últimos la realización de procedimientos invasivos. Las diferentes guías referidas al manejo de los NP detectados incidentalmente, proponen estratificar el riesgo de los mismos en función de factores clínicos del paciente y de características morforradiológicas del nódulo pulmonar. La consideración en conjunto de estas variables determinará la **probabilidad pre-test de malignidad** de los nódulos pulmonares, lo cual facilitará la selección e interpretación de los subsiguientes test diagnósticos a efectuar. Esta probabilidad de malignidad (PM) puede estimarse de forma “cualitativa” a través del juicio clínico y experiencia del profesional, o preferiblemente mediante un enfoque “cuantitativo” derivado de la aplicación de modelos predictivos de malignidad validados por la comunidad científica. Las estrategias basadas en este cálculo de PM para un NP a partir de dichos modelos de predicción son las que han demostrado una mayor relación coste-efectividad. Hasta la fecha, muchos son los modelos matemáticos predictivos de riesgo de malignidad que han sido publicados, varios de los cuales se han desarrollado a partir de los estudios de cribado de TC de cáncer de pulmón. Algunos de ellos además han sido validados en diferentes muestras. Entre los más difundidos, se encuentran los siguientes:

- El modelo de la Mayo Clinic elaborado por Swensen et al (72), en el que utilizaron un análisis de regresión logística múltiple para identificar 6 predictores independientes de malignidad en 419 pacientes con NP no calcificados de entre 4 y 30 mm de tamaño, detectados por radiografía de tórax.
- Modelo de Herder: con posterioridad Herder et al (73) validaron el modelo Mayo en conjunción con los resultados del examen de PET en una muestra de 106 pacientes con NP indeterminados. La adición de la información del PET (en una escala semicuantitativa) incrementó el área bajo la curva ROC (AUC, del anglosajón Area Under Curve) en un 13% del 0,79 al 0,92.
- Otro modelo predictivo clásico es el modelo “Veterans Administration” (“VA model”) propuesto por Gould, que fue desarrollado a partir de los datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de EEUU, en 375 soldados de distintas aéreas geográficas del país que presentaban un NP (34). Este modelo presenta como limitación mayor el hecho de basar la información de los NP a partir de la radiografía de tórax en lugar del TC.
- El modelo Bayesiano propuesto por Gurney (74), realizado a partir de una revisión retrospectiva de la literatura, aplicó el *odds ratio* de probabilidad desde el teorema de

Bayes para calcular la probabilidad de que un NP sea maligno o benigno. Este modelo, ha adquirido una amplia difusión, dada la posibilidad de aplicación del mismo directamente desde una versión “online” en la página web de internet www.chestx-ray.com. Además, cabe mencionar que este modelo permite incorporar resultados tanto de la actividad metabólica de la 18F-FDG PET-TC, como del TC dinámico tras la administración de contraste yodado intravenoso (figura 25).

Prior Probability of Malignancy		Likelihood Ratios	
<p>The prior odds of malignancy can be subjectively estimated or based on the prevalence of malignancy in your patient population with solitary pulmonary nodules. The latter will vary by geographic location (due to histoplasmosis) or vary by referral pattern (tertiary care hospital vs clinic).</p> <p>Enter a number from 1-100% <input type="text" value="50"/></p>		<p>AGE</p> <p>20-29yrs 0.05 50-59yrs 1.90 30-39yrs 0.24 60-69yrs 2.64 40-49yrs 0.94</p> <p>SMOKING (Pk-Yrs)</p> <p>Nonsmoker 0.05 30-39 0.94 <30 Pk-Yrs 0.24 >40 1.90</p>	
Clinical Characteristics		<p>HEMOPTYSIS</p> <p>Absent 1.0 Present 5.08</p> <p>HX PREV MALIG</p> <p>No Prev Malig 1.0 Prev Malig 4.95</p>	
Age <input type="text" value="20-29"/>	Hemoptysis <input type="text" value="Absent"/>	SIZE	
Smoking (Pk-Yrs) <input type="text" value="Not Known"/>	Hx Prev Malig <input type="text" value="Absent"/>	<p>0-1cm 0.52 2.1-3.0cm 3.67 1.1-2.0cm 0.74 >3.0cm 5.23</p>	
Radiographic Characteristics		LOCATION	
Size (cm) <input type="text" value="0-1 cm"/>	Growth Rate <input type="text" value="Not Known"/>	<p>Upper/Middle 1.22 Lower 0.66</p>	
Location <input type="text" value="Upper/Middle"/>	Cavity Wall Thickness <input type="text" value="Not Cavitated"/>	EDGE	
Edge <input type="text" value="Smooth"/>	Calcification <input type="text" value="None"/>	<p>Lobulated 0.74 Spiculated 5.54</p>	
Additional Characteristics		GROWTH RATE	
Contrast Enhancement <input type="text" value="Not Performed"/>	PET <input type="text" value="Not Performed"/>	<p>Not Known 1 Malignant 3.4 Benign 0.1</p>	
Calculate Probability of Malignancy		CAVITY WALL THICKNESS	
The Probability of Malignancy Is: <input type="text"/>		<p>Not Cavitated 1 5-15mm 0.72 <4mm 0.07 >16mm 38</p>	
		CALCIFICATION	
		<p>None 2.2 Benign Pattern 0.01</p>	
		CONTRAST ENHANCEMENT	
		<p>SUR <2.5 0.04 SUR >2.5 2.32</p>	
		PET	
		<p><15 HU 0.04 >15 HU 2.32</p>	

Figura 25: Modelo Bayesiano propuesto por Gurney. El objetivo principal del análisis bayesiano consiste en utilizar todas las características clínicas y radiológicas significativas, para obtener una estimación cuantitativa de la probabilidad de que un nódulo pulmonar solitario (SPN) sea maligno. Tomado de la página web online www.chestx-ray.com.

- El modelo de la Universidad de Brock por McWilliams et al (28), conocido como “modelo de Brock”, se construyó en base a los resultados obtenidos del análisis de los datos de las dos cohortes de pacientes que participaron en el programa de *screening* del *Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study* (PanCan). Este modelo posteriormente fue validado con sujetos participantes de los ensayos desarrollados por

la *British Columbia Cancer Agency*. El modelo en cuestión, ha demostrado una excelente discriminación y calibración en el grupo de validación, incluso para nódulos menores de 10 mm, presentando una excelente exactitud predictiva (con AUC de entre 0,83 y 0,94).

Es importante recordar que antes de emplear estos modelos, deben haber sido validados para otras poblaciones de pacientes diferentes, debido a la distinta prevalencia de malignidad y de granulomatosis entre las diferentes poblaciones (75). Los modelos de Brock y de Herder se han validado con éxito en Reino Unido, razón por la que son de uso recomendado por la “*British Thoracic Society*” en sus guías de manejo de los nódulos pulmonares del año 2015 (18). Por su parte, las últimas guías de la Sociedad Fleischner, publicadas en 2017, para el manejo de los nódulos pulmonares detectados incidentalmente (las de mayor divulgación en el ámbito clínico asistencial a nivel mundial) (21), aun considerando la relevancia del modelo predictivo de Brock, señalan que la fiabilidad del mismo como herramienta de soporte de decisión y su potencial papel clínico no han sido todavía totalmente establecidos.

En general, todos estos modelos (y otros aquí no mencionados), establecen como factores asociados a una mayor probabilidad de malignidad (**factores predictores de malignidad**) los siguientes:

- **Factores clínicos del paciente:** mayor edad, tabaquismo actual o pasado, historia de una neoplasia maligna hace más de 5 años de la detección del NP. Algunos modelos incluyen además el enfisema y la fibrosis pulmonar.
- **Características morforradiológicas del NP:** mayor tamaño, localización en los lóbulos superiores, espiculación de sus contornos. Algunos modelos adicionalmente incorporan la retracción pleural y el número de nódulos como predictores de malignidad (con disminución del riesgo en caso de más de 5 NP) (figura 11).
- Como se ha comentado, la adición de los **resultados del PET / PET-TC** al análisis Bayesiano incrementa la efectividad de los modelos (76).

Las guías Fleischner de 2017 para el manejo de los nódulos pulmonares detectados incidentalmente en estudios de TC, recomiendan asignar el riesgo de malignidad de los NP aunando la influencia de estos diversos factores de riesgo, estableciendo así el uso de tres categorías de riesgo propuestas por la *American College of Chest Physicians (ACCP)* (figuras 26 y 27):

- 1) Baja probabilidad de malignidad (< del 5%)
- 2) Intermedia probabilidad de malignidad (5-65%)
- 3) Alta probabilidad de malignidad (> 65%)

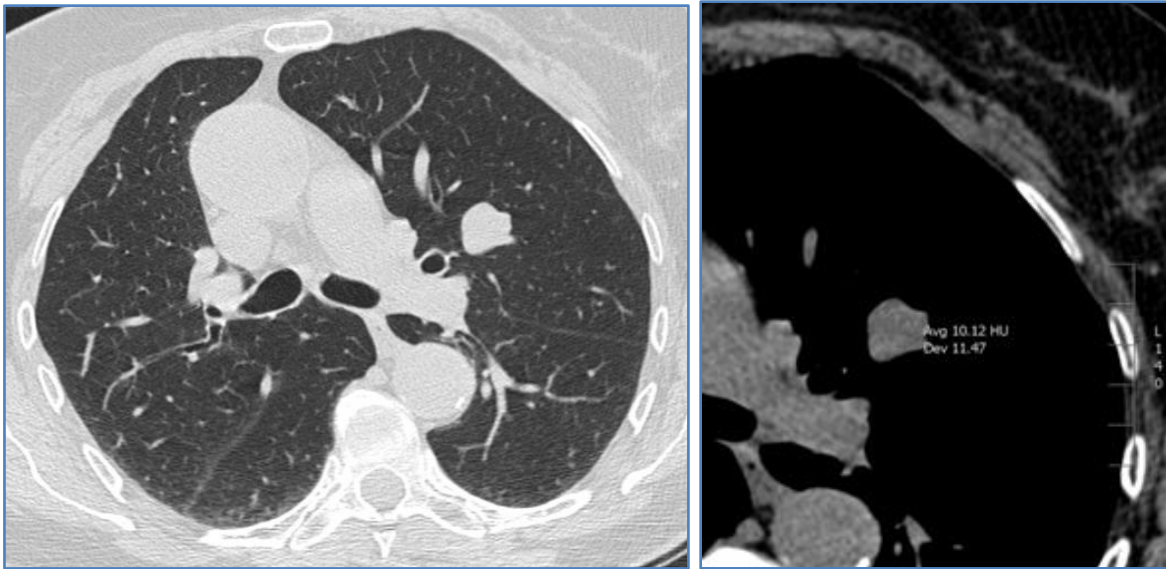


Figura 26: Nódulo pulmonar indeterminado con una intermedia probabilidad de malignidad. Se trata de un NP sólido, de márgenes lobulados y regulares, sin calcificaciones, ni presencia de grasa interna, localizado en el LSI.



Figura 27: Nódulo pulmonar de alta probabilidad de malignidad. El NP en cuestión presenta varias de las características descritas por todos los modelos como de mayor probabilidad de

malignidad: márgenes espiculados, retracción pleural y localización en el LSD. Presenta además un pequeño broncograma aéreo interno, así como un bronquio y un vaso llegando a la lesión (signos adicionalmente postulados por algunos autores como de mayor probabilidad de malignidad).

Independientemente de cuál sea la forma escogida para determinar la PM del NP, cualitativa en base al juicio clínico o cuantitativa según los diferentes modelos predictivos, las guías de manejo de los NP recomiendan como conducta general que en los NP indeterminados de tamaño > de 8 mm:

- **Cuando la PM del NP sea baja (< 5-10%):** realizar seguimiento radiológico mediante estudios seriados de TC de baja dosis de radiación.
- **Cuando la PM del NP sea intermedia (5-10% hasta 65-70%):**
 - 1) Efectuar estudio complementario de PET o PET-TC, cuyos resultados determinarán la conducta posterior (de seguimiento por TC, biopsia guiada por imagen o escisión quirúrgica).
 - 2) De manera alternativa, fundamentalmente si no existe fácil disponibilidad del PET, proceder directamente con biopsia guiada por imagen (por TC, por ecografía o por fibrobroncoscopia).
- **Cuando la PM del NP sea alta (> del 65-70%):** se recomienda realizar directamente escisión quirúrgica del NP (biopsia quirúrgica escisional con / sin cirugía ampliada), pues en estos pacientes con una alta probabilidad de malignidad pre-test un resultado negativo del PET / PET – TC no excluye malignidad de forma fiable (34).

Cabe destacar que no existe una única estrategia correcta de actuación, de tal modo que estas recomendaciones aun consideradas como pauta general de conducta, quedan supeditadas e influenciadas por las preferencias del paciente (una vez adecuadamente informado por parte del clínico de las posibles opciones), por sus comorbilidades y reserva cardiopulmonar, así como por la disponibilidad de las diferentes técnicas en el medio de trabajo concreto.

4.2. Guías de manejo del nódulo pulmonar indeterminado

Con el fin de unificar y homogeneizar las recomendaciones y procedimientos a desarrollar en la investigación y estudio de los nódulos pulmonares detectados incidentalmente, las diferentes sociedades científicas han elaborado sus propias guías para el manejo de los NP. De entre ellas, son varias las guías propuestas por diversas sociedades científicas nacionales e internacionales de neumología y radiología, que destacan por su amplia divulgación y por su ámbito de aplicación en nuestro medio.

- 1) **Las “Guías de la sociedad Fleischner del año 2017 para el manejo de los nódulos pulmonares detectados incidentalmente en estudios de TC” (21).** La sociedad Fleischner, constituida por destacados especialistas en el ámbito de la patología pulmonar y torácica, incluyendo radiólogos torácicos, neumólogos, cirujanos torácicos y anatómo-patólogos, publicó en 2017 sus nuevas guías para el manejo de los nódulos pulmonares detectados de forma incidental. Esta última normativa renueva y unifica en un solo documento las anteriores guías de la propia sociedad publicadas en los años 2005 y 2013, confeccionadas entonces para el manejo de los NP sólidos y subsólidos respectivamente. Estas guías cuentan con la mayor divulgación internacional y adherencia por parte de las principales sociedades científicas, incluyendo la American College of Chest Physicians (ACCP), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). Tanto la ACCP como la SEPAR incorporan en sus normativas las recomendaciones de las guías Fleischner para el manejo de los nódulos pulmonares sólidos de hasta 8 mm (en la versión de la sociedad Fleischner hasta entonces vigente de 2005). Asimismo, ambas sociedades recomiendan las pautas propuestas por la sociedad Fleischner en 2013 (vigentes en el momento de la confección de sus respectivas guías) para el manejo de los nódulos pulmonares subsólidos, es decir, aquellos nódulos que incluyen una parte en vidrio deslustrado (Ground Glass Opacity, GGO).

Las guías Fleischner limitan sus recomendaciones al manejo mediante exploraciones no invasivas de los NP detectados de forma incidental. En lo que respecta a su ámbito de acción, estas recomendaciones no son de aplicación en pacientes menores de 35 años, pacientes inmunocomprometidos, o con historia de cáncer. Tampoco se

aconsejan para el uso específico en los programas de detección precoz (screening) de cáncer de pulmón, propósito para el cual redirigen a la utilización de las guías específicas de la American College of Radiology (ACR). Con respecto a las versiones anteriores, las guías del 2017 introducen novedades en cuanto al tamaño mínimo que debe tener el nódulo pulmonar para ser considerado tributario de seguimiento, estableciéndose el límite inferior en 6 mm y no en 5 mm, como en la versión anterior. Esta circunstancia se explica en el hecho de que las guías fijan el límite arbitrario para iniciar el seguimiento cuando el riesgo estimado de malignidad del nódulo es \geq o $>$ del 1%. Asimismo, con respecto a las recomendaciones temporales de seguimiento, la nueva versión propone que el primer seguimiento se realice de forma más tardía y adicionalmente reduce el número de seguimientos en caso de estabilidad. Aboga además por realizar dichos controles evolutivos ofreciendo intervalos temporales para ello (no tiempos exactos), para mayor comodidad y adaptabilidad del paciente y el clínico.

- 2) **La “Guía para la investigación y el manejo de los nódulos pulmonares de la British Thoracic Society (BTS) del año 2015”**, con divulgación y uso principalmente en el Reino Unido (18). Esta normativa extiende su ámbito de aplicación a los NP detectados de forma incidental o en los programas de cribado, en sujetos \geq o $=$ de 18 años, y no excluyen a los individuos con historia de cáncer actual o pasada, ni a los pacientes inmunodeprimidos. Como particularidades principales, cabe destacar que proponen el seguimiento de los NP a partir de un diámetro \geq o $>$ de 5 mm (o de 80 mm³ si se miden por volumetría), con un cese del seguimiento si existe estabilidad en 1 año (en caso de establecerse por volumetría) o 2 años (si se establece por diámetro). Tienen en consideración el tiempo de duplicación de volumen (TDV) para el manejo y toma de decisiones. Además, establecen el uso de 2 modelos predictivos para el cálculo estimado de malignidad: el modelo de Brock (para NP \geq o $>$ de 8 mm) y el modelo de Herder (cuando se precise realizar estudios de PET-TC). Estos modelos se emplean como herramientas integradas en los algoritmos de decisión y evaluación de los NP propuestos. Adicionalmente estas guías establecen recomendaciones sobre el papel del PET-TC y de la biopsia (no quirúrgica y quirúrgica), aportan consideraciones para el tratamiento de los NP en los cuales no es posible una

confirmación histológica previa, y ofrecen pautas de información al paciente para hacerlo partícipe de forma activa en la toma de decisiones.

3) Las guías de la ACCP del año 2013: “Diagnóstico y manejo del cáncer de pulmón. Tercera edición de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians” (34). Como se ha referido abogan por el uso de las guías Fleischner en los nódulos pulmonares sólidos de hasta 8 mm y en los NP subsólidos. Por su parte, en el manejo de los NP sólidos > de 8 mm complementan a dichas guías, recomendando pautas de actuación diferentes en función de:

- La estimación de la probabilidad de malignidad de los NP en las tres categorías anteriormente mencionadas de: baja PM (< 5%), intermedia PM (5-65%) y alta PM (> 65%) probabilidad de malignidad.
- La valoración del riesgo quirúrgico del paciente.

4) “La normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario” del año 2014 de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (15).

Disposición de ámbito nacional, que al igual que el documento de la ACCP incluyen las recomendaciones de las guías Fleischner para el manejo de los NP sólidos \leq de 8 mm, y para los NP subsólidos. En función de la accesibilidad y disponibilidad de las técnicas diagnósticas (especialmente del PET-TC) ofrece dos diagramas de flujo en el manejo de los individuos con NP. Propone además un abordaje individualizado en los pacientes con neoplasias extrapulmonares previas o sincrónicas (por el aumento en el riesgo de malignidad) y en aquellos con un alto riesgo quirúrgico.

Las diferentes guías resaltan la importancia de una adecuada técnica de adquisición de los estudios de TC, los cuales deben ser obtenidos con cortes finos \leq de 1,5 mm contiguos (según la BTS de 1,25 mm), debiéndose valorar los NP en reconstrucciones axiales, coronales y sagitales para obtener un detalle exquisito que permita un adecuado estudio de los mismos. Por su parte, indican que cuando exista recomendación de seguimiento evolutivo mediante TC, dichos estudios deberán ser adquiridos con técnica de baja dosis de radiación (con CDTI \leq de 3 mGy).

En líneas generales, estas guías coinciden en fundamentar sus recomendaciones para el manejo del NP en la consideración de las siguientes variables principales:

- a) **Estratificación del riesgo (en función del paciente y del nódulo)**
- b) **Tipo de NP (sólido vs subsólido)**
- c) **Tamaño del NP**
- d) **NP único vs NP múltiples**

Adicionalmente a estos factores que comportan unas recomendaciones de actuación, cabe reseñar que todas estas normativas promulgan la importancia de considerar las preferencias del paciente, una vez sea adecuadamente informado de las posibles opciones, para decidir la estrategia final.

Como se ha comentado con anterioridad, las diferentes guías establecen que el primer paso en la evaluación de los NP estriba en comparar con estudios de imagen previos para determinar su estabilidad temporal o bien conocer el ritmo de crecimiento de los mismos. Los NP sólidos que permanecen estables durante 2 años no precisan de nuevas actuaciones específicas.

Igualmente, los NP que muestran características morforradiológicas benignas (**NP benignos**), cualidades determinadas a continuación, tampoco requerirán de nuevas conductas adicionales:

- Presencia de calcificaciones dispuestas con un patrón benigno: calcificaciones difusas, centrales, laminares o “en palomita de maíz”
- Presencia de grasa macroscópica
- Nódulos cisurales / pericisurales típicos

Todos aquellos NP que no reúnan estas características son catalogados como **nódulos pulmonares indeterminados** y sobre ellos se plantean las diferentes estrategias de acción propuestas por las diferentes guías de manejo de los NP. A continuación, detallamos las variables determinantes de las diferentes conductas planteadas por estas normativas.

a) **Estratificación del riesgo (en función del paciente y del nódulo):**

Como hemos referido anteriormente, todas las guías coinciden en la necesidad de iniciar la evaluación de los nódulos pulmonares determinando la probabilidad de malignidad de los NP en cada individuo en concreto. Esta valoración de la PM del NP es posible

realizarla atendiendo a los factores clínicos del paciente y a las características morforradiológicas del NP, bien sea mediante planteamientos “cualitativos” basados en el juicio clínico del profesional o bien mediante la aplicación de modelos predictivos “cuantitativos” de cálculo de la PM.

b) Tipo de nódulo (sólido vs subsólido):

Otra consideración compartida por todas las normativas para el manejo, estriba en la diferenciación de los NP según su tipo, es decir, se diferencia un algoritmo de manejo distinto para los **NP sólidos** y otro para los **NP subsólidos** (NP con densidad pura en vidrio deslustrado y NP parcialmente sólidos). Este razonamiento se fundamenta en las particularidades propias que presentan los NP subsólidos, que en su espectro histológico maligno representan de forma casi invariable adenocarcinomas en sus diferentes estadios evolutivos (hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma mínimamente invasivo y adenocarcinoma invasivo) (figura 27).

Término	Potencial maligno	Presentación en TC
Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)	Premaligno	NP puro en GGO < 5 mm
Adenocarcinoma in situ (AIS)	Premaligno	NP puro en GGO ≥ 5 hasta 30 mm
ADC mínimamente invasivo (AMI)	Invasivo	NP parcialmente sólido, con polo sólido < 5 mm
ADC invasivo	Invasivo	NP parcialmente sólido ≥ 5 mm o NP sólido

Tabla 1: Aspectos de la nueva clasificación de los adenocarcinomas en relación con su forma de presentación (tipo) de nódulo pulmonar.

GGO: Ground glass opacity (opacidad en vidrio deslustrado), ADC: Adenocarcinoma (tomado de 18, BTS, 2015)

Estas particularidades de los NP subsólidos hacen referencia a:

- Su menor asociación con los factores de riesgo clásicos previamente descritos como determinantes de la probabilidad de malignidad de los NP sólidos. En este sentido, las guías Fleischner de 2017 no consideran estos factores de riesgo en la evaluación de los NP subsólidos. Contrariamente, las recomendaciones vigentes de la ACCP de 2013, sí que abogan por la estimación pre-test de malignidad en estos nódulos atendiendo a estos factores de riesgo.
- El valor limitado del PET / PET-TC en su evaluación: los NP subsólidos típicamente presentan una baja actividad metabólica de FDG, lo cual limita su uso como exploración funcional. En los NP con densidad pura en vidrio deslustrado, el PET carece de utilidad, mientras que su uso puede ser válido en los NP con componente parcialmente sólido si éste es mayor de 8 mm (según la normativa de la ACCP) o 6 mm (según las últimas guías Fleischner). De la misma manera, en estos nódulos no se recomienda el uso de los estudios de TC dinámico con contraste.
- Los NP subsólidos presentan un crecimiento más lento, representado por tiempos de duplicación de volumen más largos que los NP sólidos. Por ello, en su seguimiento requieren de controles con TC más espaciados y durante más tiempo (5 años según las guías Fleischner y 4 años según las guías de la BTS). Por su longevidad, resulta importante recordar que estos controles deben realizarse con TC de baja dosis de radiación (con CDTI ≤ 3 mGy) (18,21) (figura 28).
- Durante el seguimiento de los NP subsólidos, se deben considerar factores de mal pronóstico (por su relación con potencial aparición de invasión y aumento del riesgo de generar metástasis), las siguientes circunstancias (figuras 28 y 29):
 - Crecimiento global del NP
 - Crecimiento del polo sólido \geq de 6 mm
 - Aparición de un polo sólido en un NP previamente con densidad pura en vidrio deslustrado
 - Otras circunstancias: aumento de la atenuación, aparición de pseudocavitaciones internas o de una morfología sospechosa (espiculación, retracción pleural)

Las dos primeras situaciones obligan a la realización de una biopsia no quirúrgica del NP (guiada por exploraciones de imagen o por fibrobroncoscopia), o bien a su resección quirúrgica.

- La biopsia no quirúrgica transtorácica percutánea, según algunos autores, presenta limitaciones en los NP con densidad pura en vidrio deslustrado, debido a potenciales problemas derivados de tomas de muestras inadecuadas, así como al aumento de resultados falsos negativos (77-79).

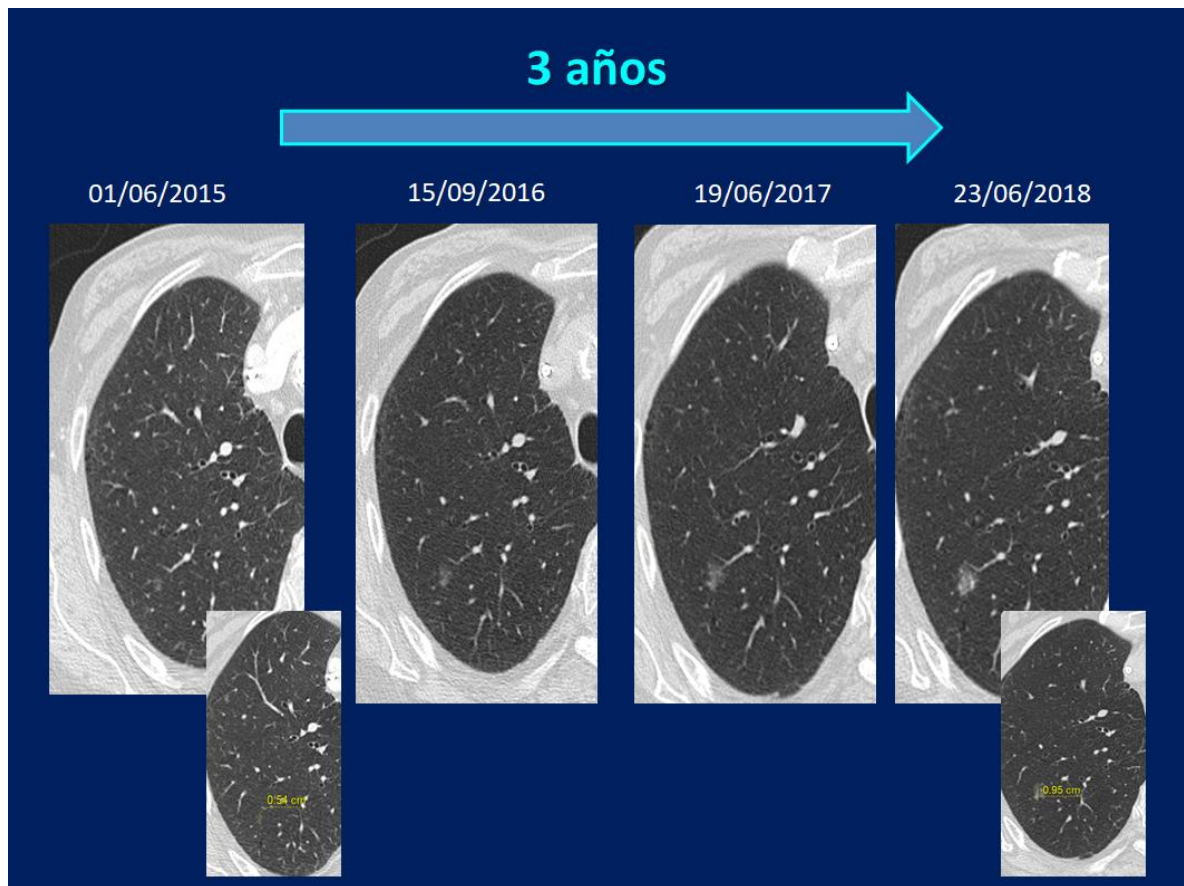


Figura 28: Seguimiento evolutivo por TC de baja dosis de un nódulo pulmonar con densidad pura en vidrio deslustrado. Se observa su lento crecimiento a lo largo del tiempo, pasando de un diámetro máximo de 5 mm a medir 9 mm a los 3 años (tiempo de duplicación de volumen de 439 días). En su evolución se identifica además aparición de pequeños polos sólidos en su interior.

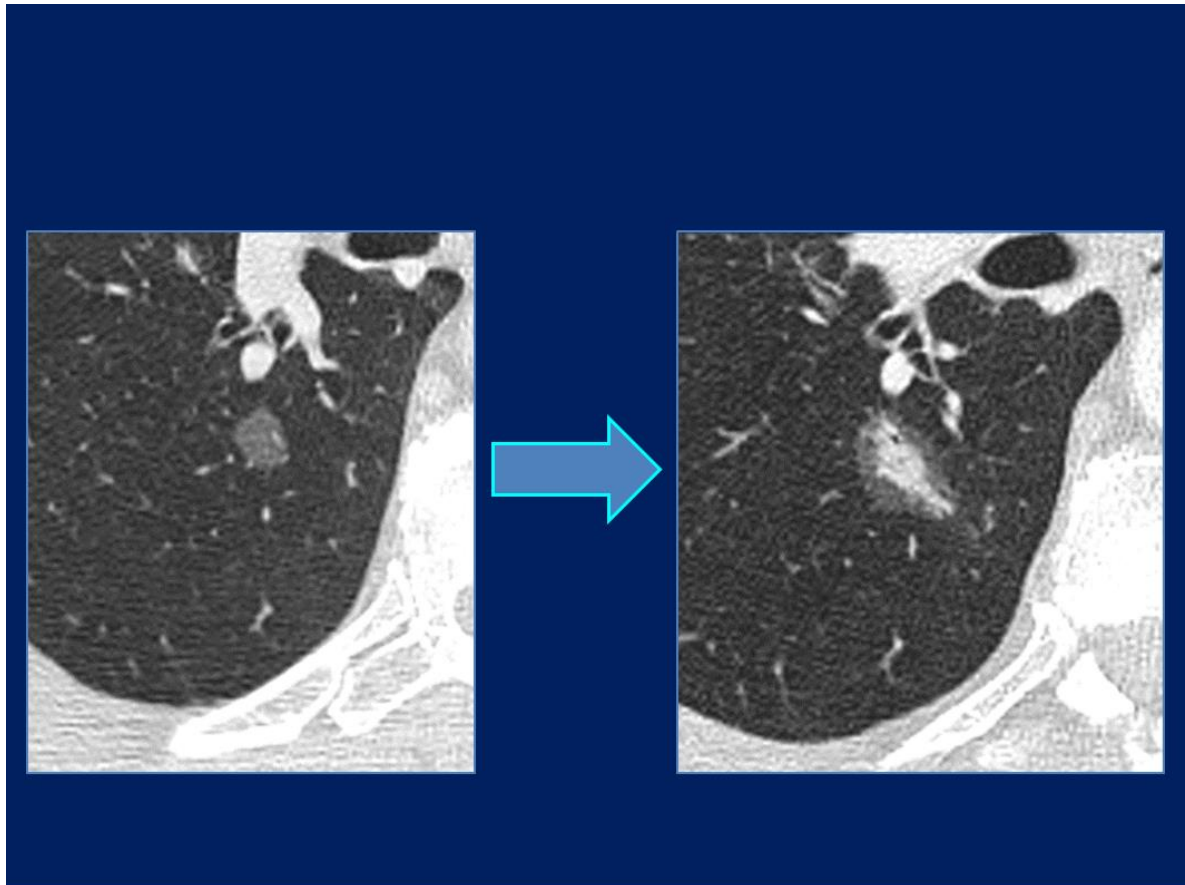
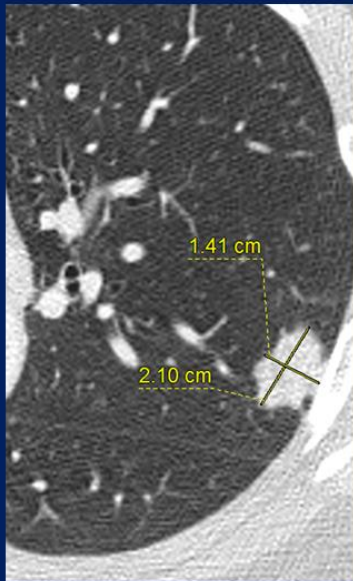


Figura 29: Evolución temporal de un nódulo pulmonar con densidad pura en vidrio deslustrado (GGN), desarrollando signos de sospecha de malignidad que aumentan la posibilidad de invasión y la capacidad de metastatización, a saber, crecimiento con aumento del tamaño global, incremento de su densidad, aparición de un componente sólido interno y de una pequeña imagen de pseudocavitación.

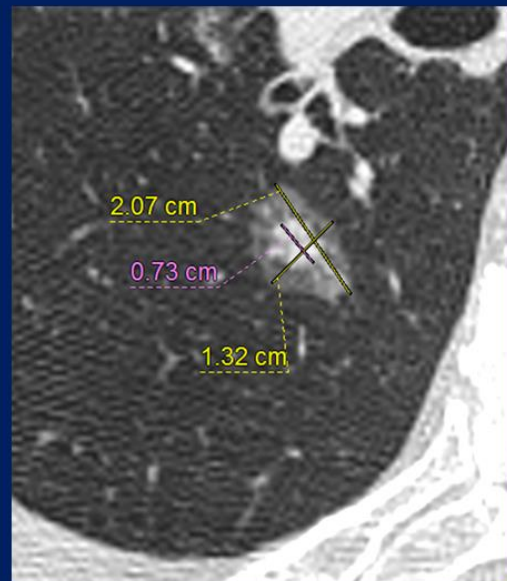
c) Tamaño:

El tamaño del nódulo pulmonar constituye otra de las consideraciones principales en la que todas las normativas se basan para establecer las diferentes estrategias de manejo de los NP. La determinación del tamaño puede realizarse de manera manual estableciendo el diámetro máximo (recomendado por las guías de la BTS) o bien el diámetro promedio, resultante de la suma del diámetro máximo y su diámetro perpendicular dividido entre 2 (recomendado por las guías Fleischner, para los NP sólidos y para aquellos NP con densidad pura en vidrio deslustrado). Atendiendo a estas últimas guías, en el caso de los NP subsólidos parcialmente sólidos, se debe indicar no sólo el diámetro promedio del nódulo pulmonar sino también el diámetro máximo del componente sólido (figura 30).

Medición Nódulos



$$21 + 14 = 35 / 2 = 17,7 \text{ ---> } 18 \text{ mm (promedio)}$$



$$21 + 13 = 34 / 2 \text{ ---> } 17 \text{ mm (promedio)}$$

Componente sólido: 7 mm (máx)

Figura 30: Medición de los nódulos pulmonares según recomendaciones de las guías Fleischner 2017, para NP sólidos y subsólidos parcialmente sólidos. Máx: máximo.

Alternativamente se pueden emplear medidas volumétricas, basadas en el volumen, obtenidas mediante herramientas automáticas o semiautomáticas, más reproducibles pero dependientes del software. Tanto las guías de la BTS como las guías Fleischner a parte del diámetro, ofrecen la posibilidad de estimar el volumen para tomar las decisiones de manejo (figura 31).

Como se ha comentado, el tamaño de los NP tiene una relación directa con la probabilidad de malignidad de los mismos, con un odds ratio de 1,1, de tal manera que a mayor tamaño mayor es la probabilidad de malignidad del NP (21). Es por ello, que las guías establecen un umbral de tamaño mínimo de los NP para indicar conductas de acción sobre ellos. En el caso de las guías Fleischner 2017, la recomendación de seguimiento se establece a partir de los 6 mm de diámetro promedio, y en el caso de las guías de la BTS 2015 a partir de los 5 mm de diámetro máximo.

En función del tamaño de los NP, la conducta a desarrollar varía, estableciéndose la realización de controles evolutivos más o menos distantes en el tiempo, o incluso

determinando actuaciones diferentes a la del seguimiento en los casos de NP sólidos > de 8 mm con una probabilidad de malignidad estimada intermedia o alta.

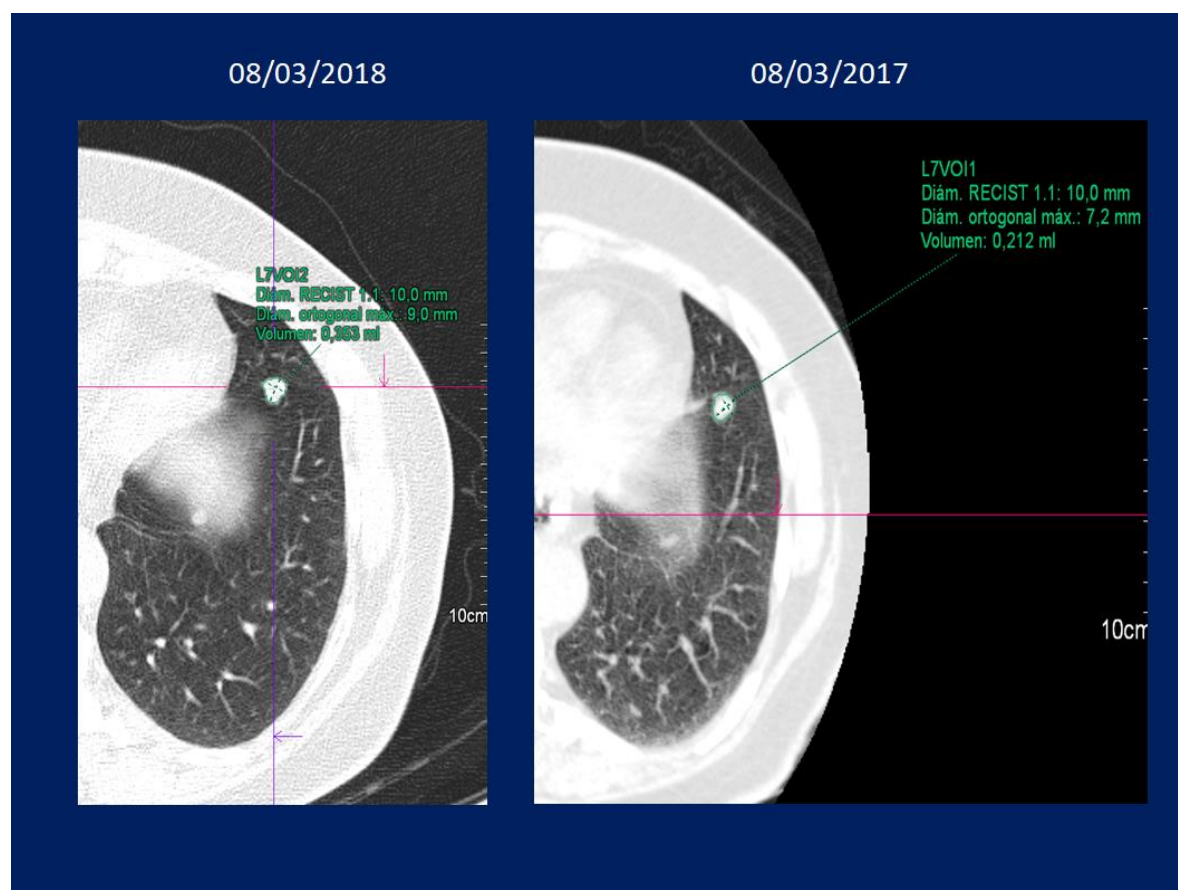


Figura 31: Medición de los NP con programas de software automáticos / semiautomáticos que permiten la obtención del diámetro máximo, el diámetro promedio (con el diámetro ortogonal) y el volumen del nódulo pulmonar en cuestión.

d) NP único vs NP múltiples:

El manejo propuesto por las guías Flesichner 2017 es diferente en los casos de detección de NP únicos o NP múltiples. Atendiendo a los resultados del estudio NELSON, el riesgo de cáncer de pulmón aumenta conforme aumenta el número de NP de 1 a 4, sin embargo, este riesgo disminuye a partir de 5 NP, ya que, en tal caso, habitualmente corresponden a granulomas de infecciones pasadas (80). En caso de NP múltiples, las guías Fleischner proponen declarar un NP “dominante”, es decir, aquel con mayor grado de sospecha de malignidad (independientemente de su tamaño), que será el que indicará las pautas a

seguir. Por su parte, las guías de la BTS de 2015 en los casos de NP múltiples proponen dirigir las subsiguientes acciones en base al NP de mayor tamaño.

En la documentación que se incluye en el anexo de nuestra investigación, se muestran de forma resumida en esquemas ilustrativos, los algoritmos y protocolos propuestos por estas cuatro normativas para el manejo de los nódulos pulmonares (ver Anexo I).

5. Estudios moleculares en el cáncer de pulmón

En la última década se han realizado considerables progresos en el conocimiento de la patogénesis, histología y biología molecular del cáncer de pulmón, lo que ha llevado a cambios en sucesivas clasificaciones. La última actualización de la clasificación diagnóstica de los tumores pulmonares llevada a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en el año 2015, aporta parámetros para una mayor precisión en el diagnóstico no sólo en piezas quirúrgicas sino también en biopsias pequeñas y muestras citológicas, enfatizando además en los estudios genéticos, integrando el diagnóstico molecular como herramienta para el tratamiento en el cáncer de pulmón. En este aspecto, en los últimos años se ha producido un significativo avance, en especial en los carcinomas de pulmón no de célula pequeña (CPNCP) que representan el 80% de todos los cánceres de pulmón, gracias al desarrollo de fármacos específicos y de técnicas para el estudio de biomarcadores moleculares predictivos de eficacia de estas terapias dirigidas (81). Según las guías internacionales CAP/IASLC/AMP de 2013 (*College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology*) (82), entre los biomarcadores moleculares que deben determinarse en todos los pacientes con CPNCP en estadios avanzados, están **las mutaciones en el gen EGFR y los reordenamientos de ALK**. Muestra del constante avance de las indicaciones moleculares, las últimas guías actualizadas de test moleculares de estas mismas sociedades (CAP/IASLC/AMP) de 2018 adoptadas por la ASCO (American Society of Clinical Oncology) para la selección de pacientes con cáncer de pulmón para tratamiento dirigido con inhibidores de la *Tirosin Kinasa*, no sólo ratifican estas determinaciones, sino que amplían las recomendaciones a la obtención de marcadores ROS-1 y BRAF para los adenocarcinomas pulmonares avanzados y para aquellos cánceres de pulmón sin componente de adenocarcinoma que fuesen de células no pequeñas con características clínicas que indicasen

una mayor probabilidad mutación oncogénica (ej. pacientes jóvenes (< de 50 años), no fumadores o con mínima exposición tabáquica) (83).

A pesar de que las terapias dirigidas han redefinido las opciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP con mutaciones en el gen EGFR y reordenamientos de ALK, estas terapias no son efectivas frente a los tumores que carecen de dichas alteraciones genéticas, que desafortunadamente son la mayoría. Sin embargo, más recientemente el advenimiento de **la inmunoterapia** en estos pacientes, ha supuesto un gran avance y mejoría en el pronóstico de supervivencia y en la calidad de vida de los mismos. Una de las inmunoterapias más utilizadas son los anticuerpos monoclonales contra PD-1 o PD-L1. Su acción se basa en la capacidad de algunos tumores de evadir el sistema inmune mediante la expresión de PD-L1, ligando para una proteína llamada PD-1 (*programmed cell death protein 1*). Al producirse la unión entre PD-1 y PD-L1 se inhibe la activación del linfocito T y por tanto se inhibe la respuesta inmune normal contra células tumorales. Uno de los desafíos más importantes del uso de **inhibidores de PD-L1** radica en la capacidad de identificar a los pacientes subsidiarios del beneficio de dicho tratamiento. Como se ha referido entre los marcadores más utilizados está **la expresión de PD-L1 en las células tumorales**, expresión que se evalúa con técnicas de inmunohistoquímica. Con el tiempo, estas determinaciones se han ido progresivamente incorporando a la lista de requisitos moleculares deseados de las muestras de biopsia diagnósticas. De este modo, la última publicación en 2020 de la actualización de las recomendaciones del consenso nacional SEAP/SEOM (Sociedad Española de Anatomía Patológica y Sociedad Española de Oncología Médica), dictamina que las determinaciones obligatorias en cualquier paciente con CPNCP avanzado son las mutaciones EGFR y BRAF, los reordenamientos de ALK y ROS-1, y también la expresión de PD-L1 (84).

El panel de consenso de la Sociedad de Radiología Intervencionista (Society of Interventional Radiology, SIR), establece que, aunque el requisito para realizar test moleculares adecuados varía entre laboratorios y plataformas diagnósticas; no obstante, un mínimo de 50 células viables por espécimen se requiere para la ejecución de los test de hibridación in situ por fluorescencia (FISH), y al menos 500 células en la muestra de histología son necesarias para la extracción de ADN (\pm 200 ng de ADN) para análisis de genotipado (85). Estos requerimientos juegan un papel fundamental a la hora de decidir sobre cómo obtener estas muestras pequeñas, bien por BAG para conseguir muestras histológicas o bien por PAAF para extraer muestras citológicas.

Por tanto, observamos que el proceso diagnóstico en el cáncer de pulmón sobre las muestras “pequeñas” de PAAF y de BAG obtenidas por los radiólogos ha ido evolucionando progresivamente, adquiriendo complejidades y exigencias diagnósticas orientadas al uso de tratamientos más eficaces y personalizados, requisitos que dichas muestras deben tratar de satisfacer.

6. Lesiones del mediastino

6.1. Introducción y conceptos generales

Las lesiones mediastínicas por su parte constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a su naturaleza, pudiendo subyacer una gran variedad histológica en función de su localización y del órgano del que dependan. Se han propuesto diversos modelos anatómicos y radiológicos de clasificación del mediastino, con el objetivo de facilitar el abordaje diagnóstico de las lesiones que en él asientan. Estas clasificaciones han dividido tradicionalmente el mediastino en **3 o 4 compartimentos**, dependiendo de si se incluye un compartimento mediastínico superior en la descripción de las mismas. De este modo, los modelos de 3 compartimentos dividen el mediastino en el compartimento anterior, medio y posterior, mientras que los modelos de cuatro divisiones incluyen un compartimento superior adicional.

En este sentido, aunque la determinación de la localización de lesiones mediastínicas en un compartimento específico es un factor sumamente importante para su caracterización y correcto diagnóstico, esta circunstancia puede ser difícil en algunas instancias. Así, por ejemplo, una gran lesión mediastínica puede implicar a múltiples compartimentos o extenderse de un compartimento a otro, constituyendo un verdadero desafío la adecuada asignación del lugar de origen. El Grupo Internacional de Interés en Malignidad Tímica (con iniciales ITMIG en anglosajón) ha descrito dos herramientas / consejos de uso recomendado para ayudar a identificar el compartimento del que se originan estas lesiones. La primera recomendación se conoce como el "método central" y afirma que el centro de una lesión mediastínica, definido como el punto central de la lesión en la imagen axial de TC en la que se observa el mayor tamaño de la anomalía, localiza a la lesión en un compartimento mediastínico específico (86). El estudio de la Asociación Japonesa de Investigación del Timo (acrónimo JART en inglés) puso en práctica este método en un trabajo y resultó en una

adecuada localización de las 445 masas mediastínicas en el estudio de asignación a compartimentos específicos. La segunda recomendación propuesta se conoce como la "norma de desplazamiento de estructuras" y es útil en escenarios en los que lesiones mediastínicas muy grandes desplazan órganos de otros compartimentos mediastínicos, típicamente aquellos que colindan con el compartimiento del cual la lesión se ha originado (87). Por ejemplo, una masa mediastínica prevascular (compartimento anterior) muy grande, puede desplazar en sentido posterior a órganos del compartimento mediastínico visceral (compartimento medio), como la tráquea, el esófago o el corazón. Por tanto, la dirección del desplazamiento de estructuras vecinas a la lesión mediastínica dará información útil sobre cuál es su compartimento de origen.

La imagen transversal de **3 compartimentos mediastínicos** promulgada por la clasificación de la ITMIG, propone, por tanto, un **compartimento prevascular (anterior)**, un **compartimento visceral (medio)** y un **compartimento paravertebral (posterior)** (88). Los límites específicos de estos compartimentos y las estructuras anatómicas que contiene cada uno de ellos, pueden ser fácilmente identificables en el TC multidetector (figura 32). A continuación, se describe de forma sintética cada uno de estos espacios mediastínicos.

6.2. Compartimento mediastínico anterior

En el sistema de clasificación ITMIG, los límites del compartimento anterior o prevascular están definidos por: (a) superiormente, el estrecho torácico superior; (b) inferiormente, el diafragma; (c) anteriormente, el margen posterior del esternón; (d) lateralmente, la pleura mediastínica parietal; y (e) posteriormente, el margen anterior del pericardio a medida que envuelve de forma curvilínea al corazón.

Atendiendo a estos límites de referencia, los contenidos fundamentales del compartimento anterior mediastínico incluyen el timo, la grasa mediastínica, ganglios linfáticos y el tronco venoso braquiocefálico izquierdo. Por lo tanto, las anomalías más comúnmente encontradas en este espacio incluyen lesiones tímicas (quistes, hiperplasia tímica y neoplasias malignas como el timoma, el carcinoma tímico y las neoplasias neuroendocrinas); neoplasias de células germinales (que surgen de restos de células germinales en el mediastino); linfomas, linfadenopatías metastásicas; y el bocio endotorácico.

6.3. Compartimento mediastínico medio

Atendiendo al sistema de clasificación de la ITMIG, los límites del compartimento medio o visceral se definen de la siguiente manera: (a) superiormente, el estrecho torácico superior; (b) inferiormente, el diafragma; (c) anteriormente, el límite posterior del compartimento prevascular; y (d) posteriormente, una línea vertical que conecta un punto trazado 1 cm posterior al margen anterior de los cuerpos vertebrales del raquis dorsal. Esta línea vertical es seleccionada como el límite posterior del compartimento medio y el límite anterior del compartimento posterior respectivamente, debido a que la mayoría de las lesiones del espacio posterior son neoplasias neurogénicas que surgen a partir de los ganglios / nervios de las raíces dorsales adyacentes a los agujeros de conjunción intervertebrales. Los principales contenidos del compartimento medio / visceral se dividen en dos categorías principales: (a) estructuras vasculares: hacen referencia al corazón, vena cava superior, aorta torácica ascendente, cayado aórtico, aorta torácica descendente, arterias y venas pulmonares intrapericárdicas y el conducto torácico; y (b) estructuras no vasculares: incluyen la tráquea, carina, esófago y ganglios linfáticos. A diferencia del modelo JART, la clasificación ITMIG incluye todas las estructuras dentro del pericardio (es decir, corazón y grandes vasos) en el compartimento visceral. Se debe tener en cuenta que las arterias y venas pulmonares extrapericárdicas se consideran estructuras pulmonares y no mediastínicas en cuanto a su ubicación; por lo tanto, no se incluyen en el espacio medio del mediastino.

Las anomalías más comunes en el compartimento medio incluyen linfadenopatías (relacionadas con linfoma o enfermedad ganglionar metastásica), quistes broncogénicos y de duplicación, así como lesiones neoplásicas traqueales y esofágicas. Además, también pueden estar presentes lesiones vasculares derivadas de los grandes vasos, el corazón y el pericardio.

6.4. Compartimento mediastínico posterior

La clasificación propuesta por la ITMIG define los siguientes límites del compartimento mediastínico posterior o paravertebral: (a) superiormente, el estrecho torácico superior; (b) inferiormente, el diafragma; (c) anteriormente, los límites posteriores del compartimento medio; y (d) posterolateralmente, una línea vertical que discurre a lo largo del margen posterior de la pared torácica a través del componente lateral de los procesos transversos. Los

principales contenidos del espacio mediastínico posterior incluyen el raquis dorsal y los tejidos blandos paravertebrales; de modo que, la mayoría de las lesiones en esta región son tumores neurogénicos que surgen de los nervios adyacentes a los agujeros de conjunción intervertebrales o del sistema simpático / parasimpático. Otras posibles lesiones en este compartimento son aquellas de origen infeccioso (discitis / osteomielitis), de origen traumático (hematomas), o una miscelánea de patologías relacionadas con otras condiciones subyacentes (como la hematopoyesis extramedular).

De acuerdo con la clasificación expuesta de espacios mediastínicos, aproximadamente un 50% de las lesiones mediastínicas se localizan en el compartimento anterior. Un 25% aproximadamente se localizan en el mediastino medio y el otro 25% en el mediastino posterior (89-91).

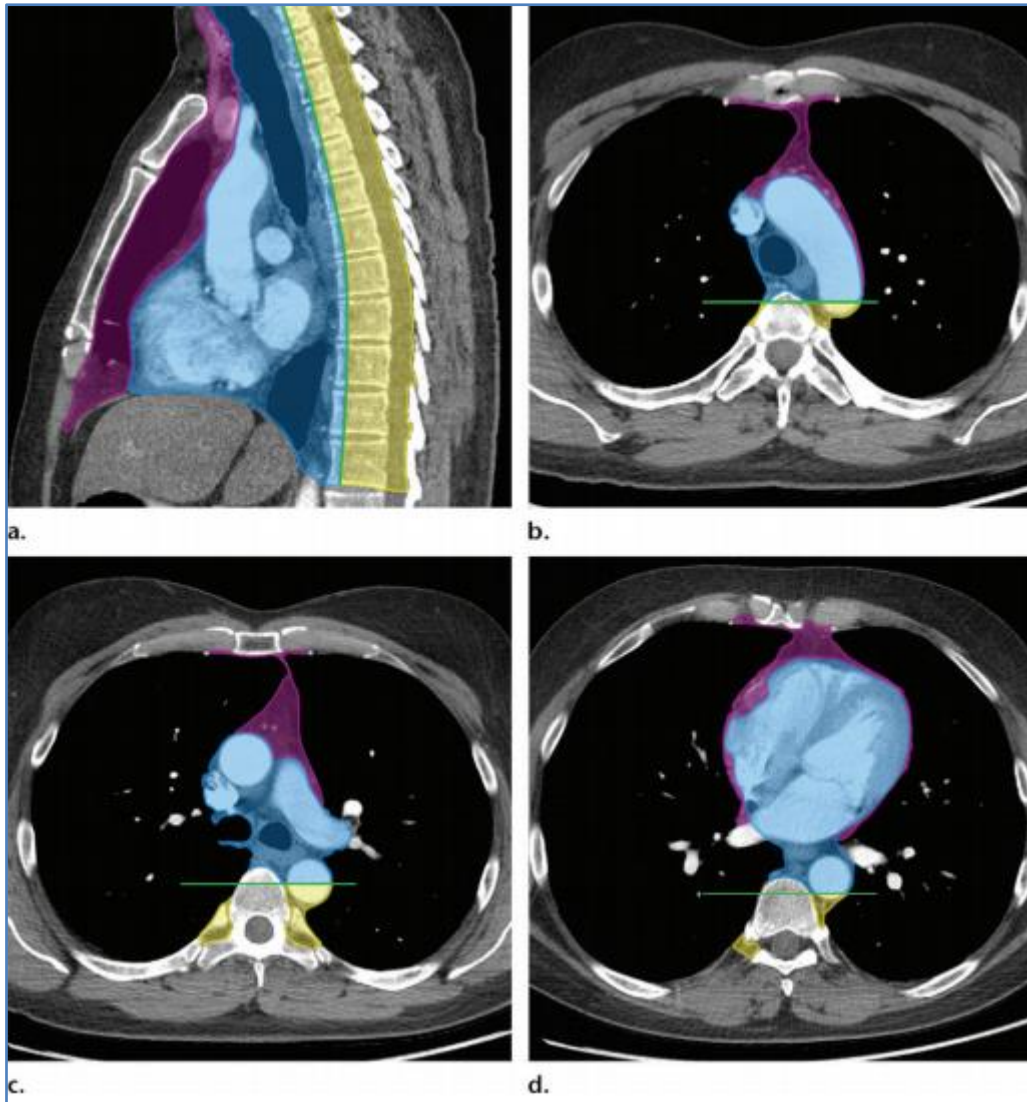


Figura 32: Definición de los compartimentos mediastínicos de la clasificación de la ITMIG. Imagen de TC multidetector reformateada en sagital (a) e imágenes axiales de TC multidetector en los niveles del cayado aórtico (b), la arteria pulmonar izquierda (c) y la aurícula izquierda (d) respectivamente. Destacar que el compartimento anterior o prevascular (en color morado) rodea al corazón y al pericardio, estructuras que en esta clasificación se encuentran localizadas en el compartimento medio o visceral (en azul). El compartimento posterior o paravertebral queda representado en color amarillo. La línea verde establece el límite entre el compartimento medio y el posterior (imágenes tomadas de Carter BW et al, referencia 58).

6.5. Técnicas de imagen en el estudio del mediastino

6.5.1. Radiografía de tórax

En la práctica habitual, la radiografía de tórax por tratarse del estudio más comúnmente practicado, constituye la primera exploración de imagen realizada en la que usualmente se descubren las lesiones mediastínicas. Es importante por ello estar familiarizados con sus posibles formas de presentación en esta exploración. Cabe señalar que las lesiones mediastínicas de pequeño tamaño pueden no ser visibles y pasar inadvertidas en la Rx de tórax, o pueden producir hallazgos realmente sutiles. Por su parte, las lesiones de mayor tamaño pueden manifestarse en una variedad de formas, tales como una masa de densidad de partes blandas (a menudo acompañada de pérdida de los contornos normales del mediastino o de sus interfases), o como engrosamientos de líneas y bandas mediastínicas específicas identificadas comúnmente en la Rx de tórax. La proyección lateral de la radiografía de tórax puede ser especialmente útil en la detección de ciertas lesiones que pueden pasar desapercibidas en la proyección posteroanterior (PA), ya que estas lesiones mediastínicas a menudo pueden ser evidenciables únicamente en el espacio retroesternal o proyectadas sobre la porción superior del raquis dorsal, zonas usualmente “ciegas” en la proyección PA y accesibles en la proyección lateral.

Existen además varios signos radiológicos localizadores clásicos que permiten no sólo identificar la presencia de lesiones mediastínicas, sino también conocer cuál es su localización y así estrechar el diagnóstico diferencial. Entre ellos, cabe destacar el “signo de la silueta”, que por la pérdida de las interfases entre dos estructuras que presentan la misma densidad y están en contacto, permite identificar la presencia de las lesiones. Resulta de especial uso con estructuras cardiovasculares como el corazón, en los casos de masas mediastínicas del compartimento anterior y medio que “resbalan” por los bordes cardíacos (como los timomas), o bien como la aorta torácica descendente y las líneas paraespinales que quedan “borradas” con las lesiones del compartimento mediastínico medio y posterior respectivamente.

El "signo cervicotorácico" descrito por Felson es otro signo localizador de las anomalías mediastínicas en la radiografía de tórax, permitiendo establecer un diagnóstico diferencial más dirigido. Así, en los casos de lesiones que poseen un componente cervical e intratorácico, se detecta un signo cervicotorácico presente o positivo, existiendo

“oscurecimiento” con pérdida de los bordes laterales de la porción superior de la masa mediastínica a medida que ésta se extiende por encima de las clavículas y se introduce en el cuello.

Por su parte, el “signo del hilio oculto” permite identificar la presencia de lesiones mediastínicas (signo positivo en tales casos), diferenciándolas de la existencia de cardiomegalia o de la dilatación de los vasos pulmonares hiliares.

6.5.2. Tomografía Computarizada (TC)

Habitualmente tras el estudio de Rx que detecta una lesión con sospecha de localización en el mediastino, la siguiente exploración de imagen a realizar para completar su valoración es la Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) con contraste intravenoso. En muchos casos, la información acerca de la localización y la caracterización de una lesión mediastínica aportada por el TC son suficientes para hacer el diagnóstico, considerándose como la exploración principal de referencia. En otros casos, la correlación entre los hallazgos de imagen del TC y el contexto clínico pueden ofrecer un diagnóstico diferencial estrecho, requiriéndose de exploraciones de imagen adicionales como la RM o la 18F-FDG PET-TC para discriminar entre estos y alcanzar el diagnóstico definitivo o más probable. Finalmente, existen casos en los que se requiere de un muestreo histológico por medio de biopsias o punciones aspiraciones con aguja fina guiadas por técnicas de imagen, habitualmente por medio del TC, o bien mediante biopsias quirúrgicas, para la obtención de un diagnóstico definitivo.

En los estudios de TC multidetector dirigidos a la valoración de lesiones mediastínicas se deben tener en consideración las siguientes variables fundamentales: (a) ubicación, tamaño y configuración de las lesiones mediastínicas; (b) características descriptivas tales como atenuación, heterogeneidad y realce con contraste; (c) presencia de grasa intralesional, componentes quísticos internos, calcificaciones y tejido de densidad de partes blandas; y (d) presencia de cualquier conexión con estructuras adyacentes o signos de invasión de estas estructuras.

6.5.3. Resonancia Magnética (RM)

La resonancia magnética no se emplea de forma sistemática para la evaluación de todas las anomalías mediastínicas; sin embargo, resulta de gran utilidad en diferentes escenarios. Por ejemplo, la RM es la modalidad de imagen más útil para distinguir lesiones quísticas de lesiones sólidas (p. ej., quistes tímicos de neoplasias tímicas sólidas), identificando además presencia de componentes quísticos y/o necróticos dentro de las masas sólidas, y presencia de septos y/o tejidos blandos dentro de las neoplasias quísticas, información que resulta de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre neoplasias quísticas benignas y malignas.

Las técnicas de desplazamiento químico de la RM, utilizando las secuencias en fase y fuera de fase, constituyen la mejor modalidad para diferenciar la hiperplasia tímica del timoma y de otras neoplasias tímicas. Con estas secuencias se puede identificar con confianza la hiperplasia tímica, por la pérdida de señal acaecida en las imágenes en fuera de fase, debido a la presencia de grasa microscópica intercalada entre el tejido tímico (92,93).

6.5.4. Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada (PET-TC)

El papel del PET-TC con 18F-FDG en la evaluación de las lesiones mediastínicas sigue siendo controvertido. Se han desarrollado varios estudios para investigar la capacidad del PET-TC en la distinción entre lesiones mediastínicas benignas y malignas, así como entre varios tipos de neoplasias mediastínicas primarias malignas.

En base a los resultados de los estudios de algunos investigadores, éstos han postulado la posibilidad de emplear el 18F-FDG PET-TC para distinguir los timomas de bajo riesgo de los timomas de alto riesgo (tipos B2 y B3 de la OMS) y de los carcinomas tímicos (94). Sin embargo, otros estudios han sido menos definitivos en sus conclusiones, no consiguiendo demostrar un beneficio significativo en el papel del 18F-FDG PET-TC para la diferenciación entre las distintas neoplasias epiteliales tímicas. Esta circunstancia es debida al hecho de que estos estudios han observado que las neoplasias epiteliales tímicas tienden a mostrar una captación variable de 18F-FDG, la cual es a menudo sólo de bajo grado, particularidad que hace poco fiable la diferenciación histológica entre los distintos tipos de estas neoplasias. Adicionalmente, el 18F-FDG PET-TC presenta un porcentaje global no desdeñable de falsos positivos y falsos negativos en cuanto a la diferenciación entre lesiones benignas y malignas

en el mediastino (88). Estos resultados pueden ser mejorados cuando a la información metabólica de la exploración se le asocia la información morfológica del TC y los datos del contexto clínico en cuestión.

6.6. Biopsia guiada por técnicas de imagen de lesiones mediastínicas

A pesar de lo expuesto, con frecuencia las lesiones del mediastino resultan difíciles de diagnosticar basándose únicamente en las exploraciones de imagen, independientemente de si se utiliza la tomografía computarizada, la imagen por resonancia magnética, el 18F-FDG PET-CT, los ultrasonidos o una combinación de estas técnicas. Debido a que las estrategias de tratamiento difieren según el diagnóstico y la estadificación, resulta clínicamente de suma importancia establecer un diagnóstico patológico previo a la toma de la decisión de manejo terapéutico.

El acceso al mediastino es difícil y entraña un considerable potencial riesgo de lesión iatrogénica de estructuras vitales, tales como los vasos sanguíneos principales, el corazón y la vía aérea entre otros. Las biopsias percutáneas realizadas bajo control guiado por técnicas de imagen (TC, fluoroscopia TC o ecografía), constituyen un procedimiento efectivo y seguro para la obtención de muestras para el diagnóstico histológico. Este abordaje guiado por exploraciones de imagen resulta fundamental para el control de la lesión diana y de la posición de la aguja durante el procedimiento, evitando así lesionar las estructuras y órganos adyacentes. De este modo, la supervisión mediante imagenología minimiza el riesgo de complicaciones, reduce el número de técnicas invasivas a realizar y permite alcanzar la máxima rentabilidad diagnóstica (95). El abordaje de las lesiones mediastínicas mediante el control por TC o fluoroscopia TC, puede realizarse a través de un acceso mediastínico directo extrapleural evitando atravesar el parénquima pulmonar (que puede ser paraesternal, paravertebral, supraesternal, subxifoideo e incluso transesternal), por un acceso a través del espacio pleural o incluso transpulmonar (96). La ecografía, contrariamente al TC, presenta la limitación de que para poder ser empleada como guía de imagen requiere de un contacto directo de la lesión con la pared torácica.

Alternativamente a las biopsias percutáneas transtorácicas guiadas por TC o ecografía, existen varios procedimientos para la obtención de un diagnóstico citológico o histológico de

una lesión mediastínica. La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia permite la obtención de muestras de adenopatías paratraqueales y subcarinales. La punción transbronquial guiada por ecobroncoscopia (EBUS) y la punción transesofágica guiada por endoscopia (EUS), permiten el acceso a las regiones paratraqueales superiores (en ocasiones) e inferiores, subcarinales, ocasionalmente de la ventana aortopulmonar y paraesofágicas.

Adicionalmente, el acceso a las lesiones mediastínicas puede llevarse a cabo mediante diferentes **técnicas quirúrgicas**: las mediastinoscopias cervicales (que pueden ser extendidas o no), las mediastinotomías anteriores y la toracoscopia. Estas técnicas requieren de anestesia y por su naturaleza más invasiva presentan un mayor índice de complicaciones graves (96).

Diversos factores influyen en la elección de la técnica de abordaje a escoger para la realización de una biopsia de una lesión mediastínica de entre las mencionadas. Cabe señalar como factores determinantes, la localización y el tamaño de la lesión, la interposición en el trayecto de estructuras potencialmente dañables, el diagnóstico de sospecha “a priori”, la presencia de comorbilidades en el paciente, la experiencia del operador y la disponibilidad en el centro de las diversas técnicas (96).

La biopsia percutánea guiada por TC, o por fluoroscopia TC, virtualmente permite acceder a prácticamente todas las localizaciones del mediastino, incluidas aquellas ciegas a la biopsia transbronquial, el EBUS, el EUS y la mediastinoscopia. No obstante, generalmente se reserva para el abordaje de las lesiones del mediastino anterior y posterior. La precisión diagnóstica de la biopsia transtorácica percutánea varía entre el 75 y el 90% según las series (97-99). Esta técnica requiere únicamente de anestesia local y es menos invasiva, conllevando complicaciones de menor severidad, siendo la más frecuente de entre ellas el neumotórax (96). Al igual que en el caso de las lesiones pulmonares, el procedimiento percutáneo con guía mediante TC, fluoroscopia TC o ecografía, puede realizarse empleando agujas de PAAF (de 22-gauge), que permiten un diagnóstico citológico, o bien mediante agujas de BAG de mayor calibre (16-gauge, 18-gauge y 20-gauge), que posibilitan un diagnóstico histológico. Si bien tradicionalmente en el estudio de las lesiones mediastínicas se ha empleado de rutina la PAAF, en los últimos años el uso de las agujas BAG se ha incrementado en busca de un mayor rendimiento diagnóstico y una más precisa tipificación patológica (figura 33).

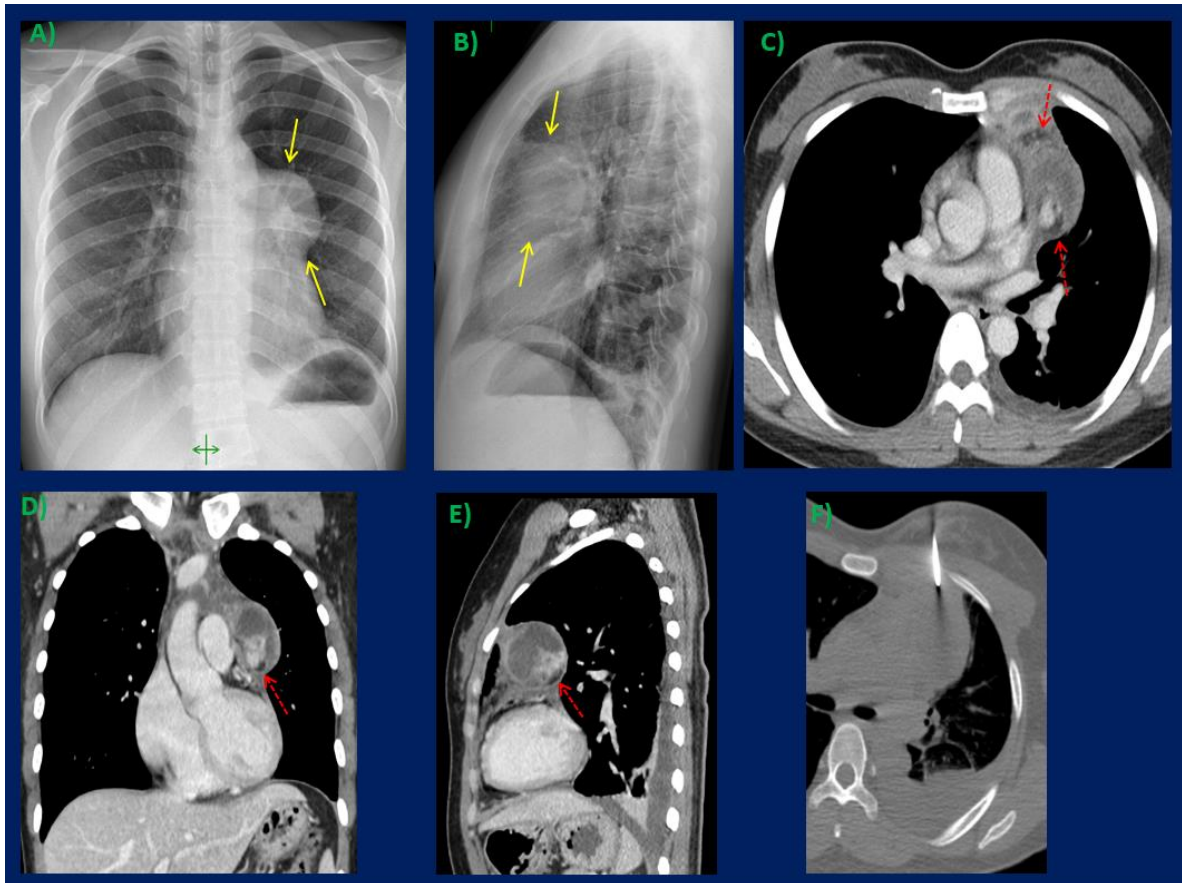


Figura 33: Masa mediastínica anterior observada en radiografía de tórax, en imágenes (A) y (B), como lesión proyectada sobre el hilio pulmonar izquierdo en la proyección postero-anterior (con “signo de hilio oculto” positivo). En proyección lateral la lesión se identifica en localización retroesternal, por tanto, en compartimento mediastínico anterior. Existe un pequeño derrame pleural izquierdo asociado.

En las imágenes de TC en reconstrucciones axial (C), coronal (D) y sagital (E), se muestra la masa mediastínica anterior, conteniendo estructuras con tres densidades de diferente atenuación: densidad grasa (señalada con flecha roja discontinua), líquido y de partes blandas. En la última de las imágenes (F), se identifica la aguja de BAG de 18-gauge en el interior de la lesión, durante el procedimiento de biopsia guiado por fluoroscopia TC. El estudio anatómo-patológico determinó un teratoma quístico maduro.

7. Lesiones torácicas extrapulmonares

Las lesiones torácicas extrapulmonares, distintas de las lesiones mediastínicas, hacen referencia a aquellas lesiones originadas en la pleura o en la pared torácica. En lo respectivo a las **lesiones pleurales**, podemos clasificarlas atendiendo a su origen en tres grupos fundamentales que representan las posibles etiologías responsables:

- **Lesiones pleurales no neoplásicas:** presentan un origen misceláneo, incluyendo las placas pleurales (por exposición laboral o ambiental al asbesto), la fibrosis pleural difusa (paquipleuritis) que puede calcificar o no, la afectación por empiema pleural, y la afectación asociada a derrames pleurales crónicos (frecuentemente asociada a las atelectasias redondas).
- **Neoplasias pleurales primarias:** ya sean **benignas**, entre las que por frecuencia destaca el tumor fibroso pleural y el lipoma, o **malignas**, como fundamentalmente el mesotelioma en sus distintas variantes histológicas, el linfoma primario o secundario, y con mucha menor frecuencia las neoplasias mesenquimales malignas del tipo sarcoma con sus diferentes subtipos.
- **Neoplasias que de forma secundaria afectan a la pleura a modo de metástasis pleurales:** el carcinoma broncogénico es la causa más frecuente de metástasis pleurales, seguido del cáncer de mama, el linfoma, el carcinoma ovárico y gástrico. El timoma invasivo también presenta afección por la diseminación pleural en su crecimiento. La presencia de derrame pleural constituye un hallazgo comúnmente asociado a las metástasis pleurales.

Por su parte, las **lesiones de pared torácica extrapleurales** pueden presentar diferentes histologías en función de sus distintos posibles orígenes. La pared del tórax está compuesta por elementos óseos, vásculo-nerviosos, tejido muscular, tejido celular subcutáneo y piel, pudiendo cualquiera de estos tejidos presentar patología inflamatoria, infecciosa o tumoral. Las causas neoplásicas pueden ser bien de carácter primario o bien secundario por diseminación a distancia o por infiltración local.

- **Afectación inflamatoria / infecciosa:** destaca la afectación por tuberculosis torácica, siendo la enfermedad infecciosa costal más frecuente. También la infección pulmonar por *Actinomyces* en su evolución afecta con frecuencia a la pared torácica. La hidatidosis torácica y la osteomielitis piógena costal constituyen causas más

infrecuentes. Las fracturas costales no deben ser confundidas con lesiones costales de otra índole.

- **Neoplasias, y lesiones no infecciosas, torácicas primarias benignas:** los islotes óseos son una causa frecuente de lesión costal, a menudo simuladora de corresponder a un nódulo pulmonar (“pseudonódulo pulmonar”) en las radiografías de tórax. La displasia fibrosa es una lesión costal frecuente, manifestada como lesión asintomática y de lento crecimiento. Otras lesiones excepcionales incluyen los tumores de células gigantes, el hemangioma y el osteoblastoma.
- **Neoplasias torácicas primarias malignas:** el condrosarcoma constituye la neoplasia primaria maligna más frecuente en la parrilla costal. El mieloma frecuentemente presenta afectación costal, cuya presentación puede ser como una lesión única (plasmocitoma) o múltiple (mieloma múltiple).
- **Neoplasias que de forma secundaria afectan a la pared torácica:** las metástasis de pared torácica, bien sea afectando a elementos óseos (costales o de raquis dorsal) o de partes blandas en modo de cutánides, son un diagnóstico a tener siempre en consideración. Además, puede producirse una afectación de la pared torácica a partir de la extensión local de carcinomas pulmonares (como, por ejemplo, el tumor de Pancoast del sulcus superior), de la pleura (como el mesotelioma) o mediastínicos.

La radiografía de tórax o de parrilla costal habitualmente constituye la primera exploración de imagen en su estudio. En un segundo tiempo, estas lesiones generalmente son estudiadas por TC, exploración que proporciona una mayor resolución espacial, siendo útil para la caracterización de dichas lesiones y siendo la técnica que mejor valora la posible destrucción ósea. La RM permite detectar la invasión del tejido muscular y de los elementos vasculares y nerviosos en los tumores de pared torácica, con mejores resultados que la TC. También puede ofrecer información acerca de la afectación ósea. Por su parte, la ecografía tiene también a menudo un papel relevante en la evaluación de estas lesiones por su fácil accesibilidad. Tanto la ecografía como la TC pueden ser empleadas como técnicas de guiado para abordar las biopsias con aguja gruesa o las punciones aspiraciones con aguja fina de las lesiones torácicas extrapulmonares (figura 34).

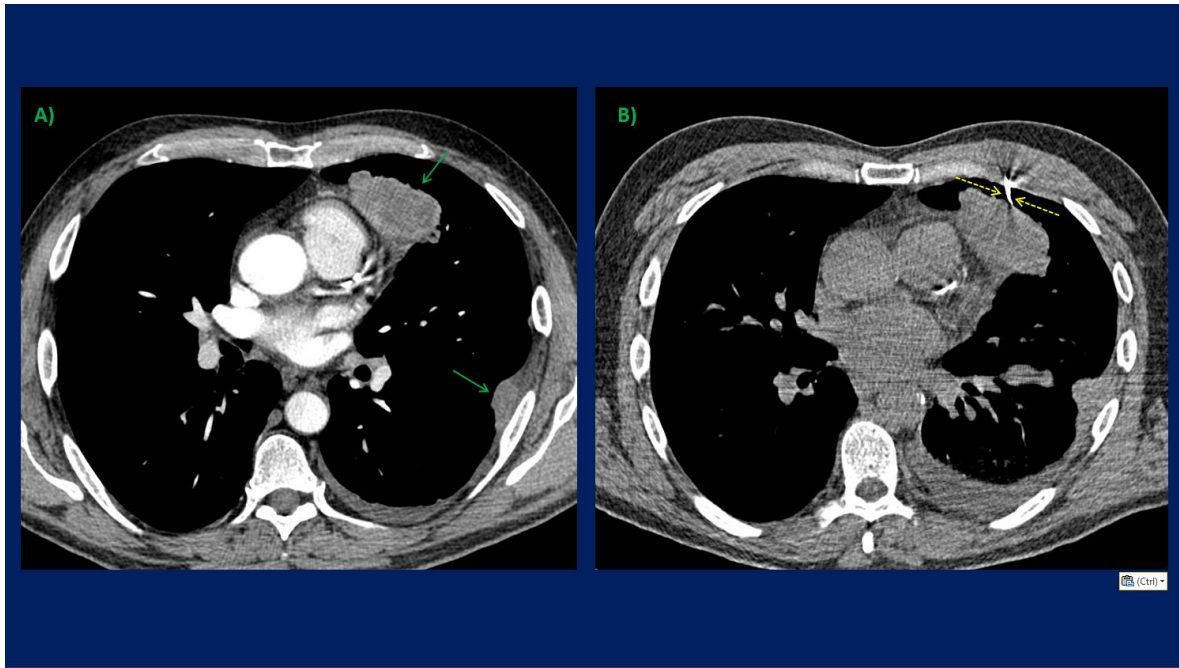


Figura 34: Implantes pleurales metastásicos, sobre pleura mediastínica y superficie pleural de pared torácica, indicados con flecha verde en (A). En la segunda imagen (B), se identifica aguja de biopsia de 18-gauge en interior de la lesión de la pleura mediastínica, con resultado anatomopatológico de carcinoma de células grandes compatible con adenocarcinoma de origen pulmonar.

II. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el manejo clínico y asistencial de los nódulos y masas pulmonares, así como en las lesiones mediastínicas y torácicas extrapulmonares, se emplean técnicas de imagen no invasivas encaminadas inicialmente a la discriminación de su naturaleza benigna o maligna y secundariamente a su caracterización. Entre ellas, las habitualmente utilizadas son la radiografía de tórax, la TC o TCMD, y la PET-TC. Estas exploraciones de imagen, en ocasiones, no son suficientes para determinar el origen benigno o maligno de la lesión, problemática fundamentalmente frecuente en el caso de los nódulos pulmonares. En otras situaciones, estas lesiones presentan características en estas pruebas que permiten asumir su naturaleza maligna e incluso ofrecer un diagnóstico de sospecha etiológico (caso de nódulos / masas pulmonares y mediastínicas), pero para su adecuado manejo y tratamiento se requiere de una tipificación anatomopatológica. En ambos escenarios, los procedimientos de obtención de muestras percutáneas guiados por TC, fluoroscopia TC o ecografía, desempeñan un papel fundamental, permitiendo el acceso seguro y mínimamente invasivo a las lesiones, con la intención de obtener un diagnóstico anatomopatológico, microbiológico y un estudio molecular cuando fuese preciso. Para la realización de estas técnicas, se pueden utilizar agujas finas de punción y aspiración (PAAF), habitualmente con un calibre de 22-gauge, que permiten un diagnóstico citológico. En ocasiones, las muestras de estos procedimientos de PAAF permiten obtener un bloque celular, que hace posible su inclusión en un bloque de parafina para hacerlo sólido y manipularlo como si fuese una biopsia, en un intento de optimizar la muestra para ciertos estudios moleculares. Como alternativa, desde hace unos años, las biopsias percutáneas guiadas por imagen pueden realizarse con agujas de mayor calibre, biopsias de aguja gruesa (BAG), habitualmente de calibre 18-gauge y 20-gauge, mediante técnica coaxial con agujas introductoras y pistolas automáticas / semiautomáticas de disparo Tru-cut. Las diferencias en el rendimiento diagnóstico y en la seguridad con respecto a la aparición de complicaciones entre ambos procedimientos son aún inciertas. A pesar de la existencia de estudios que han valorado una u otra técnica, son escasos los que han comparado directamente ambos procedimientos en un mismo entorno, menos aún en nuestro medio y en las circunstancias actuales de exigencia diagnóstica requerida para poder

aplicar una terapia cada vez más “personalizada” basada en el diagnóstico específico y molecular.

Conocer si existen diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a su capacidad diagnóstica, no sólo en discriminar entre lesiones benignas y malignas, sino también en cuanto a ofrecer un diagnóstico específico, resulta cardinal en el manejo terapéutico en nuestros días. El advenimiento de nuevas “terapias dirigidas” encaminadas al tratamiento de ciertos tipos de tumores, obliga a obtener estos diagnósticos más específicos, determinando incluso los estudios moleculares pertinentes cuando estén indicados, atendiendo a las recomendaciones de las sociedades científicas implicadas en el marco nacional e internacional.

En el mismo sentido, poder identificar las variables relacionadas con la obtención de un fracaso diagnóstico con estas técnicas (factores predictores independientes de los resultados no diagnósticos, falsos negativos y falsos positivos del procedimiento), constituiría una información de gran relevancia, a ser tenida en consideración previamente a la realización de estos procedimientos para su optimización, así como en la asunción posterior de los resultados obtenidos tras su realización.

Por otra parte, resulta fundamental conocer la incidencia y gravedad de las complicaciones derivadas de estas técnicas en nuestro entorno, para valorar si ambas son factibles sin comprometer la seguridad del paciente. En este sentido, se debe balancear los beneficios con los riesgos de cada técnica, pues podría darse la circunstancia de que una de ellas a pesar de ofrecer un mayor rendimiento diagnóstico pudiese conllevar complicaciones con mayor frecuencia o de mayor gravedad.

Asimismo, conocer los factores predictores asociados con la aparición de estas complicaciones resulta de gran utilidad, pues los haría ser considerados en la ejecución de futuros procedimientos, para ser corregidos o evitados en la medida de lo posible, en aras a minimizar la incidencia y la severidad de las potenciales complicaciones.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por TC, fluoroscopia TC o ecografía, como técnica de obtención de muestras percutáneas para el estudio de nódulos y masas pulmonares y lesiones torácicas extrapulmonares, ofrece un mayor rendimiento diagnóstico que la punción aspiración con aguja fina (PAAF), sin incrementar significativamente el número ni la gravedad de las complicaciones.

OBJETIVOS

A) Objetivos principales

El presente estudio de investigación tiene como objetivos principales:

- 1) Determinar y comparar el **rendimiento diagnóstico de ambas técnicas** de obtención de muestras percutáneas (**BAG y PAAF**) guiadas por la imagen, mediante TC, fluoroscopia TC o ecografía, en el estudio de las lesiones pulmonares y torácicas extrapulmonares, en cuanto a:
 - La validez diagnóstica de las muestras obtenidas
 - El diagnóstico correcto de malignidad / benignidad: adecuada diferenciación entre lesiones malignas y benignas.
 - El diagnóstico anatomopatológico específico (atendiendo al “principio de intención diagnóstica y tratamiento”): viene definido por la utilidad del resultado obtenido del procedimiento para poder instaurar el pertinente tratamiento (en el contexto del momento de su obtención). Es decir, obtención de un diagnóstico

definitivo que permite instaurar al clínico el tratamiento apropiado (vendría a ser “equiparable” al diagnóstico del tipo citológico o histológico específico de la lesión maligna o benigna).

- El grado de éxito diagnóstico de acuerdo a una escala ordinal de éxito / fracaso.
- 2) Identificar las **variables relacionadas con la obtención de un fracaso diagnóstico** mediante cada una de ambas técnicas: factores predictores independientes de los resultados no válidos, falsos negativos, o falsos positivos de ambos procedimientos.
 - 3) Registrar las **complicaciones** obtenidas con ambas técnicas, estableciendo el tipo e incidencia de cada una, en función de la técnica empleada.
 - 4) Identificar los **factores relacionados con la aparición de las complicaciones** en ambos tipos de técnicas.

B) Objetivos secundarios

- 1) Evaluar si el **uso de la fluoroscopia TC** como guía de imagen para los procedimientos de PAAF y BAG percutánea de nódulos y masas pulmonares, depara un mayor rendimiento diagnóstico comparativamente con los procesos guiados por TC.
- 2) Posibilidad y viabilidad de la determinación de **estudios moleculares** (fundamentalmente de EGFR, ALK y PD-L1) con cada técnica, cuando estuviese indicada su determinación.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico transversal observacional ambispectivo, de evaluación y comparación de pruebas diagnósticas: las técnicas de obtención de muestra percutánea (PAAF y BAG) de lesiones pulmonares o torácicas extrapulmonares mediante acceso transtorácico guiadas por TC, fluoroscopia TC o ecografía.

2. Población a estudio y ámbito de aplicación

El estudio incluye a todos los pacientes remitidos al servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia para la realización de una PAAF o BAG guiada por TC o ecografía de lesiones pulmonares o torácicas extrapulmonares, desde agosto de 2009 hasta enero de 2018. Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión a continuación expuestos y asimismo no participar de los criterios de exclusión definidos en el estudio.

El Hospital Universitario Doctor Peset y el Centro de Especialidades de Monteolivete son los responsables de la asistencia especializada del Departamento de Salud de Valencia - Doctor Peset, que abarca una población de 278.732 según la última memoria disponible del ejercicio 2017-2018. Se trata de un hospital universitario de nivel 2 de la Comunidad Valenciana, que cuenta con 517 camas. El servicio de Radiodiagnóstico constituye uno de los servicios centrales incluido en la cartera de servicios de dicho departamento de salud.

Los pacientes del periodo comprendido entre agosto de 2009 y abril de 2017, momento de la aceptación del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del hospital, fueron incluidos en la **fase retrospectiva del estudio**. Por su parte, los sujetos admitidos desde abril de 2017 hasta la finalización del estudio, en enero de 2018, fueron incluidos en la **fase prospectiva del estudio**.

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Pacientes sin diagnóstico conocido de la lesión objeto del procedimiento, previo a la realización del mismo. Como excepción a este criterio quedan los casos de rebiopsias, realizadas tras un resultado diagnóstico no válido, o no específico, o en aquellos casos en los que tras un tratamiento oncológico se deseara una nueva biopsia de la lesión para el estudio de mutaciones moleculares responsables de resistencias terapéuticas.
- Firma del consentimiento informado previa a la realización del procedimiento de BAG / PAAF.
- Firma del consentimiento informado autorizando a la utilización de los datos del paciente en el estudio (pacientes del grupo prospectivo).

2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Revocación del consentimiento informado para la realización del procedimiento o para la utilización de sus datos en el estudio.
- Imposibilidad de realización del procedimiento por no colaboración manifiesta del paciente, para adoptar la posición requerida o mantener la inmovilidad necesaria.
- Imposibilidad de recuperación de las imágenes del procedimiento en el sistema de archivado y transmisión de imágenes hospitalario, Picture Archiving and Communication System (PACS), para su evaluación.

Atendiendo a las recomendaciones de la Sociedad Torácica Británica (BTS) para la realización de biopsias pulmonares guiadas radiológicamente (100), se consideraron **contraindicaciones relativas** de los procedimientos los casos con coagulopatías con < de 50.000 plaquetas, índice de Quick < 50% o INR > 1,4. Estas circunstancias, cuando estuvieron presentes, fueron corregidas previamente a la realización del procedimiento, no conllevando la suspensión del mismo en ningún sujeto.

En los casos de pacientes tratados con medicación anticoagulante o antiagregante plaquetaria, se retiró dicha medicación 5 o 3 días con anterioridad al procedimiento respectivamente. En los casos que pudieran ofrecer dudas, se siguieron las pautas de recomendación empleadas en

nuestro hospital a través de la aplicación informática QxA App, basada en las recomendaciones para el manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico recogidas en el documento de consenso de varias sociedades científicas de anestesiología, hematología y radiología, entre otras especialidades (101). Éstas constituyen a su vez las recomendaciones ofrecidas por la Sociedad Española de Radiología Vascular e Intervencionista (SERVEI).

En los pacientes con pruebas funcionales respiratorias (PFR) con valores de FEV1 < 35%, después de balancear el riesgo-beneficio del procedimiento en el seno multidisciplinar de la Subcomisión de tumores torácicos de tumores torácicos del hospital, éstos fueron aceptados o rechazados para la realización del mismo (contraindicación relativa).

En el estudio se consideraron **casos perdidos**, aquellos en los que no existía disponibilidad completa de la información clínica evolutiva necesaria en la historia clínica informatizada del hospital (en programa clínico-asistencial ORION CLINIC). Esta información relevante indispensable hace referencia al resultado de los análisis anatómo-patológicos de las piezas quirúrgicas, o bien a los resultados de las exploraciones de imagen practicadas en el seguimiento evolutivo de los casos, pues esta información es insoslayable para poder establecer el diagnóstico preciso del caso, permitiendo considerar el resultado del procedimiento como verdadero positivo, verdadero negativo, falso positivo o falso negativo, atendiendo a los criterios a continuación expuestos.

3. Variables a estudio

Los datos clínicos y sociodemográficos de los pacientes, los antecedentes patológicos personales, la evolución clínica y los resultados anatómo-patológicos y microbiológicos de los procedimientos practicados e intervenciones quirúrgicas desarrolladas, se obtuvieron de la historia clínica informatizada del hospital, recogida en el programa informático de gestión clínico-asistencial de la Comunidad Valenciana ORION CLINIC.

Las variables de las exploraciones de imagen realizadas se recogieron a partir de la evaluación de las imágenes de dichos procedimientos, disponibles en el sistema de archivo y transmisión de imágenes hospitalario, Picture Archiving and Communication System (PACS).

En ambos casos el investigador principal (doctorando) fue el encargado de la recogida de estos datos y variables, que fueron registradas y consignadas en el **Cuaderno de Recogida de Datos del estudio (CRD)** (Ver anexo II), y que a continuación se exponen.

3.1. Variables relacionadas con el paciente (socio-demográficas, hábitos y comorbilidades)

- Edad
- Sexo: hombre / mujer
- Historia de hábito tabáquico: sí / no
- Enfisema: sí / no.
- Hipertensión pulmonar: sí / no
- Cirugía pulmonar previa: sí / no

3.2. Variables relacionadas con la lesión

- Origen intrapulmonar o extrapulmonar
- Localización:
 - Pulmonar: lóbulo superior derecho (LSD), lóbulo medio (LM), lóbulo inferior derecho (LID), lóbulo superior izquierdo (LSI), lóbulo inferior izquierdo (LII)
 - Extrapulmonar: mediastino anterior, mediastino medio, mediastino posterior, pleura, pared torácica
- Tamaño (en milímetros)
- Lesión central o periférica: si la lesión es pulmonar se consideró central cuando se localizaba dependiente de un bronquio principal o lobar. Por el contrario, se consideró lesión pulmonar periférica en caso de depender directamente de un bronquio segmentario o subsegmentario
- Aspecto del nódulo pulmonar: sólido / subsólido / con densidad pura en vidrio deslustrado (Ground Glass Opacity (GGO))
- Cola pleural: sí / no
- Cavitación: sí / no / pseudocavitación
- Distancia a piel de la lesión en punto de entrada de la aguja (en milímetros)
- Distancia a pleura de la lesión en punto de entrada de la aguja (en milímetros)

3.3. Variables relacionadas con el procedimiento

- Tipo de procedimiento: BAG 18-gauge / BAG 20-gauge / PAAF 22-gauge
- Guía del procedimiento con: TC / Fluoroscopia TC / Ecografía
- Ángulo de abordaje aguja – pleura: ángulo agudo entre la superficie pleural y la aguja de biopsia BAG o PAAF (en grados)
- Posición del paciente: decúbito prono / supino / lateral
- Acceso a la lesión: anterior / posterior / lateral / antero-lateral / postero-lateral
- Espacios aéreos quísticos interpuestos en el trayecto aguja – lesión: sí / no
- Pase de cisuras pleurales: sí / no
- Número de punciones realizadas a través de la pleura
- Número de muestras obtenidas
- BAG y PAAF realizadas en el mismo acto: sí / no
- Repetición posterior del procedimiento: sí (BAG o PAAF) / no
- Fecha del procedimiento

3.4. Variables de resultado del procedimiento (dependientes de respuesta o resultado)

- Validez de la muestra: sí / no
- Causa de no validez de la muestra: no obtenida / inadecuada
- Resultado del procedimiento: benigno / maligno / inadecuado
- Resultado del procedimiento con respecto al tipo anatómico-patológico (citológico / histológico) de la lesión:

➤ Lesión pulmonar:

- Lesión pulmonar benigna: hamartoma, tuberculosis, infección, sarcoidosis, fibrosis, negativo para células malignas (sin especificación), inadecuada, otra
- Lesión primaria pulmonar maligna: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma microcítico, carcinoma de células grandes, carcinoma sarcomatoide, tumor carcinoide / neuroendocrino, carcinoma indiferenciado, linfoma, negativo para células malignas (sin especificación), inadecuada, otra

- Lesión metastásica pulmonar: origen de la neoplasia primaria de la metástasis

→ Estas variables **se reagruparon** en menos categorías para facilitar su manejo:

Adenocarcinoma / carcinoma epidermoide / carcinoma microcítico / otras neoplasias pulmonares primarias / metástasis / linfoma / procesos benignos específicos / negativo para tumor / inadecuada / otro

➤ **Lesión mediastínica**: timoma, carcinoma tímico, tumor tiroideo, teratoma, tumor de células germinales distinto del teratoma, linfoma, metástasis ganglionar, tumor neurogénico, infección, tuberculosis, sarcoidosis, negativo para células malignas (sin especificación), inadecuada, otra

➤ **Lesión torácica extrapulmonar (no mediastínica)**: mesotelioma, tumor fibroso pleural, linfoma, metástasis pleural, metástasis de pared torácica, tuberculosis, infección, negativa para células malignas (sin especificar), inadecuada, otra

→ Estas variables **se reagruparon** en menos categorías para facilitar su manejo: neoplasias tímicas / linfoma / tumores germinales / neoplasias tiroideas / tumores neurogénicos / metástasis ganglionares / neoplasias pleurales primarias / metástasis pleurales / metástasis de pared torácica / procesos benignos específicos / negativo para tumor / inadecuada / otro

- Determinación de **estudios moleculares**: sí / no / no evaluables

- EGFR: positivo / negativo / no evaluable / no realizado
- ALK: positivo / negativo / no evaluable / no realizado
- ROS-1: positivo / negativo / no evaluable / no realizado
- PD-L1: positivo / negativo / no evaluable / no realizado
- Otros test moleculares: campo libre

3.5. Variables relacionadas con la aparición de complicaciones

- Neumotórax: sí / no
- Neumotórax con necesidad de drenaje torácico: sí / no
- Hemorragia pulmonar: sí / no
- Hemoptisis: sí / no
- Hemotórax: sí / no
- Embolia gaseosa: sí / no
- Siembra tumoral: sí / no
- Éxitus: sí / no
- Mayor estancia hospitalaria no prevista: sí / no
- Complicaciones mayores: sí / no
- Complicaciones menores: sí / no

3.6. Variables relacionadas con el diagnóstico definitivo (final)

- Resultado definitivo: benigno / maligno
- Resultado definitivo con respecto al tipo anatómo-patológico (citológico / histológico) de la lesión:

➤ **Lesión pulmonar:**

- Lesión pulmonar benigna: hamartoma, tuberculosis, infección, sarcoidosis, fibrosis, negativo para células malignas (sin especificación), otra
- Lesión primaria pulmonar maligna: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma microcítico, carcinoma de células grandes, carcinoma sarcomatoide, tumor carcinoide / neuroendocrino, carcinoma indiferenciado, linfoma, negativa para células malignas (sin especificación), otra
- Lesión metastásica pulmonar: origen de la neoplasia primaria de la metástasis

→ Estas variables **se reagruparon** en menos categorías para facilitar su manejo:
Adenocarcinoma / carcinoma epidermoide / carcinoma microcítico / otras

neoplasias pulmonares primarias / metástasis / linfoma / procesos benignos específicos / negativo para tumor / inadecuada / otro

➤ **Lesión mediastínica:** timoma, carcinoma tímico, tumor tiroideo, teratoma, tumor de células germinales distinto del teratoma, linfoma, metástasis ganglionar, tumor neurogénico, infección, tuberculosis, sarcoidosis, negativo para células malignas (sin especificación), otra

➤ **Lesión torácica extrapulmonar (no mediastínica):** mesotelioma, tumor fibroso pleural, linfoma, metástasis pleural, metástasis de pared torácica, tuberculosis, infección, negativo para células malignas (sin especificar), otra

→ Estas variables **se reagruparon** en menos categorías para facilitar su manejo: neoplasias tímicas / linfoma / tumores germinales / neoplasias tiroideas / tumores neurogénicos / metástasis ganglionares / neoplasias pleurales primarias / metástasis pleurales / metástasis de pared torácica / procesos benignos específicos / negativo para tumor / inadecuada / otro

- **Método de obtención del diagnóstico definitivo final (“patrón oro” o “gold standard”):**

- **Para las lesiones malignas:**

- Confirmación por cirugía: toracotomía, videotoracosopia (VATS), mediastinotomía o mediastinoscopia
- Confirmación por medio de otra técnica no quirúrgica: fibrobroncoscopia, ecografía broncoscópica (EBUS), ecografía endoscópica (EUS), PAAF o BAG simultánea, PAAF o BAG posterior
- Histología de la lesión concordante con una neoplasia maligna conocida en el paciente
- Curso clínico evolutivo concordante con proceso maligno: progresión de la enfermedad tumoral, respuesta de la lesión tras quimioterapia / radioterapia, aparición de metástasis

- **Para las lesiones benignas:**
 - Confirmación por cirugía: toracotomía, videotoracoscopia, mediastinotomía o mediastinoscopia
 - Confirmación por medio de otra técnica no quirúrgica: fibrobroncoscopia, ecografía broncoscópica (EBUS), ecografía endoscópica (EUS), PAAF o BAG simultánea, PAAF o BAG posterior
 - Estudios de microbiología
 - Curso clínico evolutivo concordante con proceso benigno:
 - ✓ Seguimiento de la lesión con resolución (sin tratamiento o con tratamiento médico no quimioterápico / radioterápico) en controles evolutivos con TC
 - ✓ Seguimiento de la lesión con estabilidad en controles evolutivos con TC durante 2 o más años

→ Las lesiones con un **resultado** diagnóstico histológico / citológico **del procedimiento no válido (muestra inadecuada, insuficiente o no obtenida)**, con resultado “negativo para células malignas” sin otra especificación, o incongruente con la sospecha diagnóstica pre-test, fueron evaluadas en consenso multidisciplinar en la Subcomisión de Tumores Torácicos del hospital para determinar la siguiente actuación a llevar a cabo. Entre las opciones posibles según el caso, en el seno de la subcomisión se determinó la repetición del procedimiento de PAAF o BAG, la realización de técnicas complementarias de biopsia no quirúrgica (fibrobroncoscopia, EBUS, EUS) o quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía, resección quirúrgica por VATS o toracotomía), o bien adoptar una conducta expectante de seguimiento estrecho con TC torácico de baja dosis durante un periodo de 2 años.

3.7. Variables de concordancia entre el resultado del procedimiento y el diagnóstico definitivo. Escala ordinal de consideración final del resultado del procedimiento

- **Validez de la muestra (enfoque diagnóstico 1):** sí / no
 - Hace referencia a la validez de las muestras obtenidas para poder emitir un diagnóstico anatomopatológico (muestras evaluables vs no evaluables).

- “No”: hace referencia a las muestras no obtenidas o a las inadecuadas para dar un resultado AP.
- **Validez de la muestra para una correcta diferenciación entre benignidad y malignidad (enfoque diagnóstico 2):** sí / no
 - Hace referencia a la concordancia del resultado de benignidad / malignidad del procedimiento con respecto al resultado de benignidad / malignidad definitiva de las lesiones.
- **Validez final del procedimiento (“con intención de diagnóstico específico y tratamiento”): enfoque diagnóstico 3):** sí / no
 - Hace referencia a la validez final del procedimiento para obtener un diagnóstico citohistológico específico, que permitiese al clínico instaurar directamente el manejo y tratamiento apropiados.
 - En el caso de los estudios moleculares, este objetivo está contextualizado a los requerimientos establecidos en el momento de su obtención.
- Clasificación de los procedimientos en unas **categorías ordinales de “consideración del procedimiento” según el grado de éxito o fracaso de los mismos (enfoque diagnóstico 4):**
 - “Validez del procedimiento: sí”: éxito total (completo) / éxito total (“matizado”) / éxito parcial (sin repetición de procedimiento diagnóstico)
 - “Validez del procedimiento: no”: éxito parcial (con repetición de procedimiento diagnóstico) / fracaso de muestra (no obtenida o inadecuada para estudio) / fracaso de resultado (falso +) / fracaso de resultado (falso -)
 - Motivo del éxito total (“matizado”) o del éxito parcial del procedimiento: por resultado sin AP específica / por resultado AP no suficientemente especificado / por falta de estudios moleculares (cuando requeridos) / por resultado AP no coincidente exactamente con el definitivo (pero que no cambiaría el manejo terapéutico, en los casos operables).

Para una mejor comprensión de esta clasificación en categorías ordinales de éxito / fracaso de los resultados de los procedimientos, a continuación, se explican de forma más detallada en este cuadro anexo, con ejemplos demostrativos:

- **“VALIDEZ FINAL DEL PROCEDIMIENTO: SÍ”**: como se ha referido, cuando el resultado del procedimiento obtiene un diagnóstico citohistológico específico que permite al clínico instaurar directamente el tratamiento pertinente (cirugía, SBRT, tratamiento médico, seguimiento...). A su vez incluye las siguientes categorías ordinales de consideración del procedimiento (en base al principio referido de diagnóstico y tratamiento):
 - **Éxito total (completo)**
 - **Éxito total (“matizado”)**: aquellos casos en que, aun considerándose exitosos para el diagnóstico y tratamiento, habría sido potencialmente deseable obtener más información adicional. No obstante, para el clínico son resultados suficientes para decidir el tratamiento oportuno (en el contexto clínico del paciente y del momento de su obtención). Existen varios escenarios posibles:
 - **Por “resultado AP no suficientemente especificado”** (ej.: “carcinoma de célula no pequeña sin determinar mayor especificación del subtipo histológico” en paciente invariablemente con indicación quirúrgica posterior o SBRT).
 - **Por “falta de estudios moleculares”**: test moleculares solicitados, pero no evaluables, pero cuyo desconocimiento no impidió instaurar el tratamiento pertinente (por ejemplo, por tratarse de un caso subsidiario de cirugía), sin repetición de nuevos procedimientos diagnósticos.
 - **Éxito parcial (sin repetición del procedimiento diagnóstico)**: casos en los que el resultado AP del procedimiento no coincide exactamente con el resultado AP de la cirugía posterior; no obstante, esta circunstancia no habría cambiado el manejo terapéutico (pues se trata de casos en los que a tenor del resultado AP igualmente habrían tenido indicación quirúrgica).

- **“VALIDEZ FINAL DEL PROCEDIMIENTO: NO”**: cuando el resultado del procedimiento por sí mismo no permite al clínico instaurar una pauta de tratamiento. Es decir, cuando se precisa de otra técnica diagnóstica o diagnóstica-terapéutica para obtener el diagnóstico definitivo que permita a su vez decidir el tratamiento pertinente. Existen varias categorías ordinales posibles en este supuesto:
 - **Éxito parcial (con necesidad de repetición del procedimiento diagnóstico)**:
 - **Por “resultado sin AP específica”** (ej: “resultado negativo para células malignas, sin especificación concreta del tipo de lesión”, “atipia celular de significado incierto”, etc.). Por su alta probabilidad de malignidad pre-test, el clínico en consenso con el radiólogo, decide una nueva obtención de muestra.
 - **Por “resultado AP no suficientemente especificado”** (ej.: “compatible con timoma de predominio linfocítico no pudiendo descartarse linfoma”, “necrosis tumoral con pocas células atípicas valorables recomendándose repetición del procedimiento”, “carcinoma de célula pequeña con focos sugestivos de ADC sin poder descartar otros subtipos” (en paciente no operable), etc.). La decisión del tratamiento específico del caso requiere de una nueva obtención de muestra.
 - **Por “falta de estudios moleculares”**: test moleculares solicitados, pero no evaluables, necesarios según el clínico para decidir el tratamiento específico (requerimiento previamente establecido en el momento de la realización de la técnica de PAAF o BAG). Su desconocimiento conlleva solicitud de un nuevo procedimiento diagnóstico de obtención de muestra. Estas exigencias han ido variando en el tiempo con el desarrollo de los tratamientos oncológicos “dirigidos”.
 - **Fracaso de la muestra**: muestra del procedimiento no válida para estudio AP (por inadecuada, insuficiente o no obtenida)
 - **Falsos negativos y falsos positivos de los procedimientos (en cuanto benignidad / malignidad de las lesiones)**: aquellos procedimientos cuyos resultados AP de benignidad / malignidad no concuerdan con los resultados AP obtenidos finalmente por los métodos de diagnóstico definitivo tomados de referencia en cada caso (“patrón oro”). Ello, habría devenido en una diferente conducta terapéutica.

- Concordancia del resultado anatomopatológico del procedimiento evaluable con el resultado anatomopatológico de otro procedimiento de PAAF o BAG ejecutado sobre la misma lesión (realizado en otro momento o sincrónicamente): sí / no
- Comentarios relevantes: campo de texto libre

4. Intervenciones / procedimientos realizados

4.1. Estudios de TC Torácico pre-procedimiento

Todos los casos disponían de un estudio de Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) realizado en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, que incluía la región torácica. Los equipos de TC para la obtención de las imágenes fueron el “Light Speed VCT” de General Electric Healthcare Systems de 64 detectores (GE Healthcare Systems, Chicago, EEUU) y el “Somaton Emotion16” de Siemens Healthineers de 16 detectores (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania). Los estudios de TC torácico se realizaron sin contraste intravenoso en los casos de nódulos pulmonares identificados en la radiografía de tórax en los cuales se pretendía completar la caracterización de los mismos, y en los supuestos de imágenes pseudonodulares que planteaban dudas acerca de su configuración real como nódulos pulmonares. En los casos identificados en la radiografía de tórax con sospecha de corresponder a neoplasias pulmonares, se administró contraste intravenoso yodado (Optiray ® 300 mg / ml, Ioversol como principio activo, de laboratorios farmacéuticos Guerbet S.A.), según el protocolo de estadificación de neoplasias pulmonares establecido en el servicio de radiodiagnóstico, incluyendo el hemiabdomen superior en la exploración. Del mismo modo, para el estudio de las lesiones mediastínicas se administró contraste intravenoso. En aquellos casos en los que la exploración de TC había sido solicitada por otro motivo, ésta se realizó siguiendo el protocolo implementado en el servicio para ello. En cualquier caso, las exploraciones de **TC torácico** se adquirieron de acuerdo a los **parámetros técnicos** a continuación expuestos:

- Adquisición en sentido caudo-craneal, con el paciente en decúbito supino y durante una apnea mantenida tras una inspiración profunda.
- Parámetros de estudio: tiempo de rotación de 0,5 segundos, colimación de 1,25, factor de paso (pitch) de 1,37 con modulación de dosis (100-335 mAs) y 120 KV. En los pacientes enrolados en seguimientos de nódulos pulmonares mediante TC, se aplicó una técnica de baja dosis de radiación con 30 mAs y

entre 80- 130 KVp según el peso del paciente, con un CTDI_{vol} promedio de aproximadamente 3 mGy. Todas las imágenes se reconstruyeron a 1,25 mm de grosor, contiguas, sin solapamiento. Se estudiaban las imágenes en dos “ventanas” predefinidas, una de ellas correspondiente a una “ventana de parénquima pulmonar” con reconstrucción con filtro duro (“sharp”) para la valoración principalmente del parénquima pulmonar y del árbol traqueobronquial, y la otra correspondiente a una “ventana de mediastino” para valoración de las estructuras mediastínicas, estructuras vasculares torácicas y de partes blandas. Los valores preestablecidos de estas ventanas eran de un ancho (width, W) y un nivel (level, L) respectivamente de W = 1500 UH y L = - 600 UH (en “ventana de parénquima pulmonar”) y de W = 350 UH y L = 50 UH (en “ventana de mediastino”). Las imágenes eran transferidas a un sistema de almacenamiento digital, transmisión y descarga de imágenes radiológicas (PACS), donde se realizaba el análisis detallado de las mismas. En el sistema PACS hospitalario (de General Electric Healthcare Systems, Chicago EEUU) posteriormente se llevaron a cabo las reconstrucciones pertinentes, la medición y el análisis de las lesiones, la comparación con estudios previos o valoración de exploraciones complementarias si el caso las tuviese (estudio de PET-TC, etc). En ocasiones, cuando se consideró necesario, se empleó la aplicación de software “Syngo.via” de Siemens Healthineers, para resolver incertidumbres o conocer información adicional de los nódulos pulmonares (volumetría).

4.2. Procedimientos percutáneos de PAAF y BAG guiados por TC, fluoroscopia TC o ecografía

4.2.1. Aspectos y cuidados pre-procedimiento

En base a los hallazgos de este estudio y atendiendo a las recomendaciones pautadas por las normativas de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales previamente referidas en el punto 4.2. de la introducción y a las recomendaciones de la guía clínica hospitalaria elaborada por la Subcomisión de Tumores Torácicos del Hospital Universitario Dr. Peset (10), los casos considerados subsidiarios de procedimientos de PAAF o BAG percutánea guiada por técnicas de imagen, mayoritariamente fueron presentados y propuestos

en el seno de dicha subcomisión (habitualmente por el servicio de neumología, de oncología o de radiodiagnóstico del hospital). Ocasionalmente fueron remitidos directamente por el médico especialista responsable del paciente (usualmente neumólogo, médico internista u oncólogo) a la sección de radiología torácica del hospital, sin intervención de la subcomisión de tumores torácicos.

Todos los procedimientos realizados entre agosto de 2009 y mayo de 2010, anteriores a la disponibilidad hospitalaria de dispositivos de biopsia de aguja gruesa (BAG), fueron realizados con agujas de punción – aspiración de aguja fina (PAAF), con un calibre de 22-gauge. A partir de la disponibilidad en esa fecha (mayo de 2010) de los dispositivos de punción biopsia de aguja gruesa, de 18-gauge y 20-gauge, durante un intervalo de tiempo el radiólogo responsable de la ejecución del procedimiento fue libre de decidir que técnica emplear, decisión tomada en base a diversos factores, que incluían el tamaño y localización de la lesión (valorando su proximidad a estructuras de riesgo, como grandes vasos, corazón y diafragma), la interposición en el trayecto de estructuras de riesgo dañables (generalmente vasos), el principal diagnóstico de sospecha pre-test de algunas lesiones (p.ej: linfoma en el mediastino anterior) y la estimada cantidad de tejido necesaria para el diagnóstico. Progresivamente, con la confianza adquirida en el transcurso del tiempo por el radiólogo en el uso de la técnica de BAG, por la experiencia acumulada, los procedimientos con técnica BAG se constituyeron finalmente como la técnica de primera elección.

La técnica fue realizada de manera aleatoria por dos radiólogos especialistas de la sección de radiología torácica, con dedicación específica en radiología torácica, con 35 y 15 años de experiencia (este último, el doctorando e investigador principal), pertenecientes al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Doctor Peset. En ocasiones la técnica también pudo ser realizada por el residente de radiodiagnóstico del servicio rotante en la sección torácica, siempre con la cooperación, tutelaje y supervisión directa de uno de estos dos radiólogos.

La técnica de Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) se realizó utilizando agujas tipo Chiba de **calibre 22-gauge** (de laboratorios Cook, Inc. Bloomington, IN), que una vez alcanzada la lesión diana, se conectaban a una jeringa de 20 ml acoplada asimismo a un sistema Cameco®, que permitía ejercer una aspiración por vacío (figura 35).



Figura 35: Aguja de punción aspiración fina (PAAF) de 22G, con jeringa conectada a dispositivo Cameco de aspiración por vacío. Se observan también las laminillas para realizar la extensión de las muestras obtenidas.

Los procedimientos llevados a cabo con dispositivos de **Biopsia de Aguja Gruesa (BAG)**, fueron realizados mediante técnica coaxial, de modo que se utilizó una aguja introductora con un calibre un número inferior a la aguja de disparo interna (de 17-gauge o de 19-gauge), con una longitud de 10 centímetros, de 16 centímetros o de 20 centímetros, en función de la distancia de la lesión a la piel en el punto de abordaje. A través de dicha aguja introductora se insertaba la pistola de biopsia automática / semiautomática tipo Tru-cut pertinente, con un calibre un número superior a la introductora, por tanto, **de calibre 18-gauge o 20-gauge** respectivamente. Estas agujas introductoras (agujas TruGuide®) y pistolas de biopsia (Monopty®) del fabricante BARD Biopsy Systems (Bard Peripheral Vascular, Inc., Tempe, USA) fueron las utilizadas hasta octubre de 2015. A partir de esa fecha se produjo un cambio en el distribuidor hospitalario, de tal modo que, a partir de ese momento, se emplearon modelos Acecut® del fabricante TSK Laboratory (Europe, Molenstraat 15, 2513 BH The Hague, The Netherlands), con las mismas características y grosores. Estas agujas ofrecían la posibilidad de obtener muestras de 11 milímetros o de 22 milímetros de longitud, a voluntad del radiólogo, en función del tamaño de la lesión diana (figura 36).



Figura 36: Aguja de biopsia gruesa (BAG), de calibre 18G. Como se aprecia consta de dos partes, que permiten su empleo por técnica coaxial: 1) Una aguja introductora centimetrada, que contiene un alma interna cortante, y 2) un dispositivo tipo “pistola” semiautomática, también centimetrado, que se introduce a través de la primera (una vez retirada el alma interna cortante), y que es la responsable de extraer la muestra mediante un corte “Tru-cut”. Como se observa, el operador puede escoger extraer una muestra de 10 o de 20 mm.

El equipo de Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) empleado para la realización de los procedimientos de biopsia **guiados por TC** (TCMD) fue el equipo “Light Speed VCT” de General Electric Healthcare Systems de 64 detectores (GE Healthcare Systems, Chicago, EEUU). A partir de enero de 2014, se instaló en el servicio de radiodiagnóstico el equipo de fluoroscopia TC, momento en el que empezaron a realizarse las exploraciones con dicha tecnología en vez de guiadas por TC (salvo incidencia inesperada en el equipo de fluoroscopia TC que no permitiese su uso). Estas exploraciones **guiadas por técnica de fluoroscopia TC** fueron llevadas a cabo en el equipo de TCMD “Somatom Emotion16” de Siemens Healthineers de 16 detectores (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania), mediante el uso del software de baja dosis Carevision®. Por su parte, en los casos de uso de la **ecografía como guía** para la punción biopsia percutánea, el equipo utilizado fue un ecógrafo Siemens Sonoline G60S (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania).

Previamente a la realización del procedimiento, el radiólogo responsable de la exploración llevaba a cabo una planificación sistematizada encaminada a controlar las variables cardinales del procedimiento y optimizar sus resultados. Esta planificación previa al procedimiento incluía:

- Revisión de las pruebas de coagulación y el hemograma del paciente (realizados esa misma mañana, en caso de no disponerse de estudios recientes con antelación menor de 1 mes), para confirmar la ausencia de contraindicaciones para la realización del mismo (número de plaquetas < de 50.000, índice de Quick < 50% o INR > 1,4) (100). En los casos patológicos, se contactó con el médico solicitante responsable que estuviese al cargo del paciente ingresado, con el fin de intentar su corrección (administrando concentrados de plaquetas o plasma, en los casos factibles).
- Comprobación del tratamiento farmacológico que estuviese tomando el paciente, para verificar que éste no estuviese recibiendo medicación antiagregante plaquetaria o anticoagulante, y que en caso de haberla estado tomando con anterioridad, ésta hubiese sido suspendida 3 o 5 días antes del procedimiento respectivamente (100,101).
- Asimismo, el operador investigaba en la historia clínica informatizada del paciente (en el programa clínico – asistencial ORION CLINIC), en busca de comorbilidades, antecedentes patológicos, resultados de exploraciones complementarias o circunstancias específicas que “a priori” pudiesen ser relevantes durante el proceso: pacientes con enfisema, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con enfermedad pulmonar intersticial difusa, con antecedentes oncológicos, con antecedentes quirúrgicos torácicos, conocimiento del Volumen Espiratorio Forzado durante el primer Segundo (FEV1) en las pruebas funcionales respiratorias (PFR), saturación de O₂, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), etc.
- Conocimiento de las indicaciones que motivaban la realización del procedimiento, de los resultados esperables “a priori” y consecuencias derivadas de los mismos, así como de las exploraciones diagnósticas alternativas posibles.
- Verificación de la obtención del **consentimiento informado** por parte del paciente para la realización del procedimiento, con explicación de la metodología del mismo, reporte de sus ventajas e inconvenientes con respecto a otras técnicas diagnósticas alternativas posibles, resultados esperables y potenciales complicaciones derivadas del procedimiento (**Anexo III**).

- En los casos realizados a partir de abril de 2017, momento de la aprobación del estudio de investigación por el CEIC del hospital (fase prospectiva del estudio), el radiólogo explicaba adicionalmente al paciente la naturaleza del estudio de investigación constituyente de la tesis doctoral, recabando su consentimiento informado y autorización para poder ser incluido en la muestra poblacional participante del estudio (**Anexo IV**).

4.2.2. Aspectos y cuidados durante el procedimiento

Inicialmente el radiólogo explicaba al paciente el procedimiento a ejecutar, informándole de los objetivos perseguidos, los resultados esperables, las alternativas diagnósticas, el desarrollo del procedimiento, y las posibles complicaciones derivadas de su ejecución. También daba las órdenes y pautas de colaboración que el paciente debía seguir durante la exploración.

Durante el procedimiento los pacientes estaban monitorizados, determinándose de forma constante los niveles de saturación de O₂, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. En los casos en los que el procedimiento se realizó guiado por TC o fluoroscopia TC se posicionó al paciente en decúbito supino, decúbito prono o lateral, en función de la planificación previa ideada por el radiólogo. Para llevar a cabo dicha planificación el radiólogo tuvo en cuenta diversos factores, tales como el trayecto más corto hasta la lesión, la evitación de estructuras de riesgo en el trayecto (estructuras vasculares, corazón, vía aérea, esófago, etc.), el acceso que usualmente permitiese no atravesar las cisuras pleurales, etc. A continuación, se adquirió un estudio de TC de baja dosis de la región torácica desde los ápices pulmonares hasta el diafragma, obtenido en apnea durante una inspiración profunda. Esta adquisición fue obviada en los casos en los que el paciente tuviese realizada una exploración de TC reciente y se pudiese conocer la posición de la lesión diana en el topograma inicial, de modo que, en tales casos, se circunscribía la adquisición de TC a la zona de interés. La revisión de estas imágenes en ocasiones conllevó cambios en el plan inicialmente ideado, bien por la interposición de estructuras óseas (costillas, escápulas, esternón) que dificultaban o impedían el acceso a la lesión diana, o bien por las características intrínsecas del paciente, incapaz de mantener alguna posición concreta, o de levantar los brazos, etc.

Posteriormente se colocaba un cinturón con marcas radiopacas en la piel del paciente, para así poder determinar las coordenadas exactas del punto de entrada (acceso) en la piel, en el

eje horizontal y vertical, repitiéndose para ello la adquisición de TC sobre la zona de interés. Para su determinación se tuvieron en cuenta las mismas circunstancias que las referidas para la elección del posicionamiento del paciente (distancia hasta la lesión, evitación de cisuras pleurales y de estructuras de riesgo en el trayecto o en las proximidades de la lesión). Una vez decidido y marcado con una cruz en la piel el punto de abordaje escogido, se procedía a realizar desinfección con antiséptico (Betadine®) de la región de interés, para seguidamente inyectar en este punto un anestésico local por vía subcutánea, consistente en 10 ml de clorhidrato de lidocaína al 1% (Xilocaína, Inyección Polyamp 1%, AstraZeneca).

En el caso de los procedimientos por técnica PAAF, a continuación de la aplicación de la anestesia local, se procedía a introducir la aguja Chiba de punción-aspiración fina de **22-gauge**, la cual presentaba marcas centimetradas en su vaina para conocer la profundidad de inserción. Después de realizar comprobaciones con la imagen de TC o fluoroscopia TC antes de atravesar la superficie pleural, y una vez obtenido un adecuado direccionamiento hacia la lesión diana, se procedía a la inserción de la aguja de PAAF hasta alcanzar la lesión diana y depositar la punta en su interior. En este momento, se retiraba el fiador interno metálico y se conectaba la aguja a una jeringuilla de 20 ml dispuesta en un sistema de aspiración Cameco®. De esta forma, se obtenía la muestra realizando un suave movimiento de zigzagueo de entrada y salida de la aguja dentro de la lesión, sin abandonar el interior de la misma, manteniendo mientras tanto la aspiración continua, para facilitar la recogida del material. Una vez cesada la aspiración, se procedía a retirar la aguja y el material obtenido era remitido en medio líquido (CytoLyt) en el interior de un tubo para su procesamiento y estudio. La gran mayoría de los procedimientos de PAAF se llevaron a cabo con presencia en la sala del anatomopatólogo (**Rapid On Site Evaluation, ROSE**), con depósito de la muestra en laminillas para su evaluación “in situ” tras tinciones rápidas, de modo que, si éste dictaminaba como insuficiente o insatisfactoria la cantidad y/o calidad del material obtenido, se le indicaba esta circunstancia al radiólogo, el cual repetía de nuevo el procedimiento (salvo la aparición de alguna complicación que lo impidiese). En los casos de sospecha clínica pre-test de posible origen infeccioso, se remitieron también muestras para estudio microbiológico en bote estéril y en medio líquido de cultivo para aerobios y anaerobios.

En el caso de la técnica BAG, tras la anestesia local, se ampliaba el punto de entrada con un pequeño corte realizado con un bisturí, para posteriormente proceder con la **técnica coaxial**, introduciendo la aguja introductora centimetrada. Una vez alcanzada la lesión con la aguja

introdutora, ésta se dejaba alojada en el interior de la lesión, en la zona considerada óptima por el radiólogo (evitando zonas de necrosis o de cavitación, usualmente escogiendo las zonas de mayor sospecha tumoral a juicio del operador o de mayor metabolismo cuando se dispusiese de una exploración de PET – TC previa. Estas recomendaciones también se siguieron en el caso de la técnica PAAF). A continuación, se introducía a su través una pistola tipo Tru-cut de disparo automático / semiautomático, de las previamente referidas, con calibre **18-gauge o 20-gauge**, efectuándose un disparo para la obtención de un cilindro de biopsia. Este disparo podía realizarse de forma automática con un solo disparo o de forma semiautomática con dos disparos secuenciales (el primero de avance y el segundo de corte Tru-cut). El radiólogo, como se ha referido, tenía la opción de escoger entre una longitud de muestra de 11 mm o de 22 mm, en función del tamaño, localización y características de la lesión (por ejemplo, lesiones cavitadas de pared fina). Una vez efectuado el disparo, se extraía la pistola de biopsia del interior de la aguja introductora, sin retirar la aguja introductora de la lesión, lo cual permitía realizar nuevos disparos a la lesión, sin necesidad de atravesar de nuevo la superficie pleural (constituyendo ésta una de las “a priori” posibles ventajas de la técnica de biopsia coaxial frente a la técnica PAAF). El radiólogo después de la inspección de la muestra extraída (cilindro), valorando su tamaño, coloración, integridad y grado de fragmentación, y la aparición o no de complicaciones, decidía cuantos nuevos cilindros extraer. Estas muestras eran remitidas en un bote estéril con solución de formaldehído al 10% al servicio de anatomía patológica para proceder a su estudio ([figura 37](#)), y se desarrollaban sin la presencia de facultativo anatomopatólogo en la sala de exploración radiológica. Al igual que en los procedimientos de PAAF, en los casos de sospecha clínica pre-test de posible origen infeccioso de la lesión, se remitían muestras para estudio microbiológico en bote estéril, así como en medio líquido para cultivo de aerobios y anaerobios.



Figura 37: A la izquierda, mesa preparada con el material necesario para la realización del procedimiento, incluyendo anestésico local cargado en jeringa, bisturí para ampliar el punto de entrada, dispositivo de aguja de biopsia gruesa coaxial, guantes y paños estériles y compresas. A la derecha, bote de recogida de muestras con formol, en cuyo interior se han depositado tres cilindros de BAG (se observa la aguja centimetrada de biopsia empleada a su lado, para valorar el tamaño de los cilindros obtenidos).

Cabe señalar que en los **procedimientos de PAAF o BAG guiados por TC**, el radiólogo ataviado con bata estéril desechable y guantes estériles, después de cada manipulación de la aguja para aproximarse a la lesión, debía abandonar la sala de exploración, para indicar al técnico especialista en radiología (TER) que obtuviese unos “cortes” de TC que mostraran la posición de la punta de la aguja, hasta finalmente haberla alcanzado de forma adecuada. Sin embargo, en los **procedimientos guiados bajo la supervisión de fluoroscopia TC**, el radiólogo y el enfermero/a acompañante iban equipados adicionalmente con protección plomada adecuada, permaneciendo en todo momento en la sala de exploración junto al paciente. En estos casos, el radiólogo accionaba un pedal dispuesto en la sala de exploración para la obtención subsiguiente de las imágenes (de baja dosis) durante la manipulación. Para ello se valía del software Carevision® de Siemens, que permitía evaluar dichas imágenes en un monitor habilitado dentro de la sala de TC para ello. En los casos requeridos, el radiólogo podía obtener imágenes “en tiempo real”, dinámicas, mientras procedía a manipular la aguja para acomodarla de la manera más precisa (figura 38). Cabe reseñar que tanto los procedimientos guiados por TC como aquellos realizados bajo supervisión de fluoroscopia TC, eran adquiridos con programas de baja dosis de radiación y siguiendo los principios de seguridad en la manipulación de las radiaciones ionizantes, con el criterio de un uso de la

radiación “tan bajo como sea razonablemente posible” (principio ALARA, del inglés “As Low As Reasonably Achievable”).

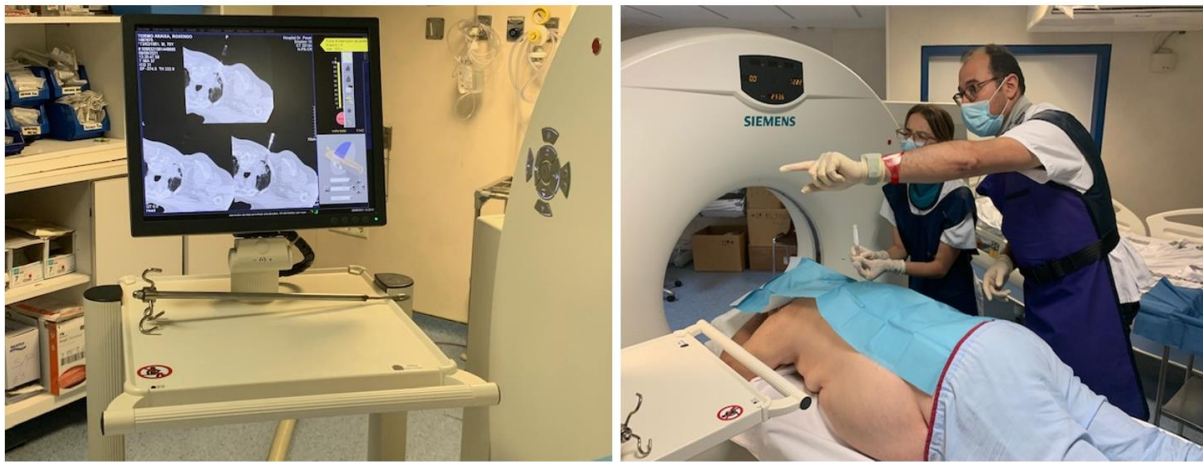


Figura 38: Sala de exploración de TC, en la cual se desarrolla un procedimiento de biopsia dirigido mediante fluoroscopia TC. Se puede observar a los dos operadores (radiólogo torácico responsable y residente en formación de radiología) ataviados con las medidas de radioprotección, ejecutando el procedimiento con control directo en la sala, gracias a la disponibilidad del sistema de fluoroscopia TC que permite la supervisión “en tiempo real”. Esto se consigue accionando un pedal por parte del operador que activa la escopia TC y permite su evaluación a través de un monitor en la propia sala de exploración.

Durante la exploración, el paciente había sido instruido para mantenerse inmóvil y en silencio durante el mismo, evitando las respiraciones profundas y la tos, para minimizar las posibilidades de aparición de un neumotórax. En los casos de aparición de un neumotórax durante la ejecución del procedimiento, si éste no era significativo a la inspección visual (generalmente menor de 3 centímetros de despegamiento pleural) y era tolerado adecuadamente por el paciente, se intentaba continuar con la técnica de biopsia, aspirándose a través de la aguja introductora conectada a una jeringuilla de 50 ml, la mayor cantidad de aire libre posible de la cámara de neumotórax con el objetivo de reducir su cuantía. De forma excepcional, en algún caso se produjo un neumotórax durante el procedimiento de tal magnitud que obligó a suspender la exploración sin obtención de muestra por no considerarse segura.

En los casos de lesiones de pared torácica, lesiones pleurales o bien lesiones pulmonares de localización periférica con amplio contacto con la superficie pleural, el radiólogo podía optar por la realización de los **procedimientos bajo guía ecográfica**. En tales ocasiones, las

exploraciones se desarrollaban con el paciente habitualmente en sedestación o semi-incorporado sobre su propia cama, escogiéndose el abordaje oportuno en función de la localización de la lesión. El radiólogo accedía a las lesiones mediante la “técnica de manos libres”, sosteniendo la aguja de biopsia con una mano y la sonda ecográfica con la otra. Con esta técnica el radiólogo puede manipular la aguja procurando mantener el trayecto de la misma en el “plano de corte” y dirigirla hacia su objetivo, permitiendo una mayor libertad, al poder escoger el trayecto de entrada y al ajustar el trayecto de forma dinámica durante el procedimiento. Igualmente se desinfectaba con antiséptico (Betadine®) la zona de interés y el operador procedía con la anestesia local tal cual se ha expuesto previamente, con realización de una pequeña ampliación del punto de acceso por medio de un bisturí en los casos de BAG. Los procedimientos de biopsia guiada por ecografía se realizaban sin técnica coaxial, y empleando el mismo calibre de aguja (22-gauge para las PAAF y 18-gauge para las BAG, excepto un procedimiento de BAG que fue realizado con una aguja de 16-gauge). Cabe señalar que, a partir de enero de 2013, el servicio de neumología del hospital adquirió un equipo de ecografía, de modo que, a partir de ese momento, especialistas de dicho servicio comenzaron a realizar procedimientos de biopsia guiados ecográficamente, no siendo remitidos usualmente dichos pacientes al servicio de radiodiagnóstico. Las muestras de PAAF o BAG se remitían para estudio anatomopatológico, y microbiológico cuando estuviese indicado, de la misma manera que en las intervenciones guiadas por TC o fluoroscopia TC.

4.2.3. Aspectos y cuidados post-procedimiento

Inmediatamente tras finalizar la exploración guiada por TC o fluoroscopia TC, se adquirían unos “cortes” de TC de la región de interés que incluían la zona de punción, en orden a descartar la aparición de posibles complicaciones inmediatas (neumotórax, hemorragia pulmonar, o hemotórax, fundamentalmente).

En las ocasiones en las que el neumotórax se identificó en la comprobación inmediata post-procedimiento, si éste era de pequeña cuantía (con una estimación de tamaño menor del 20%, con menos de 3 cm de despegamiento pleural y bien tolerado por el paciente), éste era tratado con administración de O₂ suplementario a 4 litros / minuto por medio de gafas nasales, para favorecer su rápida reabsorción, indicando reposo al paciente. Como posteriormente se

describirá, el radiólogo dejaba solicitado un control de radiografía de tórax a realizar a las 2 horas del proceso. En los casos de aparición de un neumotórax significativo (con estimación de tamaño mayor del 20%, despegamiento mayor de 3 cm de la superficie pleural o mal tolerado clínicamente por el paciente, con disnea o disminución significativa de la saturación de O₂), se procedió indicación adicional de inserción de catéter de drenaje torácico fino de calibre 8 French, para su evacuación.

En caso de aparición de **hemoptisis** o en los casos en los que se identificaba una **hemorragia pulmonar post-procedimiento**, se posicionaba al paciente en decúbito lateral sobre el lado de la punción (quedando éste en la parte declive), para impedir la broncoaspiración del material hemático (**figura 39**). Una vez retirada la aguja, el paciente era instruido para expectorar los coágulos que pudiesen obstruir la vía aérea. En todo momento, el operador responsable estaba pendiente de la monitorización de las constantes vitales y de la saturación de O₂ del paciente.

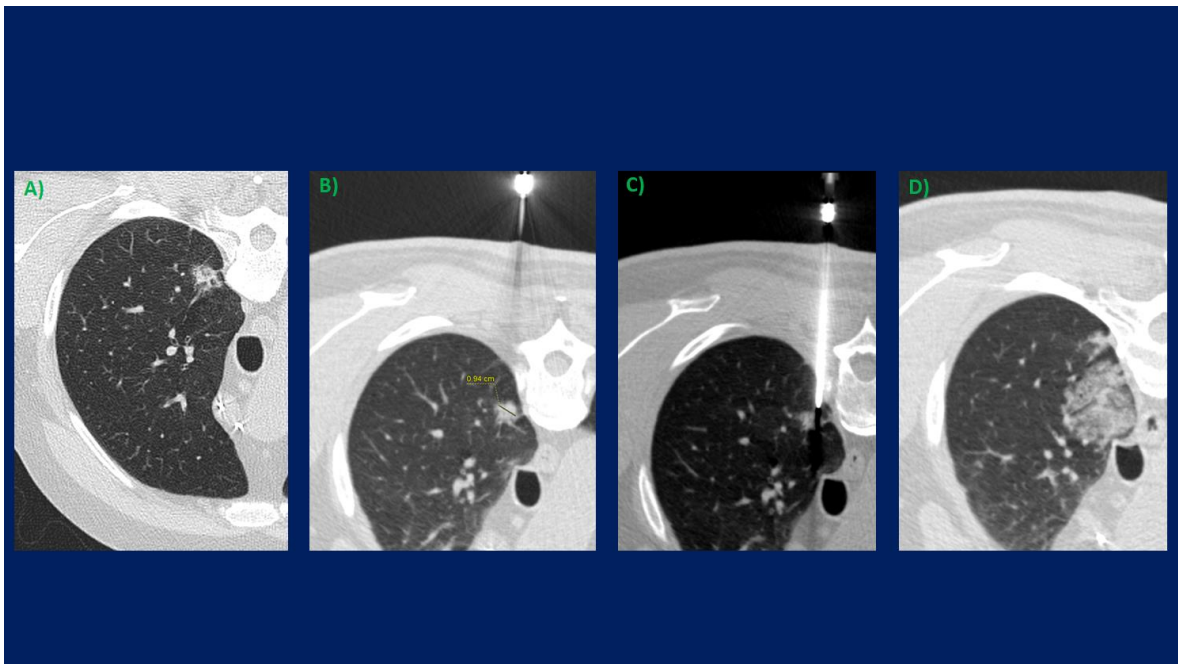


Figura 39: Nódulo pulmonar en LSD, sólido, de 9 mm, de márgenes espiculados y con imágenes internas de pseudocavitación. En la imagen C) se observa la posición de la aguja introductora de biopsia en la periferia de la lesión. En la imagen D) adquirida inmediatamente tras el procedimiento, se identifica alrededor de la lesión biopsiada (fundamentalmente en su vertiente posterior) la aparición de una opacidad en vidrio deslustrado representando hemorragia pulmonar post-biopsia.

Aunque no se produjo en ninguno de los sujetos del estudio, el radiólogo estaba prevenido para que, en caso de sospecha de aparición de un fenómeno de **embolismo aéreo**, poder posicionar al paciente en Trendelenburg y administrar oxígeno al 100% suplementario a altos flujos.

Cuando se presentó una eventual complicación reseñable, el radiólogo contactaba con el médico solicitante a cuyo cargo estaba ingresado el paciente, para hacerlo conocedor de la misma, reflejándolo asimismo en el informe de la exploración que quedaba en la historia clínica del paciente. En todos los casos, los pacientes eran instruidos por el operador para guardar reposo en cama tras la exploración. A las dos horas tras el procedimiento se les realizaba una radiografía de tórax de control para identificar la aparición de posibles complicaciones tardías. Protocolariamente, en ausencia de complicaciones relevantes, el paciente que había ingresado específicamente para la realización del procedimiento la noche anterior, era dado de alta esa misma tarde. En caso de existir alguna complicación justificada (las consideradas “complicaciones mayores”, como luego se explicará), el paciente permanecía ingresado hasta la resolución de la misma.

- Al finalizar la intervención, el radiólogo responsable de la misma, redactaba un **informe del procedimiento**, que quedaba integrado en la historia clínica informatizada del paciente. En dicho informe, reportaba de forma estructurada los siguientes ítems:
- El procedimiento realizado, con hora y fecha de su ejecución
 - Descripción de la lesión objeto de la biopsia y su localización
 - Circunstancias reseñables y antecedentes patológicos del sujeto a tener en consideración (ej. neoplasias primarias conocidas, antecedentes quirúrgicos oncológicos y torácicos, etc.)
 - Principal sospecha diagnóstica pre-test e intencionalidad de la exploración. Interés en la ejecución de estudios moleculares, si dicha información era conocida por los datos de la historia clínica o por la información ofrecida en la solicitud del procedimiento (ej: sospecha de resistencia a tratamiento oncológico dirigido, por ejemplo, a fármacos inhibidores de la Tirosina Kinasa).
 - Material empleado: calibre de aguja y técnica de imagen utilizada como guía
 - Número y aspecto de los cilindros o muestras obtenidas, con constancia de si existía fragmentación o integridad de los mismos

- Destino de las muestras obtenidas: servicio de anatomía patológica y / o de microbiología del hospital
 - Mención de las posibles complicaciones acaecidas y medidas llevadas a cabo para su manejo terapéutico. Estado clínico del paciente.
 - Recomendaciones post-procedimiento a tener en consideración, información que igualmente se transmitía oralmente al paciente
- Adicionalmente, el radiólogo cumplimentaba una **solicitud para estudio de la muestra por parte del servicio de anatomía-patológica y / o de microbiología**. En ellas indicaba las principales consideraciones relevantes del informe estructurado previamente referido.
- Asimismo, dejaba consignada una **solicitud de radiografía de tórax de control**, a realizar 2 horas después de la intervención, para descartar la aparición de potenciales complicaciones tardías.

4.2.4. Estudios moleculares

Conforme se fueron implementando en el tiempo las recomendaciones de determinaciones moleculares en la práctica clínica, éstas fueron evaluadas en las muestras remitidas para estudio anatomopatológico. Los oncólogos eran los encargados de solicitar dichas determinaciones al servicio de anatomía patológica. En los casos indicados inicialmente este análisis molecular incluía las mutaciones de EGFR y los reordenamientos de ALK. Posteriormente con el paso del tiempo, se fueron añadiendo las determinaciones de PD-L1 y de ROS-1 en los casos pertinentes. Adicionalmente, en casos concretos se practicaron determinaciones específicas de otros marcadores moleculares como BRAF-1 y Herceptest.

En las muestras obtenidas por procedimientos de BAG se utilizó siempre material fijado en formol e incluido en parafina para la realización de dichos estudios moleculares. En el caso de las muestras obtenidas por técnica PAAF, el material de estudio destinado a los análisis moleculares se obtuvo predominantemente a partir de bloques celulares o citología líquida, y en casos particulares a partir de extensiones. No obstante, para el análisis de resultados no se consideraron estas diferencias, puesto que inicialmente no era el objetivo del trabajo y por tanto no se consignó como variable a estudio en el cuaderno de registro de datos. Para el estudio de mutaciones de EGFR se emplearon técnicas de PCR y para la detección de reordenamientos de ALK se utilizó técnica de FISH, tanto en las muestras de PAAF como en

las de BAG. Por su parte, para la evaluación de la expresión de PD-L1 en las muestras se emplearon técnicas de inmunohistoquímica.

4.3. Método de obtención del resultado diagnóstico final (“patrón oro”)

Como método de determinación del diagnóstico final definitivo (“patrón oro” o “gold standard”), se contemplaron las siguientes opciones:

➤ **Para las lesiones con resultado maligno en el procedimiento:**

- **Confirmación por cirugía:** por toracotomía, videotoracosopia (VATS), mediastinotomía, mediastinoscopia. En los casos de lesiones operables y resecables que tuviesen indicación quirúrgica, el diagnóstico final vino dado por el examen anatómico-patológico de la pieza quirúrgica. En su gran mayoría las intervenciones quirúrgicas se llevaron a cabo por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario de Valencia (servicio de referencia del departamento de salud del Hospital Universitario Doctor Peset).
- **En ausencia de técnicas quirúrgicas:** en los casos no operables, o irresecables, o en los que no se considerase indicado el procedimiento quirúrgico, el método de obtención del resultado diagnóstico final consistió en:
 - ✓ Confirmación por medio de otra técnica diagnóstica no quirúrgica: fibrobroncoscopia, ecografía broncoscópica (EBUS), ecografía endoscópica (EUS), PAAF o BAG simultánea, PAAF o BAG posterior.
 - ✓ Histología de la lesión obtenida con el procedimiento de PAAF / BAG concordante con una neoplasia maligna conocida en el paciente.
 - ✓ Curso clínico evolutivo concordante con proceso maligno: progresión de la enfermedad tumoral, respuesta de la lesión tras quimioterapia / radioterapia, aparición de metástasis.

➤ **Para lesiones con resultado benigno en el procedimiento:**

- **Confirmación por cirugía:** toracotomía, videotoracosopia (VATS), mediastinotomía, mediastinoscopia. En los casos de lesiones operables y

resecables que tuviesen indicación quirúrgica, el diagnóstico final vino dado por el examen anatómico-patológico de la pieza quirúrgica. Como se ha referido, la mayoría de las intervenciones quirúrgicas se llevaron a cabo por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario de Valencia (servicio de referencia del departamento de salud del Hospital Universitario Doctor Peset).

- **En ausencia de técnicas quirúrgicas:** en los casos no operables, o irresecables, o en los que no se considerase indicado el procedimiento quirúrgico, el diagnóstico definitivo vino determinado por alguna de las siguientes opciones:
 - ✓ Confirmación por medio de otra técnica no quirúrgica: fibrobroncoscopia, ecografía broncoscópica (EBUS), ecografía endoscópica (EUS), PAAF o BAG simultánea, PAAF o BAG posterior.
 - ✓ Estudios de microbiología.
 - ✓ Curso clínico evolutivo concordante con proceso benigno:
 - Seguimiento de la lesión con estabilidad en controles evolutivos con TC durante 2 o más años, o con resolución de la lesión, sin tratamiento médico oncológico (quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia).

- Los procedimientos que determinaron una muestra considerada **“no válida / no evaluable”** (por muestra inadecuada, insuficiente o no obtenida), o bien reportaron un **resultado considerado incompleto para los requisitos de filiación diagnóstica definitiva** (por ejemplo: “resultado negativo para células malignas” sin otra especificación anatomopatológica o con una anatomía-patológica no suficientemente especificada, o necesidad de estudios moleculares no obtenidos con la técnica ejecutada), fueron evaluados en consenso multidisciplinar en la Subcomisión de Tumores Torácicos del hospital para determinar la siguiente actuación a llevar a cabo (ver detalle explicativo en el cuadro del apartado 3.7. de material y métodos). Entre las opciones posibles según el caso, en el seno de la subcomisión se determinó la opción de o bien repetir el procedimiento de PAAF o BAG, o bien realizar exploraciones complementarias de biopsia no quirúrgica (fibrobroncoscopia, EBUS,

EUS) o quirúrgica (mediastinoscopia, mediastinotomía, resección quirúrgica por VATS o toracotomía), o bien adoptar una conducta expectante de seguimiento estrecho con control evolutivo por TC torácico de baja dosis, durante un periodo de 2 años o hasta la resolución de la lesión. En la toma de esta decisión, un factor de suma importancia a tener en consideración fue la probabilidad pre-test de malignidad de la lesión, estimada con anterioridad a la realización del procedimiento de PAAF / BAG.

5. Análisis estadístico

Como se ha referido previamente, el objetivo del estudio es evaluar y comparar el rendimiento diagnóstico de las técnicas PAAF y BAG percutáneas guiadas por TC, fluoroscopia TC o ecografía, de lesiones torácicas intra y extrapulmonares, así como estudiar las posibles complicaciones producidas por cada una de las técnicas. Para ello, se ha trabajado con una muestra de 474 lesiones torácicas analizadas. En 346 de las cuales la obtención transtorácica percutánea del espécimen se realizó mediante técnica BAG y en 128 lesiones la obtención de muestra se obtuvo a partir de procedimientos de PAAF percutáneos guiados por imagen. De estos casos se han recogido 51 variables, entre las que se encuentran variables demográficas y clínicas, relacionadas con la lesión, relacionadas con el procedimiento, relativas a las complicaciones y, por último, variables relacionadas con el resultado definitivo.

- En primer lugar, se ha realizado un **análisis descriptivo** de las variables del banco de datos, con el fin de conocer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, las características de las lesiones estudiadas, las variables de los procedimientos realizados, las relacionadas con las complicaciones acaecidas, las relativas a los resultados obtenidos de dichos procedimientos y a los resultados definitivos. Los datos se han resumido mediante media (desviación típica) y mediana (1º y 3º cuartil) en el caso de variables numéricas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas.
- A continuación, se ha realizado un **estudio comparativo de la capacidad diagnóstica de los procedimientos de PAAF y BAG** con control de imagen. Las diferencias entre ambas técnicas se han contrastado mediante modelos multivariantes de regresión logística. Para analizar la exactitud con la que dichos procedimientos diagnostican adecuadamente a las lesiones, se ha tomado como referencia el diagnóstico definitivo obtenido por medio de los métodos considerados como “patrón oro o gold standard”, que previamente han sido descritos en el punto 4.3. (ej.: cirugía, seguimiento posterior de la lesión durante > de 2 años, histología concordante con neoplasia conocida en el paciente, etc.). La determinación y comparación de este **rendimiento diagnóstico para ambas técnicas** de obtención de muestras percutáneas (BAG y PAAF) guiadas por la imagen, mediante TC, fluoroscopia TC o ecografía, en

el estudio de las lesiones torácicas intra y extrapulmonares, se ha planteado según diferentes enfoques u objetivos diagnósticos:

- 1) Según la validez de las muestras obtenidas para poder emitir un diagnóstico anatomopatológico (**“enfoque diagnóstico 1”**: **muestras evaluables vs no evaluables**).
- 2) Según el **correcto diagnóstico de malignidad / benignidad** de las lesiones (**“enfoque diagnóstico 2”**): diferenciación entre lesiones malignas y benignas, sin atender al diagnóstico específico del tipo citológico o histológico.
- 3) Según la validez del procedimiento para obtener un diagnóstico citohistológico específico. Este diagnóstico específico permite al clínico instaurar directamente el manejo terapéutico apropiado sin necesidad de una nueva obtención de material (**“enfoque diagnóstico 3”**: **intención de diagnóstico específico y tratamiento**).

Las diferencias entre ambas técnicas respecto a estos enfoques diagnósticos se han contrastado mediante modelos multivariantes de regresión logística.

Adicionalmente, y como se ha explicado en el punto 3.7. del apartado de material y métodos, posteriormente se han contrastado los procedimientos de PAAF y BAG según su capacidad para clasificar los resultados obtenidos en diferentes categorías ordinales de éxito o fracaso diagnóstico (de acuerdo al enfoque diagnóstico 3). Esta clasificación en categorías ordinales diagnósticas según la técnica practicada, se ha analizado mediante un modelo multivariable de regresión logística ordinal (constituyendo el **“enfoque diagnóstico 4”**) (102).

Estos análisis comparativos de precisión diagnóstica de ambos procedimientos, se han realizado en primer lugar para el [conjunto global de todas las lesiones torácicas](#) intra y extrapulmonares, independientemente del método de guiado por imagen (TC convencional, fluoroscopia TC o ecografía). A continuación, se ha seleccionado el [grupo específico de lesiones intrapulmonares](#) guiadas por TC o fluoroscopia TC (excluyendo los pocos casos guiados por ecografía), para la ejecución de estos análisis.

- Posteriormente, se ha desarrollado un análisis dirigido a identificar cuáles son las **variables relacionadas con la obtención de fracasos diagnósticos** con los procedimientos de PAAF y BAG. Para ello se ha utilizado un modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net (103). Los modelos elastic net permiten realizar una selección de variables predictivas a la vez que efectúan el ajuste del modelo a los datos, por lo que son muy eficaces como modelos de inferencia. Este tipo de modelos requiere la optimización de un parámetro denominado lambda que determina el factor de penalización o complejidad del modelo (cuántas variables tienen que ser incluidas). En este estudio, la selección de los valores de lambda se ha realizado mediante 500 repeticiones de validación cruzada de diez iteraciones (104), seleccionando los valores de lambda óptimos de cada iteración que tenían una mayor densidad. En este análisis se han contemplado las variables sociodemográficas y clínicas del paciente, las variables relacionadas con las lesiones puncionadas, las variables relacionadas con los procedimientos realizados, las variables relativas a las complicaciones ocurridas y las variables relacionadas con los resultados definitivos. Este estudio se ha realizado sobre el “grupo específico” de lesiones intrapulmonares (guiadas por fluoroscopia TC o TC convencional). En el desarrollo de este análisis, los p-valores inferiores a 0.05 se han considerado como estadísticamente significativos y se han estimado intervalos de confianza al 95% para todos los parámetros de interés.
- Del mismo modo, y también sobre el “grupo específico” de lesiones intrapulmonares, a continuación, se ha ajustado un modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net para determinar la posible **asociación de las distintas variables con la aparición de complicaciones** en los procedimientos de PAAF y BAG. También en este caso, los p-valores inferiores a 0.05 se han considerado como estadísticamente significativos y se han estimado intervalos de confianza al 95% para todos los parámetros de interés.
- Seguidamente, se ha evaluado el objetivo secundario relativo a la **posibilidad de determinación de estudios moleculares** cuando estuviesen indicados, en función de la técnica de extracción de muestra ejecutada (PAAF vs BAG). Como previamente se ha referido, la necesidad clínica de la determinación de estos marcadores moleculares (EGFR, ALK, ROS-1, PD-L1, y ocasionalmente otros) se fue estableciendo de forma progresiva en consonancia con los avances científicos, así que su determinación se

consideró un requerimiento en función de su indicación y solicitud por parte del oncólogo en cada momento.

- Finalmente, se ha evaluado otro de los objetivos secundarios planteados, realizando un **análisis comparativo de la fluoroscopia TC frente al TC convencional** como técnica de guiado de los procedimientos de PAAF y BAG, a efectos de rendimiento diagnóstico en el “grupo específico” de lesiones intrapulmonares.

Todos los análisis desarrollados, se han realizado con el software estadístico R (versión 4.0.5) y los paquetes estadísticos clickR (versión 0.7.33), ordinal (2019.12-10) y glmnet (4.1-1).

6. Cálculo del tamaño muestral

Para la determinación del tamaño muestral se tomó como objetivo principal la comparación entre ambas técnicas, en cuanto a la validez final del procedimiento atendiendo a su clasificación en categorías ordinales de éxito / fracaso (consultar punto 3.7. del apartado de material y métodos para su definición y explicación. Posteriormente también abordado en el punto 4.4 del apartado de resultados). Dado que se trata de una variable ordinal, se tomó como asunción de partida un OR mínimo de diferencia entre ambas técnicas de 2. En base a datos previos, se asumió como probabilidades marginales para cada una de las categorías ordinales una distribución del 70% de éxitos totales completos, y un 6% para el resto de categorías. Además, se tuvo en cuenta el diseño desequilibrado del estudio, de aproximadamente un total del 30% de procedimientos de PAAF y un 70% de procedimientos de BAG del global de muestras analizadas.

En base a estas asunciones y consideraciones, se utilizó el método propuesto en Whitehead J (1993) (105), implementado en el paquete de R Hmisc (versión 4.5-0) (106), para determinar que el tamaño muestral requerido para alcanzar una potencia del 90% sería de 474.

7. Sistema de registro

El Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) en soporte electrónico (incluido en la base de datos) era una copia fidedigna del CRD en papel (**Anexo II**). Cada variable a recoger disponía de un campo donde se introducía la información respuesta, bien fuese escogiendo de entre una de las opciones disponibles en el desplegable para el campo en cuestión, o bien fuese introduciendo la respuesta de forma manual en los campos con respuesta “libre” o cuantitativa.

Únicamente el investigador principal (doctorando) y el personal de su equipo autorizado a participar en el estudio, tenían acceso a la base de datos electrónica mediante una contraseña exclusiva o “password” asignado. Este CRD era anónimo con respecto a la identificación del paciente en el estudio.

8. Aspectos éticos

8.1. Consideraciones Generales

Este estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos establecidos en la última versión actual de la Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General, celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013). La Declaración de Helsinki ha sido promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM) como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y científica que se dedica a la investigación y experimentación con seres humanos. El principio básico que la fundamenta es el respeto por el individuo, el reconocimiento de su derecho a la autodeterminación y de su derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la misma. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario, y mientras exista necesidad de llevar a cabo la investigación, el bienestar del sujeto debe preceder siempre sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad. Asimismo, indica que las consideraciones éticas deben provenir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones vigentes.

Durante la presente investigación se han seguido las normas de buena práctica clínica (BPC) en lo aplicable a estudios epidemiológicos, mediante las cuales se asegura que el diseño, realización y comunicación de los datos son fiables y que asimismo se protegen los derechos y la integridad de los sujetos participantes, manteniéndose la confidencialidad de sus datos.

El objetivo del programa de investigación, el protocolo y metodología del estudio, la hoja de consentimiento informado y la hoja de información y autorización por parte del paciente para su participación, fueron presentados al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset para obtener su aprobación antes de iniciarse el estudio.

Las personas responsables de la monitorización del estudio (el investigador principal, el director y el tutor de la tesis) son las encargadas de supervisar el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica por parte de todos los participantes a lo largo del estudio.

8.2. Información al paciente y consentimiento informado

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les solicitaba una autorización para la realización del procedimiento percutáneo de biopsia o punción aspiración con aguja fina, mediante la entrega y cumplimentación de un **consentimiento informado** (Anexo III), que reúne los requisitos exigidos de acuerdo con la normativa y el marco legal vigente. En este documento, entregado por escrito y explicado verbalmente al paciente, se le informaba del procedimiento a realizar, su objetivo y beneficios esperables, las alternativas diagnósticas razonables a dicho procedimiento, los riesgos y posibles complicaciones derivadas del mismo, tanto genéricas como específicas (en función de la situación clínica o antecedentes patológicos del paciente), y la estimación de la frecuencia de aparición de las mismas según la literatura científica disponible. En el mismo consentimiento informado, se le ofrecía la libre posibilidad de autorizar la ejecución del procedimiento o bien rehusar su realización, sin que ello conllevara ningún perjuicio adicional para el paciente. Toda esta información se ofrecía con un lenguaje adaptado y comprensible para el sujeto. Se posibilitaba asimismo al paciente a formular las preguntas y dudas que éste considerase de necesaria aclaración. Este consentimiento informado constituye el empleado de forma habitual en el Hospital Universitario Doctor Peset para la realización de estos procedimientos y es a su vez el aprobado y proporcionado por la Conselleria Valenciana de Salut Pública i Universal (Anexo III). De acuerdo con la práctica clínica habitual, el médico al cargo del paciente solicitante del procedimiento (médico especialista en neumología, oncología, médico internista, hematólogo, etc), con 24 horas de antelación a su realización, le proporcionaba este consentimiento informado al paciente. Cabe destacar que, como se ha referido previamente, el procedimiento solicitado constituía la exploración complementaria de rutina indicada para el diagnóstico de estas lesiones, no tratándose de ninguna exploración sobreañadida fuera de protocolo para el manejo clínico de las mismas. De igual modo, el radiólogo ejecutor de la exploración, bien fuese el investigador principal o el especialista médico compañero en la sección de radiología torácica del servicio, el mismo día de la intervención confirmaba la aceptación del consentimiento informado por parte del paciente, explicándole nuevamente de forma comprensible los pormenores del procedimiento a realizar, atendiendo y respondiendo a las dudas y preguntas que éste pudiese tener al respecto.

Los pacientes incluidos en la fase prospectiva del estudio, además de este consentimiento informado empleado en la práctica clínica habitual, recibían del investigador principal (doctorando) un **documento de información al paciente para su aceptación a participar en la investigación (Anexo IV)**, redactado con lenguaje adaptado y fácilmente comprensible, en el cual se le explicaba en qué consistía el estudio desarrollado, sus objetivos, metodología y potenciales resultados esperables. En esta hoja adicionalmente, se recalca el carácter voluntario de su participación (con posibilidad de retirada del estudio en cualquier momento, sin conllevar perjuicio alguno), su confidencialidad, la ausencia de compensación económica y los datos del investigador principal para poder consultar cualquier duda o aclaración que precisara. Este documento informativo se entregaba por duplicado, quedando una copia para el investigador principal y la otra para el propio paciente. Mediante este documento informativo, el investigador principal solicitaba poder emplear los datos del paciente participante en el proyecto de investigación, bajo la premisa de que en el tratamiento de los mismos se cumpliría la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (PDCP), así como su normativa de desarrollo.

8.3. Protección de datos y acceso a datos

Cuando se guardaron y procesaron los datos personales de los sujetos participantes, se tomaron las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados, manteniendo la custodia de la base de datos y de los CRD.

Únicamente el investigador doctorando, el director y el tutor del proyecto, tuvieron acceso a los datos de los pacientes participantes en aras de preservar su confidencialidad.

La confidencialidad de la información se mantuvo en la medida de lo permitido por las leyes aplicables. Si los resultados de este estudio fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los sujetos participantes. En cualquier caso, se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

8.4. Comités éticos

En la presente investigación se ha aplicado toda la normativa vigente en materia de estudios epidemiológicos, de protección del paciente y de sus datos, así como las normas específicas vigentes del estado español, de la Comunidad Autónoma Valenciana, del Hospital Universitario Dr. Peset y de la Universitat de València.

El protocolo de este estudio constituyente de tesis doctoral fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset, con aprobación del mismo en fecha de 26 de abril de 2017 (código CEIC 45/17).

9. Financiación y medios

El estudio no ha conllevado la realización de exploraciones adicionales ni sobreañadidas a las practicadas en la actividad asistencial habitual del Hospital Universitario Dr. Peset, ámbito de desarrollo del mismo. Los procedimientos de biopsia percutánea realizados, constituyen parte de la práctica hospitalaria habitual en el manejo clínico y diagnóstico de estas lesiones. Es por ello, que la investigación no ha precisado de financiación específica, puesto que su desarrollo no ha supuesto gastos adicionales suplementarios.

V. RESULTADOS

RESULTADOS

1. Cálculo del tamaño muestral

Como se ha referido previamente en el punto 6 del apartado de material y métodos, para la determinación del tamaño muestral se tomó como objetivo principal la comparación entre ambas técnicas, en cuanto a la validez final del procedimiento atendiendo a su clasificación en categorías ordinales de éxito (consultar punto 3.7. del mismo apartado de material y métodos para la definición y explicación de dichas categorías). Dado que se trata de una variable ordinal, se tomó como asunción de partida un OR mínimo de diferencia entre ambas técnicas de 2. En base a datos previos, se asumió como probabilidades marginales para cada una de las categorías ordinales una distribución del 70% de éxitos totales completos, y un 6% para el resto de categorías. Adicionalmente, se tuvo en consideración el diseño desequilibrado del estudio, de aproximadamente un total del 30% de procedimientos de PAAF y un 70% de procedimientos de BAG del global de muestras analizadas.

En base a estas asunciones y consideraciones, se utilizó el método propuesto en Whitehead J (1993) (105), implementado en el paquete de R Hmisc (versión 4.5-0) (106), para determinar que el tamaño muestral requerido para alcanzar una potencia del 90% sería de 474.

2. Análisis descriptivo

A continuación, se presentan mediante varias tablas los datos obtenidos en el análisis descriptivo de nuestra investigación, reflejando los valores resumen de cada variable según la técnica de extracción de muestra empleada (BAG o PAAF). Los datos se han resumido mediante media (desviación típica) y mediana (1º y 3º cuartil) en el caso de variables numéricas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. Los valores ausentes en cada una de las variables han sido ignorados para el cálculo de los estadísticos descriptivos, lo que puede suponer que la suma de las frecuencias absolutas de cada uno de los posibles valores de una determinada variable categórica no sume hasta el total de casos de la muestra.

Este análisis descriptivo se expone desglosado en 6 tablas diferentes, en función de la categoría a la que pertenezcan las variables mostradas:

- 1) Variables socio-demográficas y clínicas de los pacientes
- 2) Variables relacionadas con las características de las lesiones biopsiadas
- 3) Variables relacionadas con los procedimientos realizados
- 4) Variables relacionadas con los resultados obtenidos mediante los procedimientos realizados
- 5) Variables relacionadas con las complicaciones acontecidas
- 6) Variables relacionadas con el resultado definitivo y variables de concordancia atendiendo a los métodos considerados como “patrón oro”.

Inicialmente se incluyeron 484 casos en la muestra poblacional del estudio, de los cuales 352 fueron procedimientos realizados mediante técnica BAG y 132 mediante técnica PAAF. Hubo **10 casos perdidos**, 6 de ellos por ser éxitos durante la investigación y 4 casos por pérdida en su seguimiento. De este modo, finalmente la muestra definitiva constó de **un total de 474 casos, 346 ejecutados mediante BAG y 128 mediante PAAF**.

Tabla 2: Datos descriptores de las variables socio-demográficas y clínicas de los pacientes

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Edad	67.28 (12.07)	67.38 (11.68)
	69 (59.25, 77)	68 (58.75, 77)
Sexo		
hombre	238 (68.79%)	95 (74.22%)
mujer	108 (31.21%)	33 (25.78%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Tabaco		
no	66 (19.08%)	24 (18.75%)
si	280 (80.92%)	104 (81.25%)
Enfisema		
no	222 (64.16%)	77 (60.16%)
si	124 (35.84%)	51 (39.84%)
Hipertensión pulmonar		
no	338 (97.69%)	125 (97.66%)
si	8 (2.31%)	3 (2.34%)
Cirugía previa		
no	320 (92.49%)	121 (94.53%)
si	26 (7.51%)	7 (5.47%)

Destacar que la amplia mayoría de los pacientes sometidos a procedimientos de BAG y de PAAF en nuestro estudio eran varones (69% y 74% respectivamente), con una edad media en ambos casos de 67.3 años, mayoritariamente fumadores (81% de los casos), y bastantes de ellos con enfisema (36% y 40% respectivamente).

En cuanto a las variables que dependen intrínsecamente de las lesiones que fueron biopsiadas, los datos resultantes de los descriptores, son los mostrados a continuación.

Tabla 3: Datos descriptores de las variables dependientes de las lesiones biopsiadas

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Tamaño	42 (27.89)	37.22 (21.69)
	34 (20, 55.75)	32 (21, 51.25)
Distancia a pleura (en mm)	16.71 (19)	21.16 (20.24)
	12.5 (0, 27)	17.5 (0, 36.25)
Distancia a piel (en mm)	56.66 (23.4)	60.46 (24.99)
	54 (39, 71)	60 (40, 76.25)
Localización intra / extrapulmonar		
extrapulmonar	32 (9.25%)	7 (5.47%)
intrapulmonar	314 (90.75%)	121 (94.53%)
Localización específica		
LID	65 (18.79%)	13 (10.16%)
LII	34 (9.83%)	20 (15.62%)
LINGULA	8 (2.31%)	0 (0%)
LM	14 (4.05%)	5 (3.91%)
LSD	106 (30.64%)	54 (42.19%)
LSI	87 (25.14%)	29 (22.66%)
Mediastino Anterior	23 (6.65%)	5 (3.91%)
Mediastino Medio	1 (0.29%)	0 (0%)
Mediastino Posterior	0 (0%)	0 (0%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Pleura	4 (1.16%)	1 (0.78%)
Pared Torácica	4 (1.16%)	1 (0.78%)
Central vs periférica		
periférica	277 (80.06%)	90 (70.31%)
central	69 (19.94%)	38 (29.69%)
Aspecto nódulo		
GGO	2 (0.58%)	0 (0%)
Subsólido	18 (5.2%)	3 (2.34%)
Sólido	326 (94.22%)	125 (97.66%)
Cola pleural		
no	219 (63.29%)	88 (68.75%)
si	127 (36.71%)	40 (31.25%)
Cavitación		
si	45 (13.01%)	16 (12.5%)
no	287 (82.95%)	111 (86.72%)
pseudocavitación	14 (4.05%)	1 (0.78%)

Entre los valores de estos descriptores destacar que la mayor parte de las lesiones analizadas fueron nódulos y masas de localización intrapulmonar (90,7% y 94,5% respectivamente en exploraciones de BAG y PAAF), con un predominio en cuanto a su localización intrapulmonar en el LSD (30,6% y 42,2%) y en mediastino anterior en los casos de lesiones extrapulmonares (6,6% y 3,9% del global), con una similar representación de lesiones en pleura y pared torácica con ambos procedimientos (aproximadamente del 1% del total en

ambos casos). Presentaban un tamaño similar en ambos procedimientos (mediana de 34 mm y 32 mm respectivamente), con similar distancia a la piel (media de 56,7 mm y 60,5 mm). Los NP cavitados supusieron un 13% de las lesiones biopsiadas con la técnica BAG y un 12,5% con la técnica PAAF.

Aunque en ambas técnicas la naturaleza de las lesiones fue mayoritariamente sólida (y sin cavitación), destacar la mayor proporción de nódulos subsólidos y con densidad pura en vidrio deslustrado en los casos de BAG (5,2% y 0,6% respectivamente) frente a los estudios practicados con PAAF (2,3% y 0%).

La tabla siguiente muestra los resultados de las variables asociadas directamente con la técnica de ejecución de los procedimientos realizados.

Tabla 4: Datos descriptores de las variables dependientes de los procedimientos realizados

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Ángulo pleura-aguja (en grados)	62.55 (16.37)	66.87 (15.41)
	63 (52, 75)	70 (55, 79)
Número de punciones pleura	1.17 (0.6)	1.62 (0.79)
	1 (1, 1)	1 (1, 2)
Número de cilindros obtenidos	2.29 (0.72)	1.62 (0.78)
	2 (2, 3)	1 (1, 2)
Posición del paciente		
lateral	18 (5.20%)	5 (3.91%)
prono	175 (50.58%)	69 (53.91%)
supino	153 (44.22%)	54 (42.19%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Acceso a la lesión		
anterior	123 (35.55%)	39 (30.47%)
antero-lateral	23 (6.65%)	10 (7.81%)
lateral	26 (7.51%)	13 (10.16%)
posterior	167 (48.27%)	65 (50.78%)
postero-lateral	7 (2.02%)	1 (0.78%)
Espacios aéreos interpuestos		
no	319 (92.2%)	118 (92.19%)
si	27 (7.8%)	10 (7.81%)
Pase de cisuras		
no	338 (97.69%)	124 (96.88%)
si	8 (2.31%)	4 (3.12%)
Calibre aguja		
16 gauge	1 (0.29%)	0 (0%)
18 gauge	278 (80.35%)	0 (0%)
20 gauge	67 (19.36%)	0 (0%)
22 gauge	0 (0%)	128 (100%)
Fluoroscopia-TC		
no	138 (39.88%)	110 (85.94%)
si	208 (60.12%)	18 (14.06%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Ecografía		
no	337 (97.4%)	125 (97.66%)
si	9 (2.6%)	3 (2.34%)

Estos resultados muestran que el número de cilindros obtenidos (muestras) por los procedimientos de BAG fue mayor que en las exploraciones de PAAF (2,3 versus 1,6), ofreciendo mayor cantidad de material para su estudio. Esto se consiguió a pesar de que el número de punciones sobre la superficie pleural fue menor en los casos de BAG (1,2) frente a los casos realizados por PAAF (1,6), debido a la técnica coaxial empleada en los exámenes de BAG que permite introducir la aguja de biopsia cuantas veces se desee a través de la aguja introductora una vez ésta ha superado la pleura, sin necesidad de volver a atravesarla. Destacar también el mayor uso de la fluoroscopia TC como guía para desarrollar las técnicas de BAG frente a las de PAAF (60% versus 14% respectivamente). Esto es así, por la preferencia en el uso de la fluoroscopia TC una vez fue adquirido el equipo de TC que incorporaba dicha posibilidad, lo cual coincidió en el tiempo con una tendencia progresiva al uso de la BAG frente a la PAAF.

Por su parte, no existieron diferencias significativas entre ambos procedimientos de obtención de muestras y diferentes variables como la posición del paciente, el acceso anatómico a la lesión, el ángulo pleura – aguja de acceso empleado, el número de pases a través de las cisuras pleurales, y los casos con espacios aéreos quísticos pulmonares (enfisema, bullas) interpuestos en la trayectoria de la aguja. Tampoco en el uso de la ecografía como método de guía escogido (aproximadamente del 2,5% en ambos casos).

Los procedimientos de BAG emplearon mayoritariamente agujas de biopsia del calibre 18G (80,3%) y en un número considerablemente menor de 20G (19,4%). Sólo un procedimiento guiado por ecografía utilizó una aguja de 16G. Todos los procedimientos con técnica PAAF fueron realizados con aguja de 22G.

A continuación, se exponen los datos de las variables dependientes de los resultados obtenidos con los procedimientos ejecutados de BAG y PAAF.

Tabla 5: Datos descriptores de las variables relacionadas con los resultados obtenidos mediante los procedimientos realizados (en página siguiente)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Validez de la muestra (muestra evaluable)		
No	23 (6.65%)	12 (9.38%)
Sí	323 (93.35%)	116 (90.62%)
Resultado benigno / maligno del procedimiento		
Benigno	64 (18.5%)	27 (21.09%)
Maligno	259 (74.86%)	89 (69.53%)
Muestra inadecuada	19 (5.49%)	12 (9.38%)
Muestra no obtenida	4 (1.16%)	0 (0%)
Test moleculares		
	<u><i>Nº Total / % del total</i></u>	<u><i>Nº Total / % del total</i></u>
Realizados	<u><i>/ % de los realizados</i></u>	<u><i>/ % de los realizados</i></u>
BAG: 122 (35.3%)	Sí evaluables No evaluables	117 (33.8%) (95.9%)
PAAF: 13 (10.2%)		9 (7.03%) (69.2%)
		5 (1.45%) (4.1%)
		4 (3.12%) (30.8%)
No realizados		224 (64.74%)
		115 (89.84%)

Variable		Técnica BAG	Técnica PAAF
		(N=346)	(N=128)
		<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
		<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
EGFR		<u><i>Nº Total / % del total</i></u>	<u><i>Nº Total / % del total</i></u>
		<u><i>/ % de los realizados</i></u>	<u><i>/ % de los realizados</i></u>
Realizados			
BAG: 120 (34.7%)	<ul style="list-style-type: none"> Negativo Positivo No evaluable 	98 (28.32%) (81,7%)	7 (5.47%) (53.8%)
PAAF: 13 (10.2%)		16 (4.62%) (13.3%)	2 (1.56%) (15.4%)
		6 (1.73%) (5%)	4 (3.12%) (30.8%)
No realizados		226 (65.32%)	115 (89.84%)
ALK			
Realizados			
BAG: 116 (33.5%)	<ul style="list-style-type: none"> Negativo Positivo No evaluable 	108 (31.2%) (93.1%)	6 (4.69%) (60%)
PAAF: 10 (7.8%)		1 (0.29%) (0.9%)	0 (0%) (0%)
		7 (2.02%) (6.0%)	4 (3.12%) (40%)
No realizados		230 (66.47%)	118 (92.19%)
ROS-1			
Realizados			
BAG: 36 (10.4%)	<ul style="list-style-type: none"> Negativo Positivo No evaluable 	35 (10.12%) (97.2%)	0 (0%) (0%)
PAAF: 4 (3.1%)		0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)
		1 (0.29%) (2.8%)	4 (3.12%) (100%)
No realizados		310 (89.6%)	124 (96.88%)
PD-L1			
Realizados			
BAG: 34 (9.8%)	<ul style="list-style-type: none"> Negativo Positivo No evaluable 	22 (6.38%) (64.7%)	0 (0%) (0%)
PAAF: 4 (3.1%)		10 (2.9%) (29.4%)	0 (0%) (0%)
		2 (0.58%) (5.9%)	4 (3.12%) (100%)
No realizados		311 (90.14%)	124 (96.88%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>

Otros estudios moleculares

BRAF +	1 (100%)	0 (0%)
Herceptest +	1 (100%)	0 (0%)

Diagnóstico AP de los procedimientos

(Lesiones Intrapulmonares)

Adenocarcinoma	120 (38.22%)	33 (27.27%)
Carcinoma Epidermoide	52 (16.56%)	23 (19.01%)
Carcinoma Microcítico	13 (4.14%)	6 (4.96%)
Otras neoplasias pulmonares primarias	17 (5.41%)	17 (14.05%)
Linfoma	6 (1.91%)	0 (0%)
Metástasis	25 (7.96%)	3 (2.48%)
Procesos benignos específicos	21 (6.69%)	5 (4.13%)
Otros diagnósticos	1 (0.32%)	1 (0.83%)
Negativo para células malignas	40 (12.74%)	22 (18.18%)
Muestra inadecuada	19 (6.05%)	11 (9.09%)

Diagnóstico AP de los procedimientos

(Lesiones Extrapulmonares)

Neoplasia tímica	8 (25.0%)	2 (28.57%)
Linfoma	7 (21.88%)	0 (0%)

<i>Variable</i>	<i>Técnica BAG</i>	<i>Técnica PAAF</i>
	<i>(N=346)</i>	<i>(N=128)</i>
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Metástasis ganglionar	1 (3.12%)	2 (28.57%)
Neoplasia pleural primaria	2 (6.25%)	0 (0%)
Metástasis pleural	4 (12.5%)	1 (14.29%)
Proceso benigno específico	2 (6.25%)	0 (0%)
Metástasis costal	4 (12.5%)	0 (0%)
Otros diagnósticos	0 (0%)	1 (14.29%)
Muestra inadecuada	4 (12.5%)	1 (14.29%)

En las figuras siguientes, se representan gráficamente los resultados anatómo-patológicos obtenidos mediante los procedimientos practicados según la técnica de extracción de muestra empleada (BAG / PAAF) agrupados por categorías. Los resultados se exponen en función de la localización de las lesiones biopsiadas, según fuesen lesiones de localización intra o extrapulmonar (de mediastino, pleura o pared torácica). Destacar que **los adenocarcinomas representaron el diagnóstico más frecuente en los casos de lesiones intrapulmonares**, tanto con la técnica BAG como con la técnica PAAF (38% y 27% de los casos respectivamente), seguidos en ambos casos de los carcinomas epidermoides (17% y 19% respectivamente). Por su parte, **las neoplasias tímicas constituyeron las lesiones más frecuentes en el grupo de lesiones extrapulmonares** con ambas técnicas (25% del total de lesiones extrapulmonares con técnica BAG y 29% con técnica PAAF). Cabe señalar que **con la técnica PAAF no se obtuvo ningún diagnóstico de lesiones linfoproliferativas (linfomas)** en los grupos de lesiones de asiento intra ni extrapulmonar, mientras que los procedimientos por técnica BAG depararon un diagnóstico de linfoma en el 22% de las lesiones extrapulmonares y en el 2% de las lesiones intrapulmonares.

Los resultados acerca de la validez de las muestras obtenidas y en cuanto a la benignidad / malignidad de los resultados de los procedimientos, se discutirán posteriormente en el análisis de los resultados de inferencia. Asimismo, los datos relativos a los test moleculares practicados, se analizaran a posteriori en el apartado específico destinado a ello.

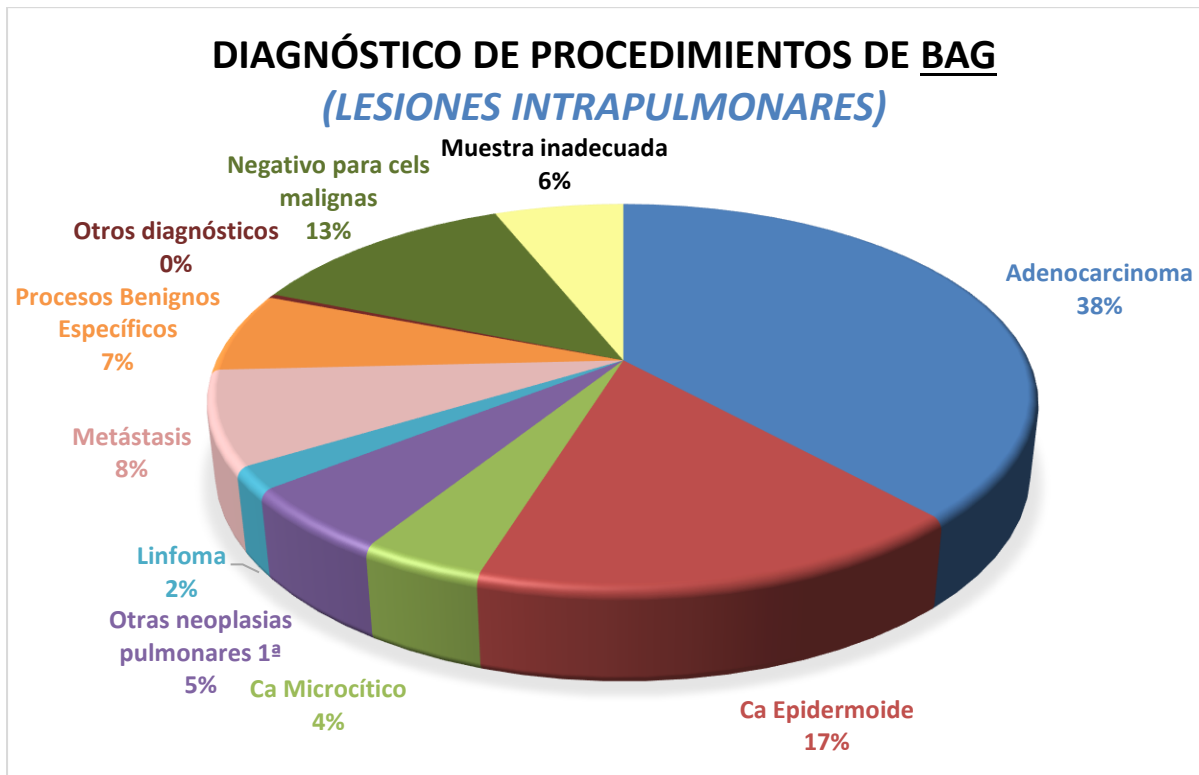


Figura 40: Resultados anatómicos de los procedimientos de BAG ejecutados sobre lesiones intrapulmonares.

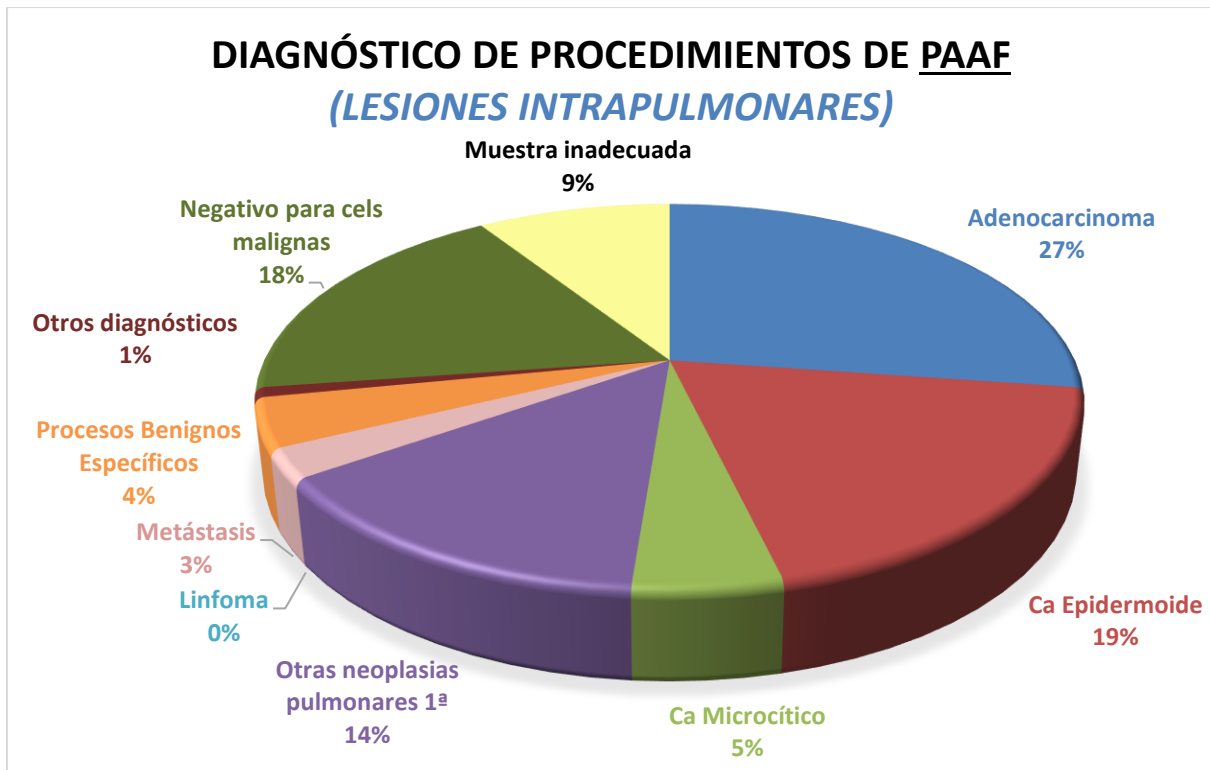


Figura 41: Resultados AP de los procedimientos de PAAF sobre lesiones intrapulmonares.

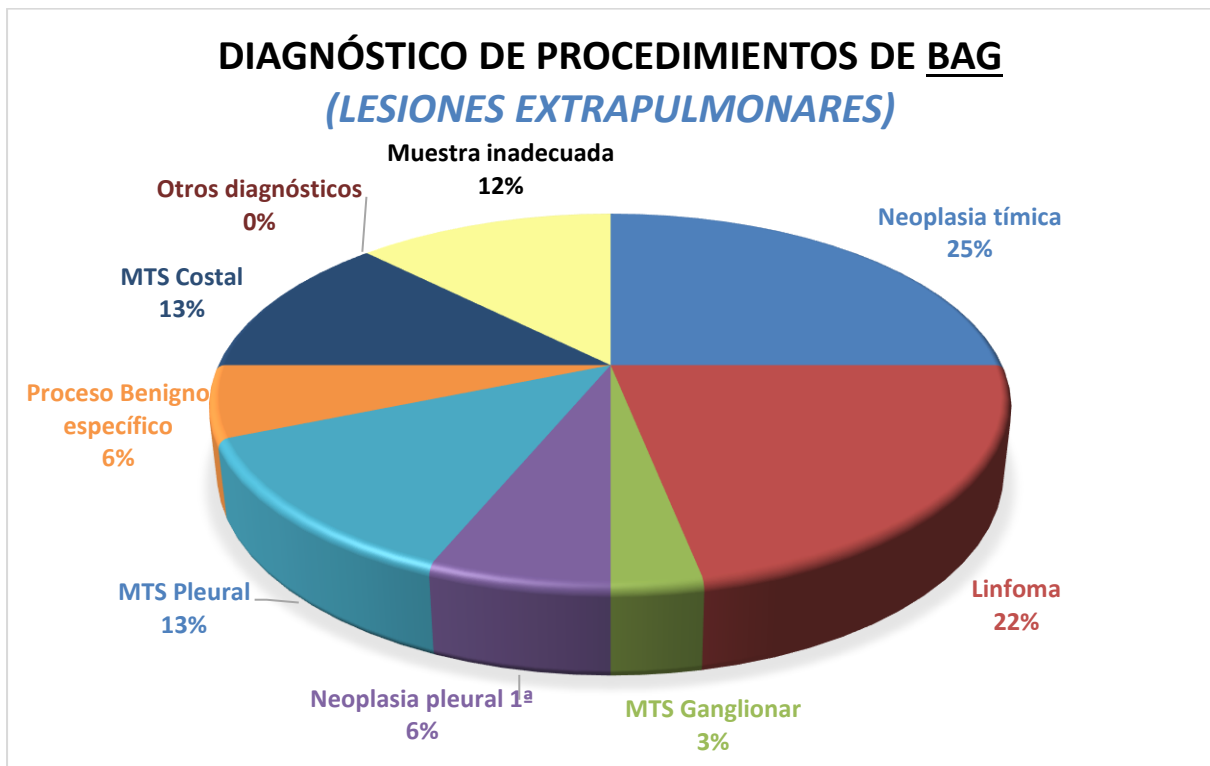


Figura 42: Resultados anatómo-patológicos de los procedimientos de BAG practicados sobre lesiones extrapulmonares.

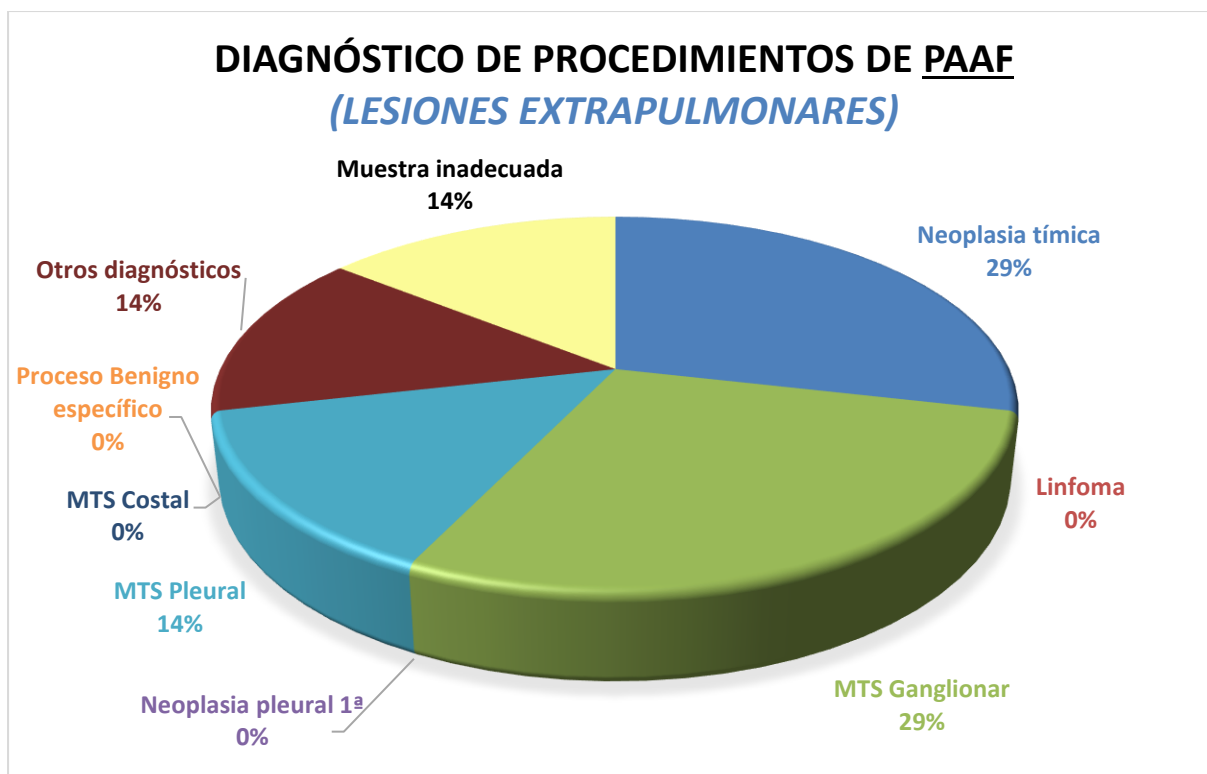


Figura 43: Resultados AP de los procedimientos de PAAF sobre lesiones extrapulmonares.

La tabla siguiente recoge los resultados relativos a las complicaciones que aparecieron en relación con la ejecución de las técnicas transtorácicas de obtención de muestras.

Tabla 6: Datos descriptores de las variables relacionadas con las complicaciones acontecidas

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Existencia de complicaciones		
Sin complicaciones	232 (67.05%)	78 (60.93%)
Complicaciones menores	76 (21.96%)	27 (21.09%)
Complicaciones mayores	38 (10.98%)	23 (17.97%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Hemotórax		
no	344 (99.42%)	128 (100%)
si	2 (0.58%)	0 (0%)
Hemoptisis		
no	305 (88.15%)	126 (98.44%)
si	41 (11.85%)	2 (1.56%)
Hemorragia		
no	271 (78.32%)	122 (95.31%)
si	75 (21.68%)	6 (4.69%)
Neumotórax		
no	263 (76.01%)	79 (61.72%)
si	83 (23.99%)	49 (38.28%)
Drenaje pleural		
no	312 (90.17%)	105 (82.03%)
si	34 (9.83%)	23 (17.97%)
Embolismo aéreo		
no	346 (100%)	128 (100%)
si	0 (0%)	0 (0%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Siembra tumoral		
no	346 (100%)	128 (100%)
si	0 (0%)	0 (0%)
Muerte		
no	346 (100%)	128 (100%)
si	0 (0%)	0 (0%)

Las figuras expuestas a continuación, representan visualmente las complicaciones ocurridas con los procedimientos de extracción de muestra realizados en nuestro estudio, sobre el global de las lesiones analizadas (lesiones de localización intra y extrapulmonar), separadas según la técnica ejecutada en cada caso (BAG versus PAAF) para facilitar la comparativa.

Como se puede observar en ellas, los procedimientos de BAG tuvieron una menor proporción de complicaciones totales y de complicaciones mayores que los procedimientos de PAAF. En cuanto a la aparición de complicaciones menores, prácticamente no hubo diferencias entre ambas técnicas. Se entendió por complicaciones mayores aquellas que condicionaron un cambio en la conducta esperada, y/o que conllevaron un ingreso hospitalario de mayor duración del previsto, es decir, los neumotórax que requirieron de colocación de un catéter de drenaje, los hemotórax, las hemoptisis que precisaron de una terapia específica o de una hospitalización prolongada, los embolismos aéreos, la siembra tumoral y la muerte. Las complicaciones menores hacen referencia a los neumotórax que no necesitaron de drenaje y las hemoptisis transitorias autolimitadas sin requerimientos de actuación médica.

Más adelante, en un apartado específico (punto 5 del apartado de resultados), se detallará sobre la comparativa en las complicaciones acontecidas con ambas técnicas. En el mismo apartado se expondrán los resultados obtenidos mediante un análisis de regresión logística para la identificación de las variables relacionadas con la aparición de las mismas en el grupo específico de lesiones intrapulmonares.

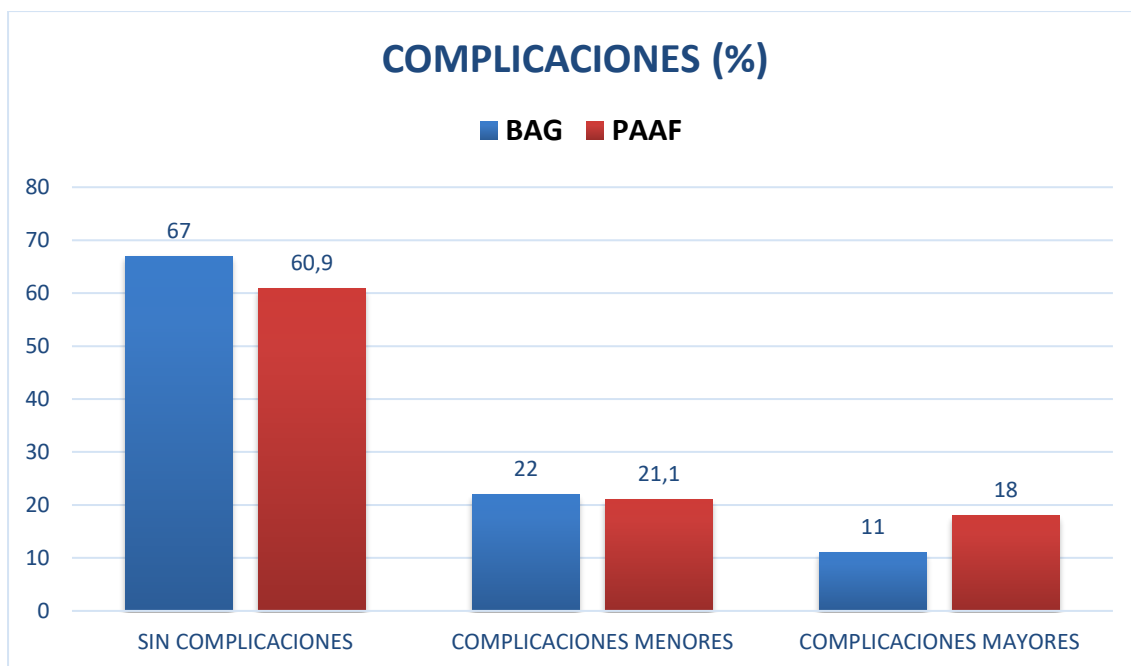


Figura 44: Complicaciones ocurridas con los procedimientos de toma de muestras realizados (BAG versus PAAF), agrupadas en complicaciones mayores y menores. Incluye todos los procedimientos realizados, independientemente del origen de las lesiones analizadas (lesiones intra y extrapulmonares).

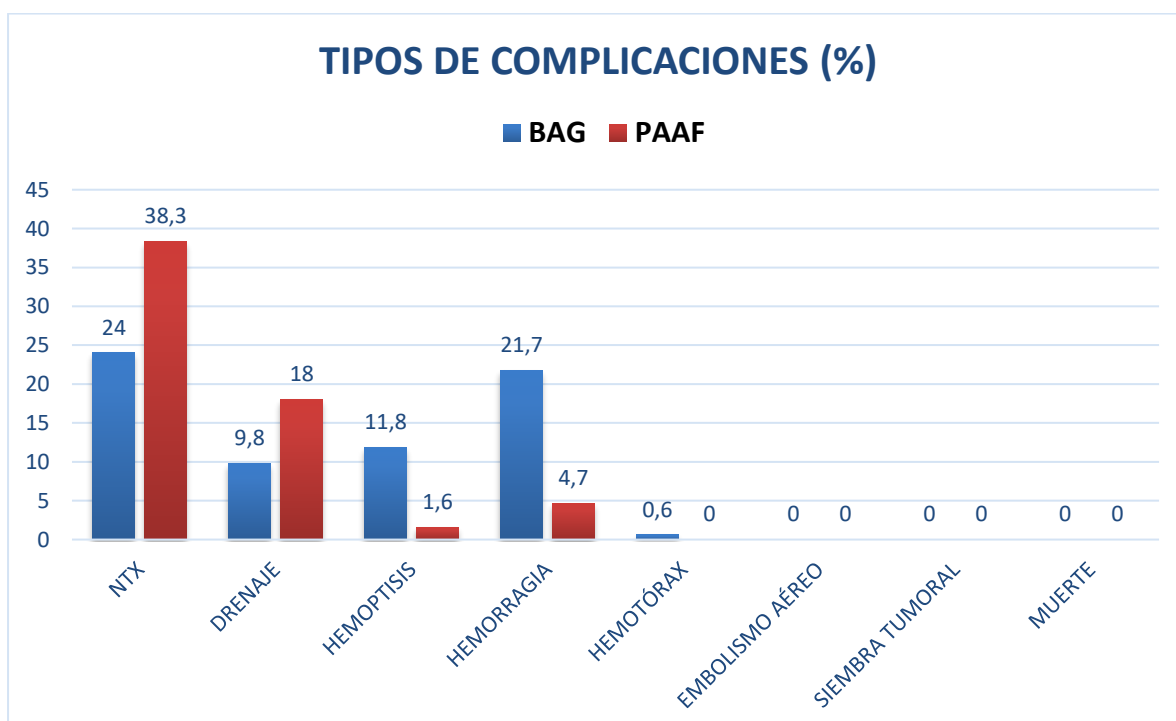


Figura 45: Tipos de complicaciones acontecidas con la ejecución de las exploraciones de BAG y PAAF practicadas. Incluye todos los procedimientos realizados, independientemente del origen de las lesiones analizadas (lesiones intra y extrapulmonares).

Se expone a continuación, la tabla que recoge los datos referentes a los resultados definitivos obtenidos a partir de los métodos considerados como “patrones oro” (“gold standard”) en el estudio. A partir de ellos, se obtienen así mismo, los datos de validez y concordancia de los procedimientos de BAG y PAAF realizados en nuestra investigación, que quedan reflejados.

Tabla 7: Datos descriptores de las variables relacionadas con los resultados definitivos y de las variables de concordancia atendiendo al “patrón oro” considerado

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
<u>Gold Standard (Patrón Oro) considerado</u>		
Cirugía	83 (23.99%)	41 (32.03%)
Broncoscopia	8 (2.31%)	2 (1.56%)
Histología de neoplasia ya conocida	50 (14.45%)	3 (2.34%)
EBUS	3 (0.87%)	1 (0.78%)
Mediastinoscopia / mediastinotomía	3 (0.87%)	1 (0.78%)
Microbiología	5 (1.45%)	0 (0%)
Curso clínico benigno	29 (8.38%)	10 (7.81%)
Curso clínico maligno	150 (43.35%)	51 (39.84%)
BAG posterior	12 (3.47%)	10 (7.81%)
PAAF posterior	2 (0.58%)	2 (1.56%)
BAG o PAAF simultánea	1 (0.29%)	7 (5.47%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
Realización de PAAF y BAG sobre la misma lesión (sincrónica o metacrónica)		
no	306 (88.44%)	89 (69.53%)
si	40 (11.56%)	39 (30.47%)
Realización de PAAF y BAG sincrónicas		
no	327 (94.51%)	109 (85.16%)
si	19 (5.49%)	19 (14.84%)
Concordancia entre PAAF y BAG sobre misma lesión (si las hubo)		
no	14 (35%)	14 (35.9%)
si	26 (65%)	25 (64.1%)
Cirugía posterior		
no	263 (76.01%)	87 (67.97%)
si	83 (23.99%)	41 (32.03%)
Concordancia con cirugía (cuando hubo)		
no	25 (30.12%)	17 (41.46%)
si	58 (69.88%)	24 (58.54%)
Concordancia subtipo anatomopatológico		
no	21 (6.07%)	15 (11.72%)
si	297 (85.84%)	86 (67.19%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>
parcial	5 (1.45%)	15 (11.72%)
no evaluable	23 (6.65%)	12 (9.38%)
Resultado benigno / maligno definitivo		
Benigno	46 (13.29%)	18 (14.06%)
Maligno	300 (86.71%)	110 (85.94%)
Validez de la muestra para su estudio		
(“Enfoque diagnóstico 1”)		
Sí	323 (93.35%)	116 (90.62%)
No	23 (6.65%)	12 (9.38%)
Validez en el diagnóstico de benignidad /		
malignidad (“Enfoque diagnóstico 2”)		
Sí	303 (87.57%)	104 (81.25%)
No	20 (5.78%)	12 (9.38%)
No evaluable	23 (6.65%)	12 (9.38%)
Validez del procedimiento para el		
diagnóstico definitivo y manejo		
terapéutico (“Enfoque diagnóstico 3”)		
Sí	298 (86.13%)	92 (71.88%)
No	48 (13.87%)	36 (28.12%)

Variable	Técnica BAG	Técnica PAAF
	(N=346)	(N=128)
	<i>Mean (SD) / n (%)</i>	<i>Mean (SD) / n (%)</i>
	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>	<i>Median (1st, 3rd Q.)</i>

Clasificación en categoría ordinal de éxito / fracaso del procedimiento (“Enfoque diagnóstico 4”)

Éxito Total (Completo)	292 (84.39%)	76 (59.38%)
Éxito Total (“Matizado”)	5 (1.45%)	13 (10.16%)
Éxito Parcial (Sin repetición del proced)	1 (0.29%)	3 (2.34%)
Éxito Parcial (Con repetición del proced)	5 (1.45%)	12 (9.38%)
Fracaso de muestra (Insuficiente/inadecuada o no obtenida)	23 (6.65%)	12 (9.38%)
Fracaso de Resultado (Falso negativo)	20 (5.78%)	12 (9.38%)
Fracaso de Resultado (Falso positivo)	0 (0%)	0 (0%)

Motivo del éxito total (“matizado”) o del éxito parcial	<u><i>Nº total (% del total) (% del grupo)</i></u>	<u><i>Nº total (% del total) (% del grupo)</i></u>
Por resultado sin AP específica	4 (1.15%) (36.36%)	6 (4.68%) (21.43%)
Por resultado con AP no suficientemente especificada	2 (0.57%) (18.18%)	16 (12.5%) (57.14%)
Por falta de test moleculares (solicitados)	4 (1.15%) (36.36%)	3 (2.34%) (10.71%)
Por diferente AP (sin cambio en manejo)	1 (0.28%) (9.09%)	3 (2.34%) (10.71%)

Seguidamente se muestra un gráfico ilustrativo de los métodos de referencia considerados en nuestra investigación como “patrón oro” (“gold standard”) para establecer la validación y concordancia de los resultados de nuestros procedimientos de BAG y PAAF.

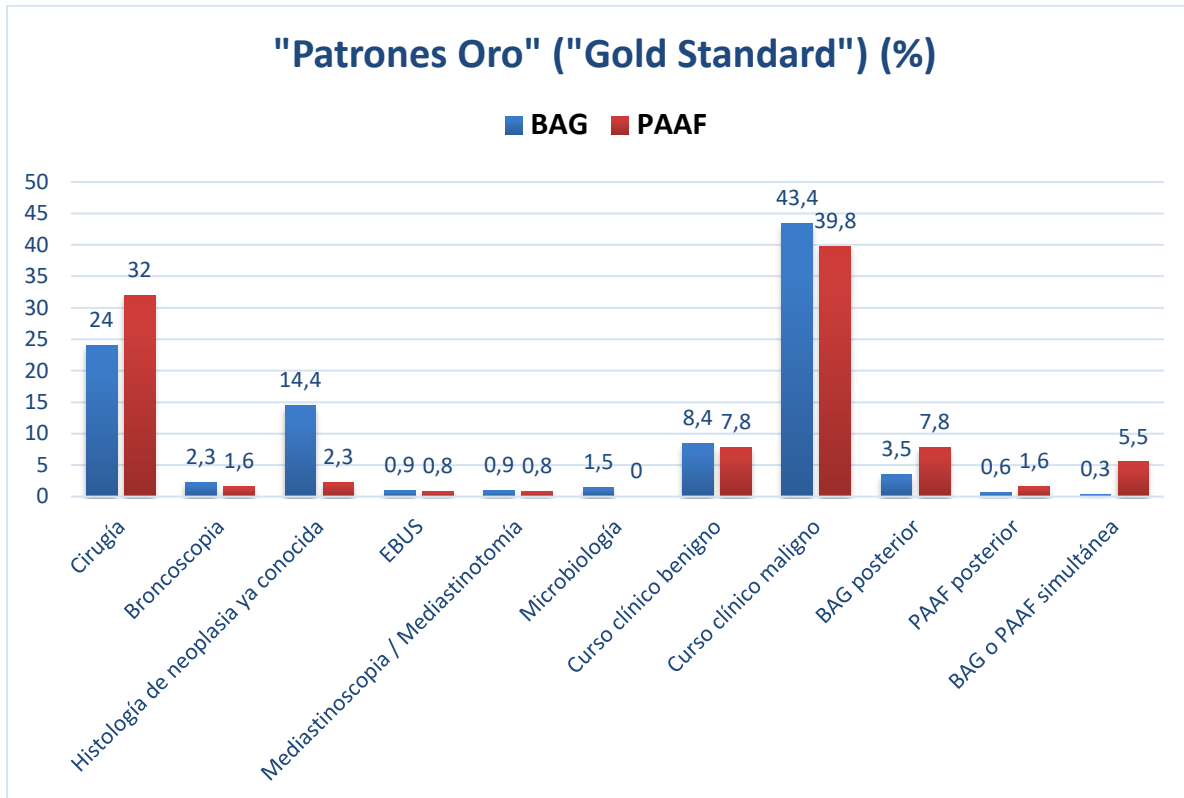


Figura 46: Métodos de referencia empleados como “patrones oro” para la validación y establecimiento de concordancia de los resultados de los procedimientos de BAG y PAAF realizados en nuestro estudio.

En el apartado siguiente referente a los resultados de inferencia, se detallan y comparan específicamente los resultados alcanzados por los procedimientos de BAG y PAAF en nuestro estudio, en lo que respecta a su capacidad diagnóstica (resultados mostrados en la tabla anterior de forma sintética (tabla 7)).

3. Resultados de inferencia

En el análisis de inferencia estadística practicado se ha estudiado y comparado la validez de los procedimientos ejecutados mediante técnica de BAG y de PAAF en cuanto a su capacidad diagnóstica, tomando como referencia los métodos diagnósticos considerados como “patrón oro” descritos en el apartado de material y métodos. A este respecto, [se han valorado 4 enfoques diagnósticos diferentes](#), que podríamos etiquetar de “menos a más ambiciosos” por la exigencia de los objetivos perseguidos por cada uno de ellos, y que a continuación se exponen:

- 1) **Evaluación de la capacidad de obtención de muestras válidas: muestras aptas para emitir un diagnóstico anatómico-patológico.**
- 2) **Evaluación de la capacidad de diferenciación de lesiones benignas y malignas: correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas.**
- 3) **Evaluación de la capacidad para establecer un diagnóstico definitivo y un consiguiente manejo terapéutico apropiado.**
- 4) **Evaluación de la capacidad diagnóstica de los procedimientos ejecutados atendiendo a la clasificación de sus resultados en una escala ordinal de gradación de éxito / fracaso diagnóstico alcanzado.**

En nuestra investigación estos análisis de inferencia para los procedimientos de BAG y PAAF, se han desarrollado para dos muestras diferentes:

A) Para el **conjunto global de todas las lesiones** estudiadas, de localización intra y extrapulmonar, y con todos los abordajes posibles (guía mediante TC, fluoroscopia TC, o ecografía). La muestra de este grupo consta de 346 procedimientos de BAG y 128 procedimientos de PAAF.

B) Para el **grupo específico de lesiones de localización exclusivamente intrapulmonar**, guiadas por TC o por fluoroscopia TC (es decir, excluyendo los casos dirigidos por ecografía). Este grupo específico consta de 307 casos de BAG y 120 casos de PAAF.

3.1. Evaluación de la capacidad para la obtención de muestras válidas (“Enfoque diagnóstico 1”)

A) Grupo Global (lesiones intra y extrapulmonares):

Como análisis más simplista, se ha valorado la capacidad de ambos procedimientos para obtener muestras técnicamente válidas que permitan emitir un diagnóstico anatómo-patológico. Para ello, en primer lugar, se ha realizado una tabla de contingencia de los resultados obtenidos con este enfoque diagnóstico. En la tabla se presentan las frecuencias tanto absolutas como relativas (entre paréntesis). Las frecuencias relativas se han estimado en base a los totales por tipo de técnica (por columnas).

Tabla de obtención de muestras válidas (evaluables y suficientes):

	PAAF	BAG
Éxito	116 (90.6%)	323 (93.4%)
Fracaso	12 (9.4%)	23 (6.6%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.42$; IC 95% para éxito: PAAF [83.9, 94.8], BAG [90.1%, 95.6%]

El análisis mediante regresión logística produce los siguientes resultados:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	2.269	0.303	-	5.569	18.48	<0.001
Técnica BAG	0.373	0.372	1.453	0.68	2.963	0.316

Como se puede observar, los procedimientos de BAG obtienen una mayor proporción de muestras válidas y suficientes para emitir un resultado anatómo-patológico frente a los ejecutados por PAAF (93,4% versus 90,6% respectivamente), si bien no existen suficientes evidencias estadísticas como para afirmar que existan diferencias entre ambas técnicas. El OR para BAG es 1.45, con un intervalo de confianza al 95% [0.68, 2.96].

B) Grupo Específico (lesiones intrapulmonares, sin ecografía):

Respecto a las diferencias en cuanto al número de resultados evaluables mediante ambas técnicas, al igual que en el análisis del grupo global de todas las muestras, los datos alcanzados han sido mejores para los procedimientos realizados por BAG (93,8% de resultados válidos y evaluables) frente a los realizados por PAAF (90,8%), si bien no se han encontrado evidencias estadísticamente significativas que permitan concluir que la proporción de evaluables es diferente entre ambas técnicas. Los datos obtenidos en este grupo específico de lesiones intrapulmonares son los siguientes:

Tabla de obtención de muestras válidas (evaluables y suficientes):

	PAAF	BAG
Éxito	109 (90.8%)	288 (93.8%)
Fracaso	11 (9.2%)	19 (6.2%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.76$; IC 95% para éxito: PAAF [83.8, 95.1], BAG [90.3%, 96.1%]

El respectivo modelo de regresión logística en este grupo depara los siguientes resultados:

Variabes	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	2.293	0.316	-	5.586	19.54	<0.001
Técnica BAG	0.425	0.395	1.53	0.684	3.27	0.282

En este caso el OR para BAG es 1.53, con un intervalo de confianza al 95% [0.68, 3.27].

3.2. Evaluación de la capacidad para la correcta diferenciación de lesiones benignas y malignas (“Enfoque diagnóstico 2”)

Para evaluar ambas técnicas según su capacidad de correcta diferenciación entre benignidad y malignidad de las lesiones, se han utilizado dos aproximaciones diagnósticas: La primera, más próxima a la conducta reportada en la bibliografía, consistente en la exclusión de los procedimientos con resultados no evaluables (“aproximación reduccionista”). La segunda

aproximación diagnóstica más conservadora y realista (“**aproximación holística**”), consistente en la consideración de los resultados no evaluables como fracasos diagnósticos. A continuación, se presentan los resultados de ambas aproximaciones tanto para el grupo global de todas las lesiones, como para el grupo específico de lesiones intrapulmonares.

A) Grupo Global (lesiones intra y extrapulmonares):

De la misma manera que en el caso de la evaluación de la obtención de muestras válidas, se han generado tablas de contingencia y se han ajustado modelos de regresión logística.

I. Tabla de concordancia benignidad /malignidad excluyendo los resultados no evaluables (“aproximación reduccionista”):

	PAAF	BAG
Éxito	104 (89.7%)	303 (93.8%)
Fracaso	12 (10.3%)	20 (6.2%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.2$; IC 95% para éxito: PAAF [82.3%, 94.3%], BAG [90.4%, 96.1%]

Los resultados conseguidos con la técnica BAG son mejores para la correcta diferenciación entre benignidad y malignidad de las lesiones, que con la técnica PAAF (93,8% versus 89,7% respectivamente).

Al aplicar el modelo de regresión logística excluyendo los resultados no evaluables:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	2.159	0.305	-	4.974	16.611	<0.001
Técnica BAG	0.559	0.382	1.748	0.805	3.653	0.144

En este caso, no se llegan a encontrar evidencias estadísticamente significativas que permitan concluir que la técnica BAG es superior a la PAAF para este objetivo, ya que, aunque el modelo estima que el OR para la técnica BAG respecto a la PAAF es de 1.75 (es decir, existe un aumento de la probabilidad de concordancia en BAG respecto a PAAF), el intervalo al 95% es demasiado amplio [0.81, 3.65] y no excluye la posibilidad de que ambas técnicas sean similares.

A partir de los datos obtenidos en las tablas de contingencia elaboradas para este objetivo de precisión diagnóstica (correcta diferenciación de benignidad / malignidad), se han alcanzado los siguientes parámetros estadísticos:

Tabla de capacidad diagnóstica para la técnica PAAF:

	Resultado definitivo +	Resultado definitivo -
Técnica +	82	0
Técnica -	12	15

Prevalencia aparente: 77%; 0.77 (0.68, 0.84)

Prevalencia verdadera: 87%; 0.87 (0.80, 0.93)

Sensibilidad (S): 88%; 0.88 (0.80, 0.94)

Especificidad (E): 100%; 1.00 (0.78, 1.00)

Valor predictivo positivo (VPP): 100%; 1.00 (0.96, 1.00)

Valor predictivo negativo (VPN): 56%; 0.56 (0.35, 0.75)

Razón o ratio de verosimilitud positiva (Likelihood Ratio (LR+)): Inf (NaN, Inf)

Razón o ratio de verosimilitud negativa (Likelihood Ratio (LR-)): 0.12 (0.07, 0.20)

Exactitud diagnóstica (Accuracy): 90%; 0.90 (0.82, 0.94)

Tabla de capacidad diagnóstica para la técnica BAG:

	Resultado definitivo +	Resultado definitivo -
Técnica +	259	0
Técnica -	20	44

Prevalencia aparente: 80%; 0.80 (0.75, 0.84)

Prevalencia verdadera: 86%; 0.86 (0.82, 0.90)

Sensibilidad (S): 93%; 0.93 (0.89, 0.96)

Especificidad (E): 100%; 1.00 (0.92, 1.00)

Valor predictivo positivo (VPP): 100%; 1.00 (0.99, 1.00)

Valor predictivo negativo (VPN): 69%; 0.69 (0.56, 0.80)

Razón o ratio de verosimilitud positiva (Likelihood Ratio (LR+)): Inf (NaN, Inf)

Razón o ratio de verosimilitud negativa (Likelihood Ratio (LR-)): 0.07 (0.05, 0.11)

Exactitud diagnóstica (Accuracy): 94%; 0.94 (0.90, 0.96)

**Nota:* la razón de verosimilitud (LR, del anglosajón Likelihood Ratio) resulta un parámetro estadístico de suma importancia en la determinación de la capacidad diagnóstica de los test diagnósticos. Refleja la capacidad de un test diagnóstico para cambiar una probabilidad pre-test a una nueva probabilidad post-test a tenor de sus resultados. De este modo, un LR negativo < de 0,1 y/o un LR positivo > de 10, indican un cambio relevante en la probabilidad pre-test, lo cual implícitamente determinará con alta certeza un cambio en la conducta clínica tras el resultado del test diagnóstico aplicado. Los valores del LR de un test diagnóstico son inherentes a éste, siendo independientes de la prevalencia de la enfermedad.

Estos datos corroboran la mayor capacidad diagnóstica en este enfoque de correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas con los procedimientos llevados a cabo mediante BAG, como se muestra en la tabla resumen comparativa adjunta.

	PAAF	BAG
SENSIBILIDAD	88%	93%
ESPECIFICIDAD	100%	100%
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	90%	94%
VPP	100%	100%
VPN	56%	69%
RAZÓN DE VEROSIMILITUD NEGATIVA (LR-)	0,12	0,07

Tabla 8: Parámetros estadísticos obtenidos con respecto a la capacidad diagnóstica de los procedimientos de PAAF y de BAG, para la correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas en el grupo global de todas las lesiones.

II. Tabla de concordancia benignidad / malignidad incluyendo los resultados no evaluables (“aproximación holística”):

En esta aproximación diagnóstica, que incluye a los resultados no evaluables (fracasos de muestra) como fracasos diagnósticos, para la evaluación de la capacidad diagnóstica de las

técnicas de PAAF y de BAG en cuanto a su correcta diferenciación de las lesiones benignas y malignas, los datos obtenidos según la correspondiente tabla de contingencia han sido:

	PAAF	BAG
Éxito	104 (81.2%)	303 (87.6%)
Fracaso	24 (18.8%)	43 (12.4%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.11$; IC 95% para éxito: PAAF [73.2%, 87.4%], BAG [83.5%, 90.8%]

Modelo de regresión logística con resultados no evaluables contabilizados como fracasos:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	1.466	0.226	4.333	2.832	6.909	<0.001
Técnica BAG	0.486	0.279	1.626	0.93	2.79	0.081

Al contar los resultados no evaluables como fracasos diagnósticos, obviamente disminuye el porcentaje de éxitos alcanzados en ambos tipos de técnicas. No obstante, se obtienen resultados similares en cuanto a la existencia de diferencias entre ambas técnicas, con mejores porcentajes de éxito para los procedimientos realizados con BAG. En concreto, el modelo de regresión logística obtiene un OR de 1.63 para BAG respecto de PAAF, con un intervalo de confianza al 95% [0.93, 2.79], no existiendo por ello diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.081$).

B) Grupo Específico (lesiones intrapulmonares, sin ecografía):

En este grupo específico de lesiones intrapulmonares, los datos arrojados por nuestro estudio han sido los siguientes:

1. Tabla de concordancia benignidad /malignidad excluyendo los resultados no evaluables (“aproximación reduccionista”):

Tabla de concordancia benigna / maligna para las técnicas de BAG y PAAF ejecutadas:

	PAAF	BAG
Éxito	97 (89.0%)	268 (93.1%)
Fracaso	12 (11.0%)	20 (6.9%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.26$; IC 95% para éxito: PAAF [81.2%, 93.9%], BAG [89.3%, 95.6%]

Modelo de regresión logística excluyendo los resultados no evaluables:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	2.09	0.306	-	4.627	15.521	<0.001
Técnica BAG	0.505	0.384	1.658	0.761	3.475	0.188

En este subgrupo de lesiones intrapulmonares, las conclusiones siguen siendo muy similares comparativamente al análisis del grupo global. Es decir, existen unos mejores resultados para la correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas con la técnica BAG (93,1% versus 89%), si bien no se alcanza una suficiente evidencia estadística para asumir dicha generalización. De esta manera, el OR de BAG respecto de PAAF es de 1.66, con un intervalo de confianza al 95% [0.76, 3.48] y una p de 0,188.

Los principales parámetros estadísticos de capacidad diagnóstica según este enfoque diagnóstico de correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas, de acuerdo a la técnica empleada, en el grupo de lesiones intrapulmonares deparan los siguientes resultados:

Tabla de capacidad diagnóstica para la técnica PAAF:

	Resultado definitivo +	Resultado definitivo -
Técnica +	82	0
Técnica -	12	15

Prevalencia aparente: 75%; 0.75 (0.66, 0.83)

Prevalencia verdadera: 86%; 0.86 (0.78, 0.92)

Sensibilidad (S): 87%; 0.87 (0.79, 0.93)

Especificidad (E): 100%; 1.00 (0.78, 1.00)

Valor predictivo positivo (VPP): 100%; 1.00 (0.96, 1.00)

Valor predictivo negativo (VPN): 56%; 0.56 (0.35, 0.75)

Razón o ratio de verosimilitud positiva (Likelihood Ratio (LR+)): Inf (NaN, Inf)

Razón o ratio de verosimilitud negativa (Likelihood Ratio (LR-)): 0.13 (0.08, 0.22)

Exactitud diagnóstica (Accuracy): 89%; 0.89 (0.81, 0.94)

Tabla de capacidad diagnóstica para la técnica BAG:

	Resultado definitivo +	Resultado definitivo -
Técnica +	227	0
Técnica -	20	41

Prevalencia aparente: 79%; 0.79 (0.74, 0.83)

Prevalencia verdadera: 86%; 0.86 (0.81, 0.90)

Sensibilidad (S): 92%; 0.92 (0.88, 0.95)

Especificidad (E): 100%; 1.00 (0.91, 1.00)

Valor predictivo positivo (VPP): 100%; 1.00 (0.98, 1.00)

Valor predictivo negativo (VPN): 67%; 0.67 (0.54, 0.79)

Razón o ratio de verosimilitud positiva (Likelihood Ratio (LR+)): Inf (NaN, Inf)

Razón o ratio de verosimilitud negativa (Likelihood Ratio (LR-)): 0.08 (0.05, 0.12)

Exactitud diagnóstica (Accuracy): 93%; 0.93 (0.89, 0.96)

La tabla comparativa expuesta a continuación sintetiza dichos parámetros atendiendo a la técnica empleada, poniendo de manifiesto la bondad de los procedimientos de BAG frente a los de PAAF con respecto a este enfoque diagnóstico (diferenciación de benignidad / malignidad) en el grupo de lesiones intrapulmonares:

	PAAF	BAG
SENSIBILIDAD	87%	92%
ESPECIFICIDAD	100%	100%
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	89%	93%
VPP	100%	100%
VPN	56%	67%
RAZÓN DE VEROSIMILITUD NEGATIVA (LR-)	0,13	0,08

Tabla 9: Parámetros estadísticos obtenidos con respecto a la capacidad diagnóstica de los procedimientos de PAAF y de BAG, para la correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas en el grupo específico de las lesiones de localización intrapulmonar.

2. Tabla de concordancia benignidad / malignidad incluyendo los resultados no evaluables (“aproximación holística”):

En esta aproximación diagnóstica, que incluye los resultados no evaluables como fracasos diagnósticos, los resultados alcanzados por ambas técnicas para el correcto establecimiento de lesiones benignas / malignas ha sido el aquí mostrado.

Tabla de concordancia benigna/maligna:

	PAAF	BAG
Éxito	97 (80.8%)	268 (87.3%)
Fracaso	23 (19.2%)	39 (12.7%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.12$; IC 95% para éxito: PAAF [72.4%, 87.2%], BAG [82.9%, 90.7%]

Modelo de regresión logística con esta aproximación

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	1.439	0.232	4.217	2.729	6.803	<0.001
Técnica BAG	0.488	0.288	1.629	0.916	2.849	0.09

Tal y como sucede con la aproximación “reduccionista”, los resultados del análisis del subgrupo intrapulmonar son muy similares a los del grupo global de todas las lesiones. En

concreto, el modelo de regresión logística obtiene un OR de 1.63 para BAG respecto de PAAF, con un intervalo de confianza al 95% [0.92, 2.85], y una p de 0,09, expresando la tendencia de los procedimientos de BAG a obtener unos mejores resultados siguiendo esta orientación diagnóstica de adecuada diferenciación entre benignidad y malignidad de las lesiones (procedimientos con BAG deparan un éxito del 87,3% y con PAAF del 80,8%).

3.3. Evaluación de la capacidad para establecer un adecuado diagnóstico definitivo y un consiguiente manejo terapéutico (“Enfoque diagnóstico 3”)

El más ambicioso y exigente de los diferentes estudios de capacidad diagnóstica desarrollados en nuestra investigación (atendiendo al “principio de intención de diagnóstico definitivo y tratamiento”), hace referencia a la capacidad de los procedimientos de PAAF y de BAG para obtener un completo, adecuado y específico diagnóstico definitivo, que permitiese al clínico adoptar el consiguiente manejo terapéutico de forma inmediata (sin precisar de nuevos test diagnósticos).

A) Grupo Global (lesiones intra y extrapulmonares):

En lo respectivo a esta orientación diagnóstica integral, la tabla de contingencia de los exámenes de PAAF y BAG realizados en el conjunto global de todas las lesiones, depara los siguientes resultados:

	PAAF	BAG
Éxito	92 (71.9%)	298 (86.1%)
Fracaso	36 (28.1%)	48 (13.9%)

Contraste Chi-cuadrado: $p < 0.001$; IC 95% para éxito: PAAF [63.1, 79.3], BAG [81.9%, 89.5%]

El análisis mediante regresión logística deviene los siguientes resultados:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	0.938	0.197	-	1.755	3.803	<0.001
Técnica BAG	0.888	0.251	2.429	1.481	3.966	<0.001

En consonancia con el resultado obtenido mediante el contraste de Chi-cuadrado aplicado a la tabla de contingencia, a partir de la tabla resumen del modelo de regresión logística igualmente se deduce que la técnica BAG presenta una mayor probabilidad de obtener un resultado correcto de acuerdo a este “principio de adecuado diagnóstico y tratamiento”. En concreto, el OR de la técnica BAG respecto de la PAAF acerca de la validez final y definitiva del procedimiento según este enfoque diagnóstico es de 2.43, con un intervalo de confianza al 95% [1.48, 3.97] y una $p < 0.001$. **Se puede por ello concluir, que existen diferencias estadísticamente significativas para afirmar que la técnica BAG obtiene una mayor proporción de casos diagnósticos (válidos) atendiendo al “principio de intención diagnóstica y de tratamiento”, que posibilitan la adecuada tipificación de las lesiones y el establecimiento directo de los tratamientos pertinentes.**

B) Grupo Específico (lesiones intrapulmonares, sin ecografía):

En el grupo específico de las lesiones intrapulmonares, los resultados alcanzados según este “principio de intención de diagnóstico y tratamiento” de las lesiones por los procedimientos ejecutados, queda reflejado en la siguiente tabla de contingencia:

	PAAF	BAG
Éxito	88 (73.3%)	263 (85.7%)
Fracaso	32 (26.7%)	44 (14.3%)

Contraste Chi-cuadrado: $p = 0.004$; IC 95% para éxito: PAAF [64.3, 80.8], BAG [81.1%, 89.3%]

El pertinente análisis mediante regresión logística produce los siguientes resultados:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	1.012	0.206	-	1.856	4.181	<0.001
Técnica BAG	0.776	0.263	2.174	1.292	3.633	0.003

Como se puede observar, los resultados en este subgrupo son prácticamente los mismos que los del grupo global de todas las lesiones, con variaciones muy ligeras tanto en los porcentajes de la tabla de contingencia como en las estimaciones del modelo. En concreto, el OR de la técnica BAG respecto de la PAAF, con respecto a una validez final del

procedimiento positiva de acuerdo a este enfoque de “intención diagnóstica y de tratamiento” es de 2.17, con un intervalo de confianza al 95% [1.29, 3.63] y una $p = 0.003$. **Se demuestra por ello, la mayor precisión diagnóstica de la BAG, con diferencias estadísticamente significativas, para obtener resultados diagnósticos específicos y completos que posibilitan al clínico establecer un pertinente manejo terapéutico, sin necesidad de realizar otros test diagnósticos.**

3.4. Evaluación de la capacidad diagnóstica según la consideración de los resultados de los procedimientos en base a una escala ordinal de éxito / fracaso (“Enfoque diagnóstico 4”)

Por último, se ha evaluado y comparado también la capacidad diagnóstica de las dos técnicas (PAAF y BAG) en base a una escala ordinal de “consideración del procedimiento” que refleja el grado de éxito / fracaso de las exploraciones ejecutadas. Esta escala ordinal de catalogación de los casos está definida según los siguientes resultados posibles (**clasificación ordinal ordenada de mayor a menor grado de éxito diagnóstico**): éxito total (completo), éxito total (“matizado”), éxito parcial (sin repetición del procedimiento), éxito parcial (con repetición del procedimiento), fracaso de muestra (por muestra inadecuada, insuficiente o no obtenida), fracaso de resultado (por falso positivo), fracaso de resultado (por falso negativo). Se remite al punto 3.7. del apartado de material y métodos para la definición de estas categorías ordinales, que permiten una aproximación más detallada y específica de las categorías de éxito / fracaso alcanzadas con cada técnica.

La variable ordinal “consideración del procedimiento” se ha analizado mediante un modelo multivariable de regresión logística ordinal, para ambos grupos de trabajo, es decir, para el grupo global de todas las lesiones y para el grupo específico de las lesiones intrapulmonares.

A) Grupo Global (lesiones intra y extrapulmonares):

En el grupo global de lesiones, las categorías de éxito alcanzadas según este enfoque diagnóstico práctico y detallado, en función de la técnica empleada, fueron los siguientes:

	PAAF	BAG
ÉXITO TOTAL (COMPLETO)	59,38%	84,39%
ÉXITO TOTAL (“MATIZADO”)	10,16%	1,45%
ÉXITO PARCIAL (SIN REPETICIÓN PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO)	2,34%	0,29%
ÉXITO PARCIAL (CON REPETICIÓN PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO)	9,38%	1,45%
FRACASO (DE MUESTRA)	9,38%	6,65%
FRACASO (DE RESULTADO, FALSO -)	9,38%	5,78%
FRACASO (DE RESULTADO, FALSO +)	0%	0%

Tabla 10: Resultados obtenidos atendiendo a la escala ordinal detallada de éxito / fracaso diagnóstico, según la técnica ejecutada en el grupo global de todas las lesiones.

Estos resultados ponen de manifiesto la superioridad de la técnica BAG sobre la técnica PAAF para la obtención de éxitos diagnósticos, alcanzando mayores porcentajes de “éxitos completos”, menores porcentajes de “fracasos de muestra” así como de “fracasos de resultado por falsos negativos”, y requiriendo de un menor porcentaje de repetición de procesos diagnósticos. Destacar que ninguna de las dos técnicas deparó ningún resultado falso positivo en cuanto al diagnóstico de malignidad.

A continuación, se presenta el resultado del modelo multivariable de regresión logística ordinal, atendiendo a la clasificación en variables ordinales según el grado de éxito / fracaso de los resultados obtenidos:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
Técnica BAG	1.136	0.226	3.114	1.999	4.857	<0.001

Como se puede observar, la obtención de mejores resultados mediante la técnica BAG es evidente en base a las estimaciones del modelo, con un OR = 3.11, un intervalo de confianza al 95% [2, 4.86] y con una $p < 0,001$. **Consecuentemente, con estos datos podemos asegurar que, la técnica BAG consigue resultados superiores a la PAAF.**

En la figura siguiente queda reflejada esta escala de gradación de éxito de los resultados de los procedimientos ejecutados según la técnica (PAAF vs BAG) (figura 47).

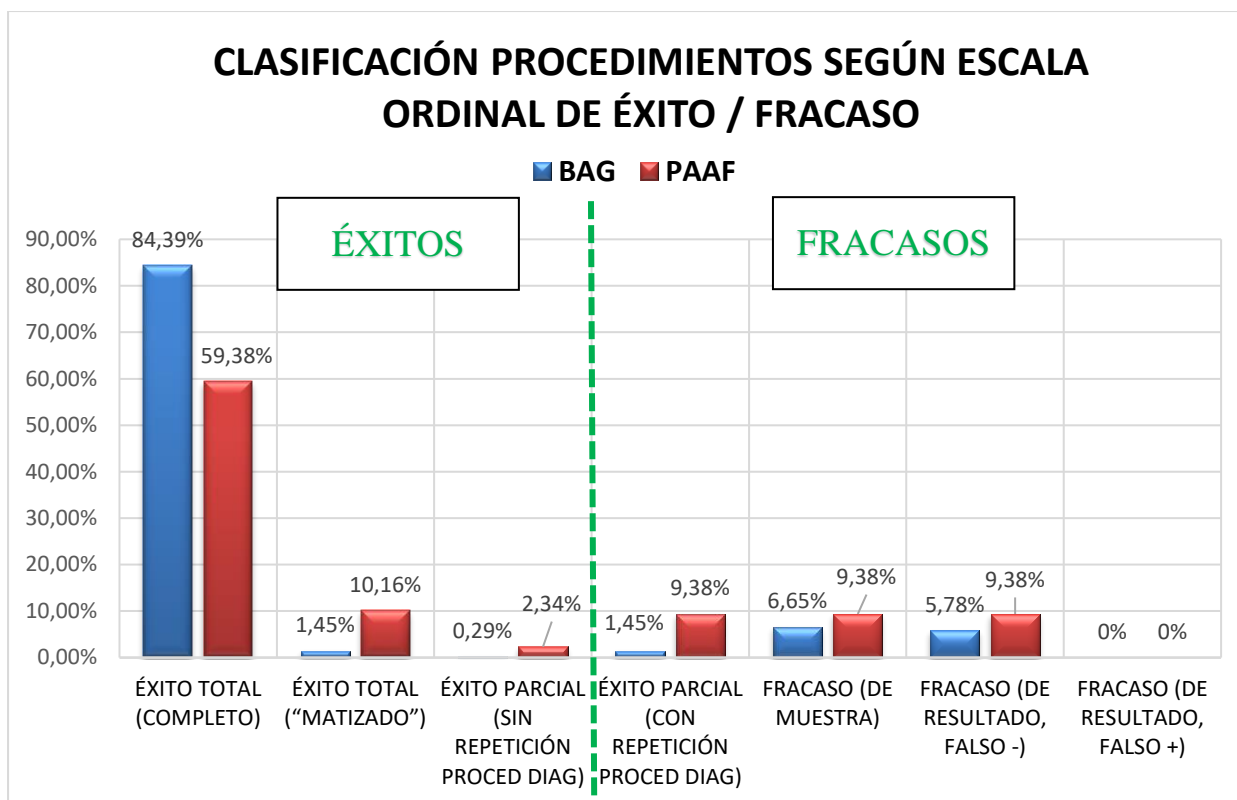


Figura 47: Escala ordinal del grado de éxito / fracaso alcanzado por los procedimientos según la técnica de extracción de muestra empleada.

A continuación, se muestra sintetizada la representación de las diferentes causas que justifican la consideración de los procedimientos como éxitos totales “matizados” o éxitos parciales, según la técnica ejecutada (figura 48).

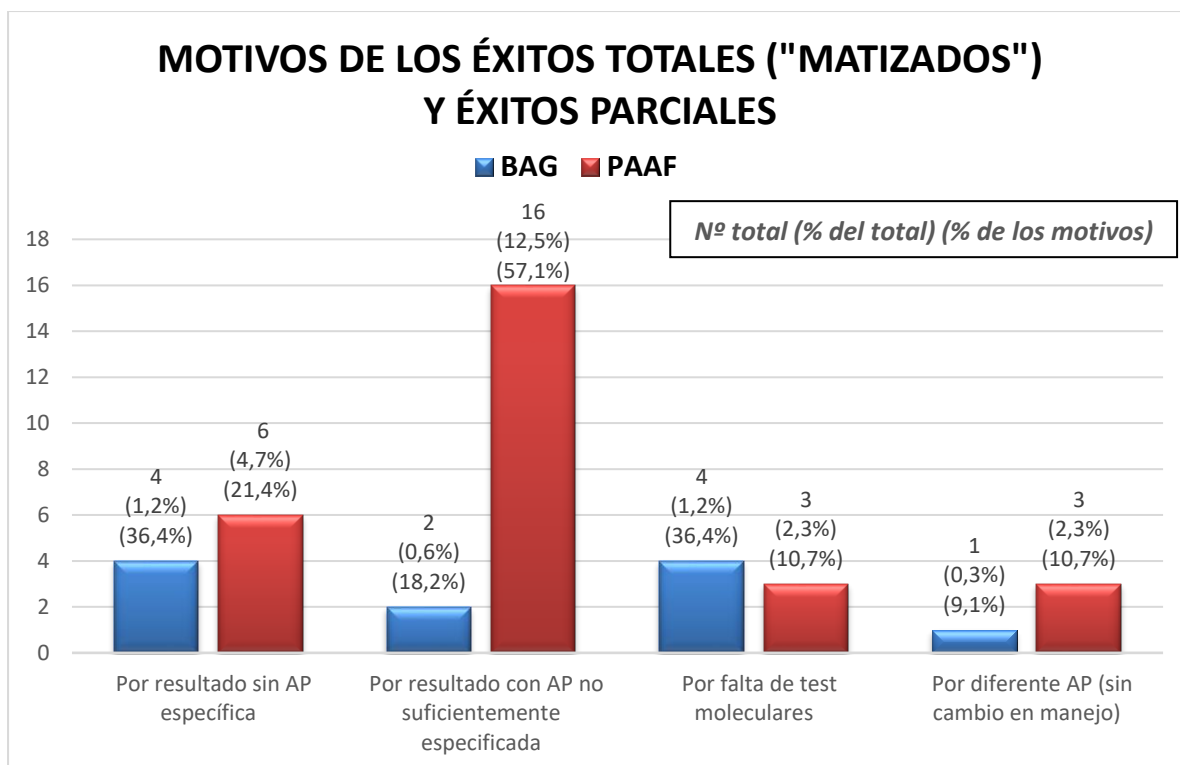


Figura 48: Representación de los diferentes motivos por los cuales los procedimientos fueron considerados como éxitos totales ("matizados") o éxitos parciales (con o sin repetición de test diagnósticos). Se expresa en primer lugar el número total de casos que se justifican por dicha causa, luego en el primer paréntesis se indica el porcentaje del total de los casos que representa esa cifra, y finalmente en el segundo paréntesis se refiere el porcentaje que representa dicha causa entre el total de las causas en cada técnica.

B) Grupo Específico (lesiones intrapulmonares, sin ecografía):

A continuación, se presenta en el subgrupo de las lesiones intrapulmonares, los datos del modelo multivariable de regresión logística ordinal correspondiente al análisis de esta variable ordinal de clasificación de los procedimientos según el grado de éxito / fracaso obtenido:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
Técnica BAG	1.086	0.236	2.962	1.866	4.711	<0.001

Como se puede observar, las estimaciones vuelven a ser muy similares a las del grupo completo, con un OR = 2.96, un intervalo de confianza al 95% [1.87, 4.71] y con una $p < 0,001$. Por ello, podemos asegurar que, con este abordaje diagnóstico, **la técnica BAG produce, en general, resultados superiores a la PAAF también en el subgrupo de lesiones intrapulmonares, de forma estadísticamente significativa.**

4. Variables relacionadas con la obtención de fracasos diagnósticos

Tal y como se describe en el apartado de material y métodos, para estudiar las variables que podrían estar relacionadas con la obtención de fracasos diagnósticos se ha utilizado un análisis de regresión logística penalizada mediante elastic net relajado. Este modelo se ha aplicado al grupo específico de lesiones intrapulmonares (excluyendo los procedimientos guiados por ecografía).

Los modelos elastic net permiten realizar una selección de variables predictivas a la vez que realizan el ajuste del modelo a los datos, por lo que son muy eficaces como modelos de inferencia. Este tipo de modelos requiere la optimización de un parámetro denominado lambda que determina el factor de penalización o complejidad del modelo (cuántas variables tienen que ser incluidas). En este estudio, la selección de los valores de lambda se ha realizado mediante 500 repeticiones de validación cruzada de diez iteraciones, seleccionando los valores de lambda óptimos de cada iteración que tenían una mayor densidad. El parámetro gamma, por otra parte, determina el grado de penalización aplicado a las variables seleccionadas. Los p-valores inferiores a 0.05 se han considerado como estadísticamente significativos y se han estimado intervalos de confianza al 95% para todos los parámetros de interés.

La selección de los parámetros lambda y gamma se ha realizado mediante 500 repeticiones de validación cruzada de 10 iteraciones, obteniéndose la siguiente gráfica de densidad bidimensional para los posibles valores de los parámetros:

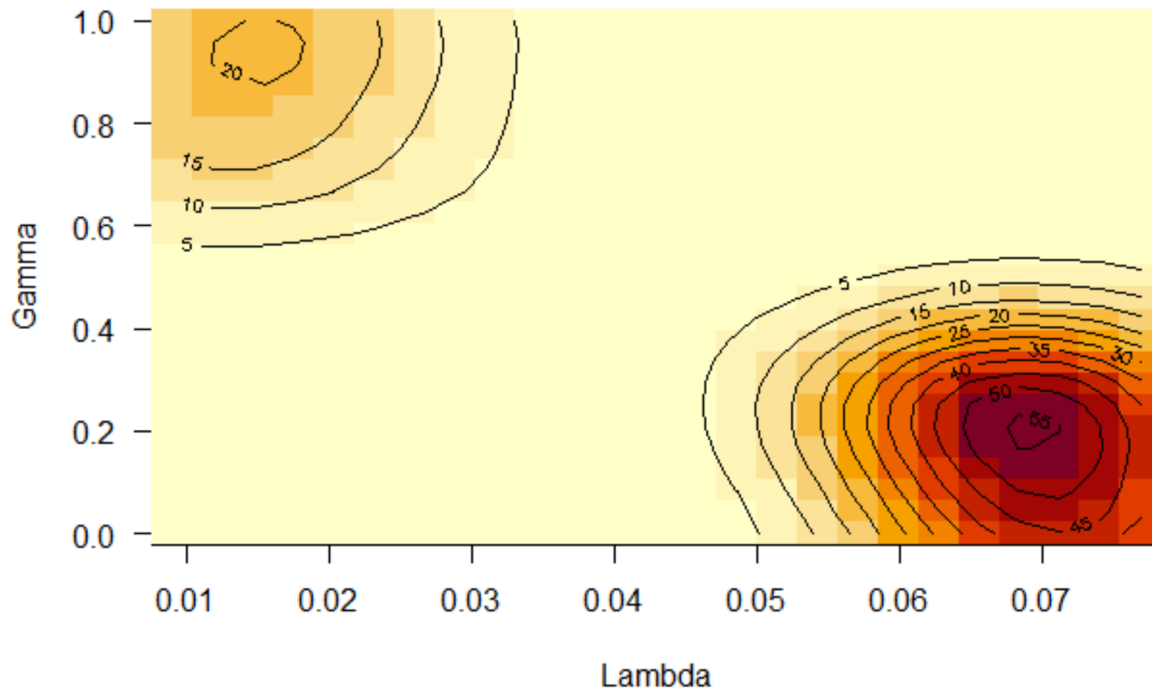


Figura 49: Representación de la gráfica de densidad bidimensional para los posibles valores de los parámetros asociados con los fracasos diagnósticos, según el modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net relajado.

Se observa claramente que la mayor densidad se encuentra para un valor de lambda de aproximadamente 0.068 y un valor de gamma de aproximadamente 0.21. Con estos valores, el modelo predictivo para la discriminación entre éxito y fracaso diagnóstico es el siguiente:

Variables	Estimación	OR
(Intercept)	2.031	7.618
Distancia de la lesión a piel (en mm)	-0.016	0.984
Calibre aguja 18G	1.056	2.875

Tabla 11: Variables relacionadas con la obtención de éxitos / fracasos diagnósticos en los procedimientos de BAG y PAAF de lesiones intrapulmonares.

Teniendo en cuenta que los valores de OR > de 1 se asocian con la obtención de éxitos diagnósticos y los valores de OR < de 1 se asocian con la obtención de fracasos diagnósticos,

del siguiente modelo se deduce que **las variables “distancia de la lesión a piel (en mm)” y “calibre de la aguja empleada”, tienen relevancia a la hora de determinar la probabilidad de éxito en la aplicación de las técnicas.** En concreto, a mayor distancia a piel de la lesión objeto de biopsia, menor es la probabilidad de éxito. Por su parte, el uso de agujas de biopsia con un calibre de 18G se asocia con una mayor probabilidad de éxitos diagnósticos.

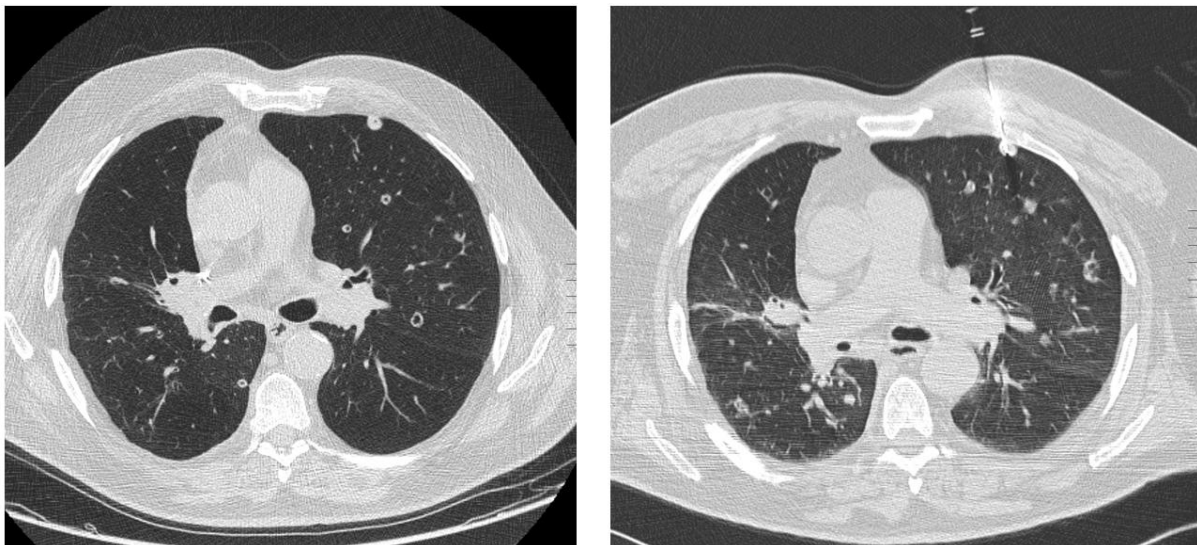


Figura 50: Varios nódulos pulmonares todos ellos de pequeño tamaño (< de 1 cm), cavitados, de distribución bilateral y multilobar. En esta ocasión se decidió realizar BAG de uno de ellos de 9 mm, en región periférica y subpleural del LSI, con resultado de metástasis de carcinoma escamoso. El pequeño tamaño de los nódulos pulmonares se ha demostrado en publicaciones previas, como un factor relacionado con los fracasos diagnósticos y con la aparición de complicaciones (en nuestro caso, relacionado con las complicaciones, como a continuación se expone).

➤ **Relación de la naturaleza (Benigna / Maligna) de las lesiones con los fracasos diagnósticos**

Adicionalmente, se ha estudiado la posible relación de la naturaleza benigna / maligna de las lesiones con la obtención de fracasos diagnósticos (atendiendo al enfoque diagnóstico 3), en función de la técnica empleada (BAG / PAAF).

Los datos de este análisis han sido los siguientes:

	PAAF con fracaso diagnóstico	BAG con fracaso diagnóstico
Lesiones Benignas	6 (18,75%)	5 (11,36%)
Lesiones Malignas	26 (81,25%)	39 (88,63%)

Tabla 12: Relación de los fracasos diagnósticos con la naturaleza benigna / maligna de las lesiones analizadas, según la técnica ejecutada.

Estos valores ponen de manifiesto que, entre los resultados que no fueron válidos (fracasos diagnósticos de los procedimientos), en los casos de la técnica PAAF hubo un mayor porcentaje de lesiones benignas que en los casos de BAG (18,75% vs 11,36%), si bien no se encontró significación estadística al respecto ($p = 0,57$).

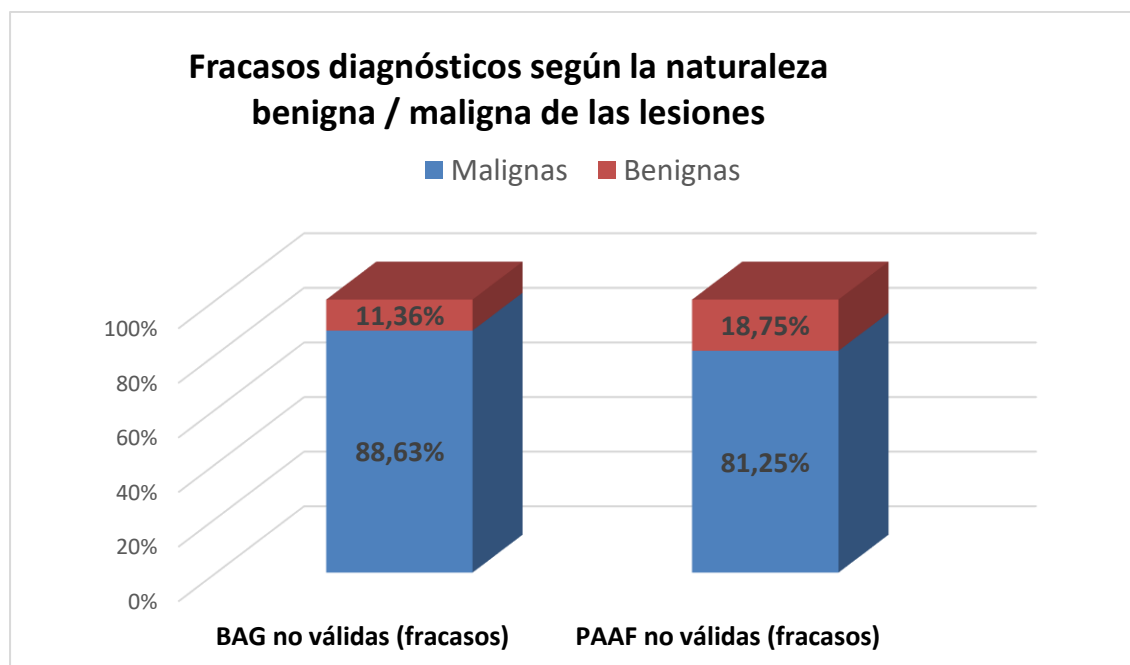


Figura 51: Gráfico de la relación de los fracasos diagnósticos en función del carácter benigno / maligno de las lesiones analizadas, según la técnica empleada.

Desde otro punto de vista, cuando se analiza el grupo de lesiones según su naturaleza (benignas vs malignas), el porcentaje de lesiones que fueron finalmente éxitos diagnósticos (de acuerdo al “enfoque diagnóstico 3”), en función de la técnica empleada (PAAF vs BAG), prácticamente no se observaron diferencias entre las lesiones con un resultado benigno y aquellas con un resultado maligno en el caso de la técnica BAG (éxitos diagnósticos del 88,09% para lesiones benignas y del 85,28% para lesiones malignas). Sin embargo, en los procedimientos ejecutados mediante técnica PAAF, se detectó un evidente peor porcentaje de éxitos diagnósticos en los casos de lesiones benignas que en los casos de lesiones malignas (64,70% versus 74,75%). Se constata así la amplia ventaja de la técnica BAG frente a la técnica PAAF en el diagnóstico certero de las lesiones benignas (88,09% vs 64,70%), si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre ($p = 0,085$). Estos datos refuerzan la idea de que **el éxito diagnóstico en los casos de lesiones de naturaleza benigna, es superior con la técnica BAG que con la técnica PAAF.**

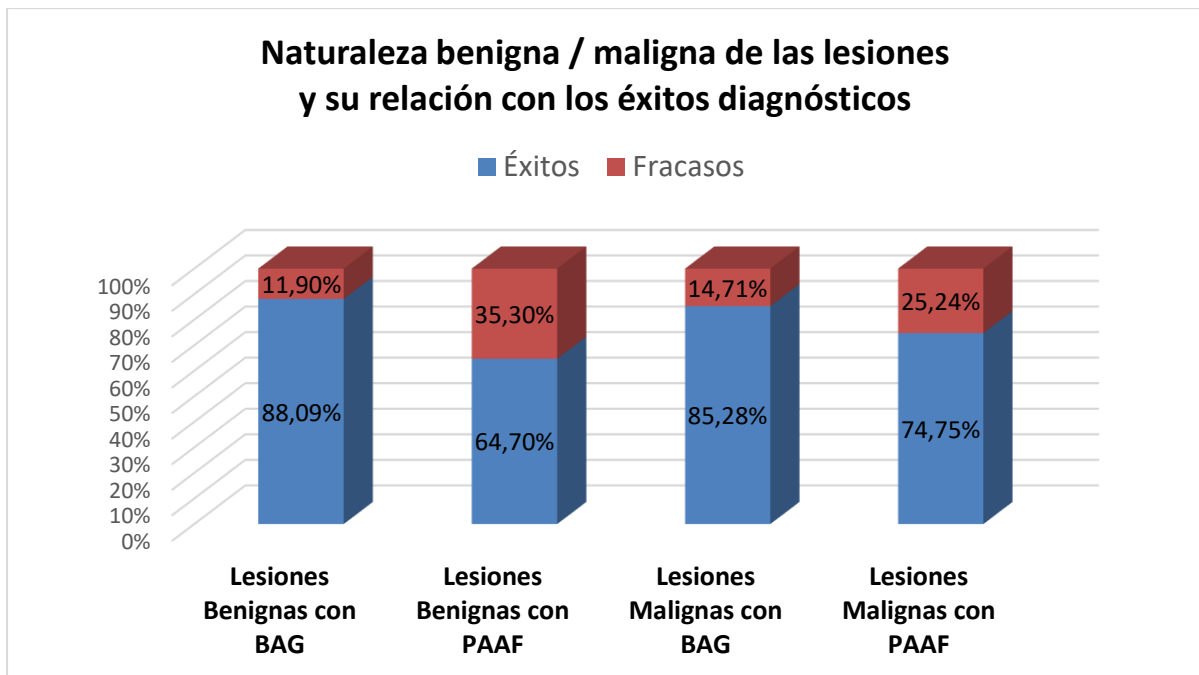


Figura 52: Gráfico representativo de los éxitos y fracasos de las técnicas según la naturaleza de las lesiones fuese benigna o maligna.

Los resultados alcanzados en este sentido tienen transcendencia en la práctica clínica, pues en caso de sospechar a priori una lesión de naturaleza benigna, el radiólogo

debería preferentemente acceder a ella mediante punción con BAG y no con PAAF, por su mayor rentabilidad diagnóstica en este escenario.

5. Variables relacionadas con la aparición de complicaciones

Previamente a realizar el estudio de la asociación de las distintas variables con la aparición de complicaciones, se ha realizado un gráfico exploratorio de la presencia de las distintas complicaciones con ambos procedimientos (PAAF y BAG) en el grupo específico de lesiones intrapulmonares. Se detalla a continuación en el gráfico siguiente.

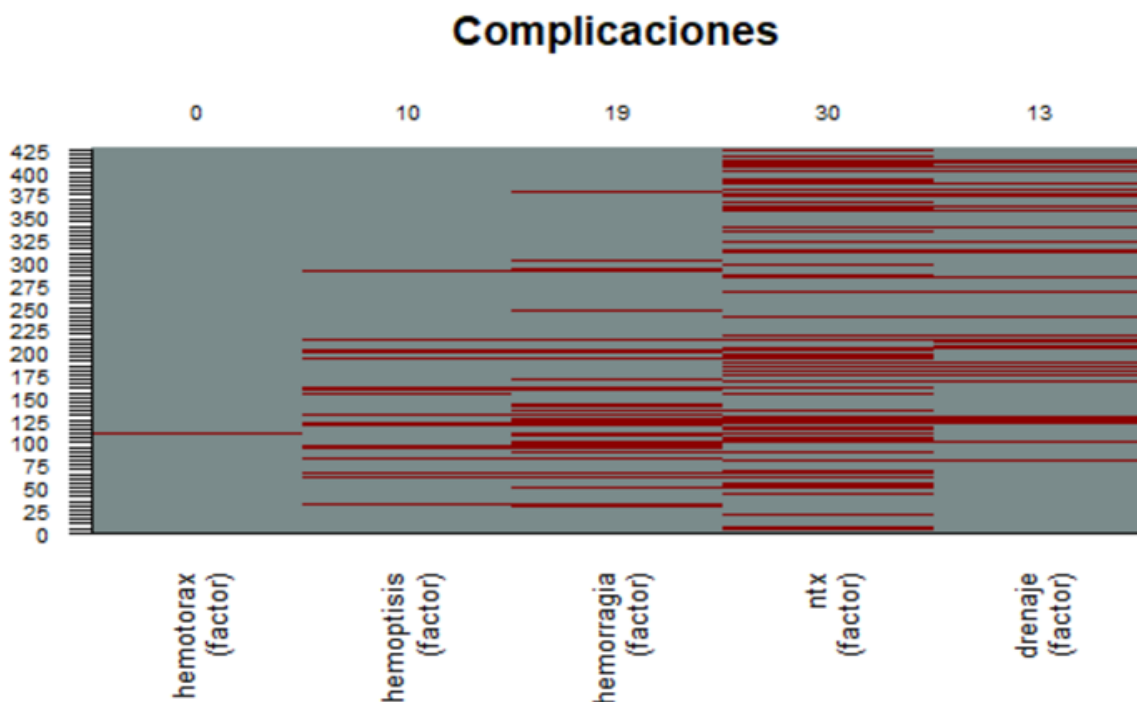


Figura 53: Representación gráfica de las complicaciones acontecidas en el grupo específico de lesiones intrapulmonares, con ambas técnicas de punción (BAG y PAAF). En el eje de las X se representan los tipos de complicaciones acontecidas, en el eje de las Y se representan cada uno de los casos de la muestra. En la parte superior se indica el porcentaje de incidencia de cada una de las complicaciones.

Como se observa en el gráfico, en el conjunto de todos los procedimientos de BAG y PAAF, la complicación más común ha sido la aparición de neumotórax (30% de las veces). Se

consideró la aparición de neumotórax, como cualquier despegamiento de la superficie pleural por cámara de aire en el espacio pleural (independientemente de su tamaño o trascendencia clínica), identificada en el control de imágenes de TC realizado inmediatamente tras acabar el procedimiento, o bien en la radiografía de tórax realizada posteriormente a las 2 horas de su ejecución. En un 13% de los casos se precisó de la colocación de un catéter de drenaje torácico para el tratamiento de los neumotórax.

La hemorragia pulmonar, identificada en las imágenes de control del TC adquiridas inmediatamente tras la punción (independientemente de extensión y de su asociación o no con hemoptisis / esputos hemoptoicos), supuso la segunda complicación más frecuente, ocurriendo en el 19% de los casos. La hemoptisis post-procedimiento se produjo en el 10% de las intervenciones. Los casos de hemotórax fueron anecdóticos (0.4% de las veces).

Cuando desglosamos los datos según la técnica ejecutada (BAG vs PAAF), la tendencia en este grupo específico de lesiones intrapulmonares con respecto a la aparición de complicaciones, fue muy similar a la del grupo global de lesiones intra y extrapulmonares, cuyos datos se han expuesto en el punto 2 del apartado de resultados referente al análisis descriptivo (figuras 44 y 45). De este modo, las complicaciones mayores tuvieron lugar en el 12,4% de las BAG realizadas y en el 19,2% de las PAAF. Las complicaciones menores aparecieron en el 24,4% de las BAG y en el 21,7% de las PAAF, y no ocurrieron complicaciones en el 63,2% de las BAG y en el 59,2% de las PAAF practicadas. Por tanto, las complicaciones menores fueron sensiblemente más frecuentes en los procedimientos ejecutados por BAG, pero en cambio las complicaciones mayores predominaron ampliamente en los procedimientos de PAAF.

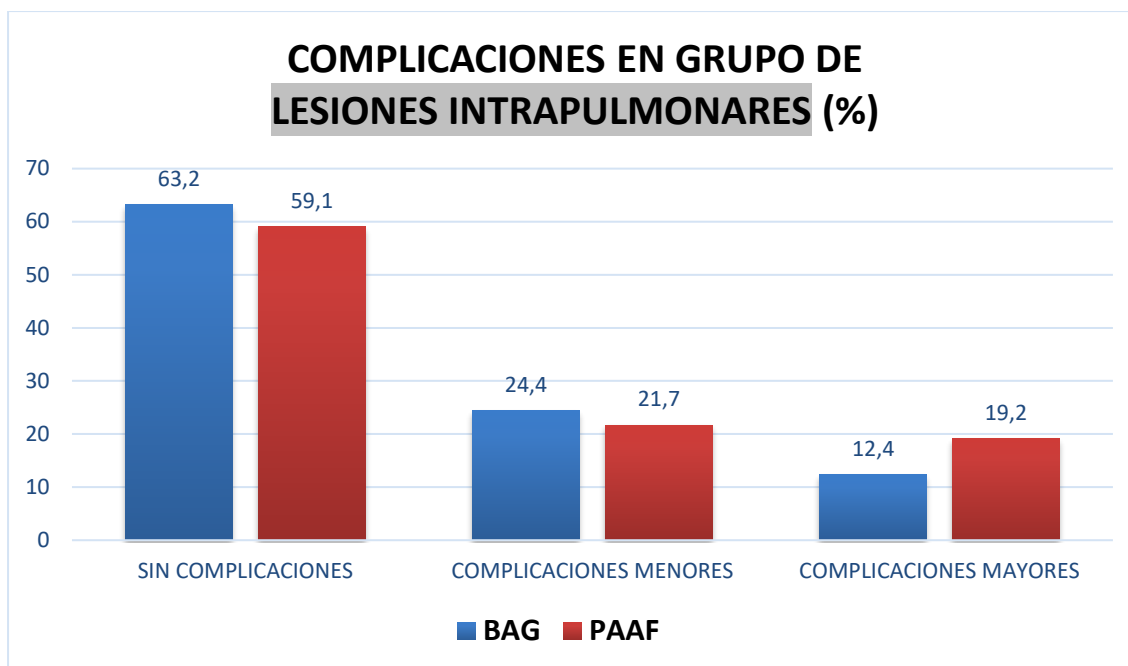


Figura 54: Incidencia de aparición de complicaciones en el grupo de lesiones intrapulmonares, en función de la técnica de obtención de muestra empleada.

Los casos de neumotórax en este grupo de lesiones intrapulmonares fueron predominantes en los procedimientos de PAAF (40%) frente a los de BAG (26,7%), con una necesidad igualmente mayor de inserción de catéteres de drenaje torácicos para su tratamiento en los casos ejecutados por PAAF (19,2% de los casos) frente a los de BAG (11,1% de los casos). Por su parte, la hemorragia pulmonar observada tras los procedimientos (independientemente de su cuantía y de la aparición o no de hemoptisis o esputos hemoptoicos), fue mayor en los casos de BAG (24,1%) que en los de PAAF (5%). Esta circunstancia deparó la aparición de hemoptisis en el 13,4% de los estudios realizados por BAG y en el 1,7% de los dirigidos por PAAF. Los casos de hemotórax fueron marginales (0,7% de las BAG y 0% de las PAAF). Cabe destacar que, en las lesiones de localización extrapulmonar no se reportó ninguna complicación mayor, ni con los procedimientos ejecutados mediante PAAF ni en aquellos dirigidos por BAG.

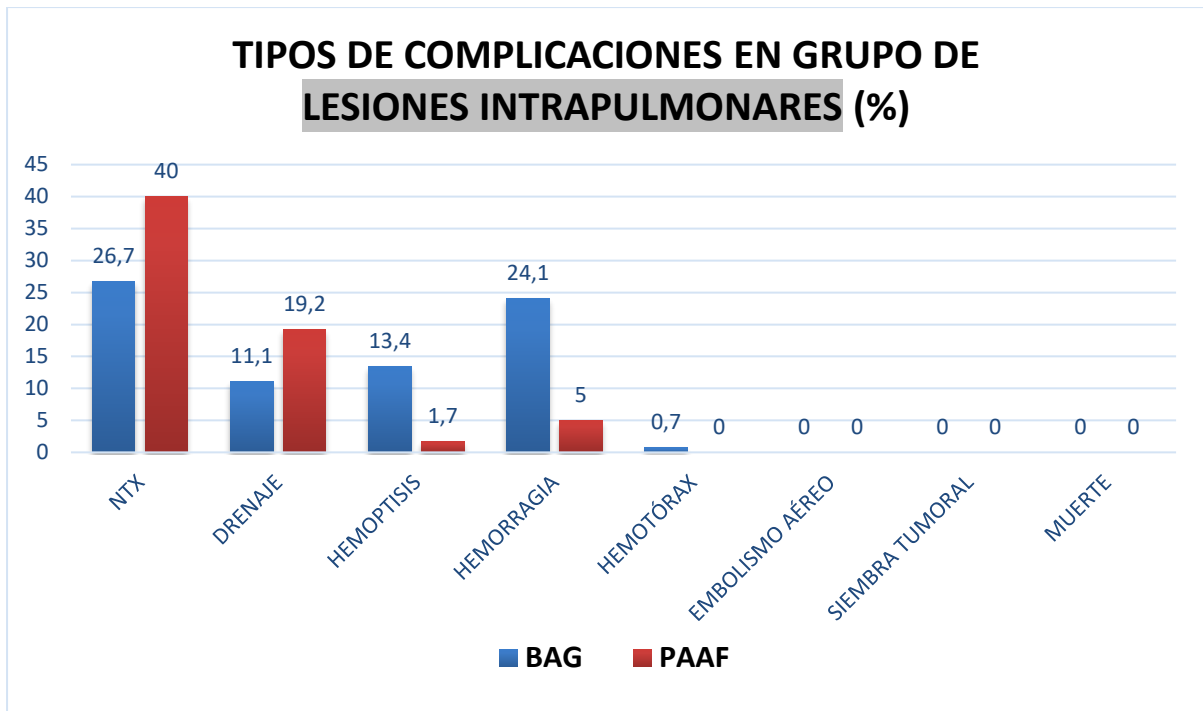


Figura 55: Representación de la incidencia de los diferentes tipos de complicaciones ocurridas en el grupo de lesiones intrapulmonares, en función del tipo de técnica empleada.

El modelo de regresión logística penalizada para la **identificación de las variables relacionadas con la aparición de complicaciones** (en los procedimientos de PAAF y BAG de las lesiones intrapulmonares), se ha ajustado de manera similar al del análisis para la predicción del éxito/fracaso diagnóstico (descrita en el punto anterior).

Los resultados de la validación cruzada muestran la siguiente gráfica de densidad:

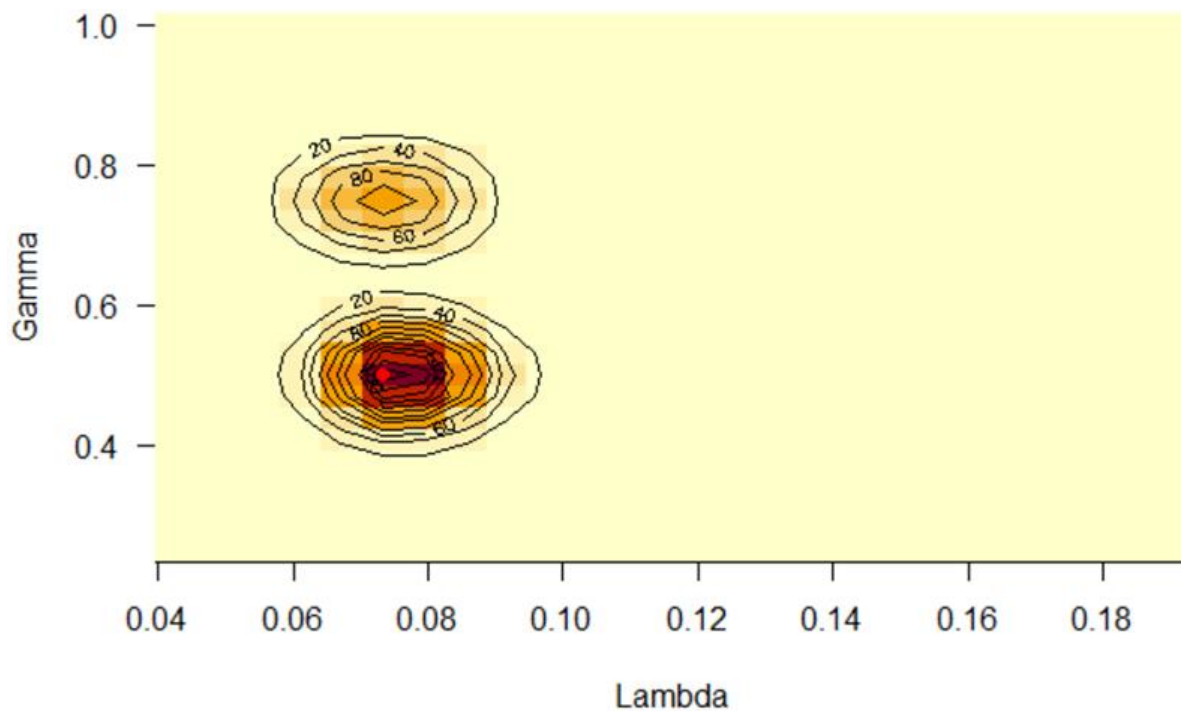


Figura 56: Representación de la gráfica de densidad bidimensional para los posibles valores de los parámetros asociados con la aparición de complicaciones durante o tras la ejecución de los procedimientos, según el modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net relajado.

De esta gráfica de densidad se deduce que el valor óptimo para el parámetro lambda es de aproximadamente 0.073 y el del parámetro gamma es 0.5. En base a estos valores, el modelo predictivo para la aparición de complicaciones resultante es el siguiente:

Variables	Estimación	OR
(Intercept)	-1.441	0.237
Tamaño de la lesión	-0.011	0.989
Distancia de la lesión a pleura	0.023	1.024
Distancia de la lesión a piel	0.012	1.012
Aspecto del nódulo subsólido	1.058	2.879

Variables	Estimación	OR
Presencia de colas pleurales	0.303	1.354
Posición en decúbito lateral del paciente	0.761	2.14
Acceso a la lesión antero-lateral	0.828	2.288
Espacios aéreos quísticos interpuestos	0.638	1.893
Pase de cisuras pleurales	1.21	3.354

Tabla 13: Variables relacionadas con la aparición de complicaciones en los procedimientos de BAG y PAAF de lesiones intrapulmonares.

Teniendo en cuenta que las variables con una OR > de 1 traducen una mayor probabilidad de aparición de complicaciones, y las variables con una OR < de 1 contrariamente se asocian con una menor probabilidad de ocurrencia de complicaciones, de los resultados del modelo se deduce que las variables siguientes tienen relevancia a la hora de predecir si van a darse complicaciones durante o tras el procedimiento. **Estas variables relacionadas con la aparición de complicaciones son: tamaño de la lesión biopsiada, distancia de la lesión a la piel y a la pleura, aspecto del nódulo (subsólido), presencia de colas pleurales de la lesión, espacios aéreos quísticos interpuestos (enfisema, bullas, etc), pase de cisuras pleurales en la trayectoria de la biopsia, posición en decúbito lateral del paciente para la realización del procedimiento y acceso (abordaje) antero-lateral sobre el paciente.** En concreto, todas las variables mencionadas aparecen como factores de riesgo, por tener una OR > de 1 (ej: a mayor distancia de la lesión a pleura o a piel existe una mayor probabilidad de aparición de complicaciones, el hecho de atravesar cisuras pleurales conlleva un mayor riesgo de complicaciones, la presencia de espacios aéreos quísticos interpuestos se asocia con un mayor riesgo de ocurrencia de complicaciones, etc). La excepción a esta norma la constituye la variable “tamaño de la lesión”, que actúa como un factor protector, por una OR < de 1. De modo que, a mayor tamaño de la lesión biopsiada menor es el riesgo de aparición de complicaciones.

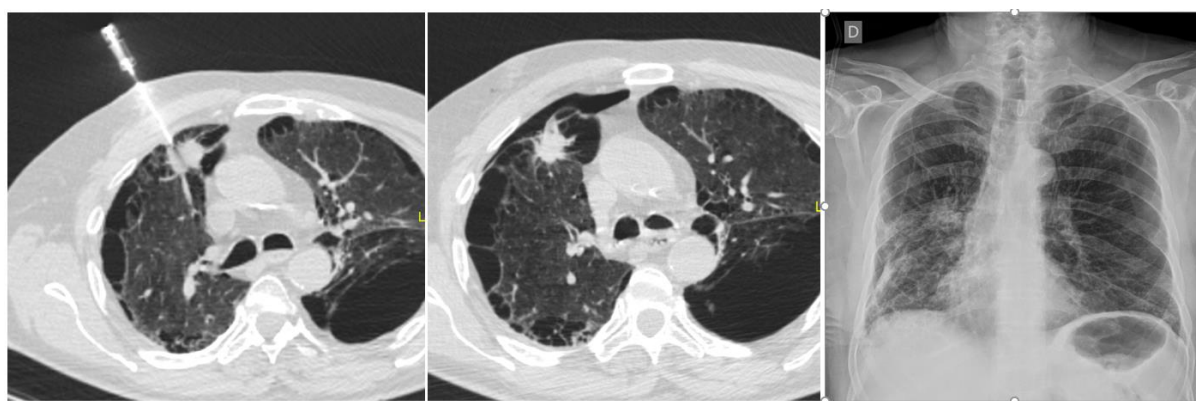


Figura 57: Procedimiento de biopsia con técnica BAG de nódulo pulmonar de características radiológicas malignas en el LSD. Presenta tres de las variables de riesgo identificadas en nuestro estudio como asociadas a la aparición de complicaciones: la interposición de espacios aéreos quísticos (enfisema paraseptal con bullas pulmonares), el abordaje antero-lateral a la lesión y la presencia de colas pleurales asociadas al nódulo. El paciente desarrolló un pequeño neumotórax tras el procedimiento, de difícil identificación en la Rx de control por la existencia de bullas pulmonares, que no requirió de evacuación por drenaje torácico. La anatomía patológica del NP correspondió a un adenocarcinoma.

Dado que entre las variables que han sido identificadas según el modelo de regresión logística como relacionadas con la aparición de complicaciones, no aparece referida la variable “calibre de la aguja empleada”, es decir, “técnica de punción ejecutada (PAAF / BAG)”, este factor no parece ser relevante al respecto. Sin embargo, debido al obvio interés específico que esta variable suscitaba, se ha realizado un análisis de regresión logística específico para responder a esta pregunta. Los resultados del mismo se muestran a continuación:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	-0.234	0.184	-	0.55	1.132	0.202
Técnica BAG	0.019	0.217	1.019	0.667	1.561	0.932

Como de este análisis se desprende, el OR para la aparición de complicaciones con la técnica BAG en comparación con la técnica PAAF es de 1.02, con un intervalo de confianza al 95% [0.67, 1.56] y una $p = 0.932$, por lo que **no existe ninguna evidencia de que la técnica BAG se asocie con una mayor probabilidad de aparición de complicaciones que la técnica PAAF.**

Adicionalmente, como previamente se ha comentado, se han subclasificado las complicaciones ocurridas en la muestra en complicaciones mayores (graves) o menores (leves), según el siguiente criterio:

a) Complicaciones mayores:

- i. Neumotórax que requiere de drenaje torácico o de hospitalización
- ii. Hemoptisis que requiere de terapia específica o de hospitalización
- iii. Hemotórax
- iv. Embolismo aéreo
- v. Siembra tumoral
- vi. Muerte

b) Complicaciones menores:

- i. Neumotórax (sin necesidad de drenaje torácico ni prolongación de ingreso)
- ii. Hemorragia pulmonar
- iii. Hemoptisis transitoria / autolimitada, sin prolongación de hospitalización

En base a esta clasificación, se ha ajustado de nuevo el modelo de regresión logística, en este caso orientado para la **aparición de complicaciones mayores**, obteniéndose el siguiente resultado:

Variables	Estimación	Error estándar	OR	95% Inf.	95% Sup.	P
(Intercept)	-1.44	0.232	-	0.147	0.366	<0.001
Técnica BAG	-0.518	0.29	0.596	0.34	1.062	0.074

En el que tampoco se encuentra evidencia estadísticamente suficiente como para afirmar que una técnica produce más efectos adversos graves (complicaciones mayores) que la otra. Siendo en este caso el OR para BAG de 0.596, con un intervalo de confianza al 95% de [0.34, 1.062] y una $p = 0.074$. De hecho, como se ha indicado anteriormente, la técnica PAAF se asoció con una mayor incidencia de complicaciones mayores que la BAG en este grupo de lesiones intrapulmonares en nuestra muestra (PAAF con un porcentaje de aparición de complicaciones mayores del 19,2% y BAG del 12,4%).

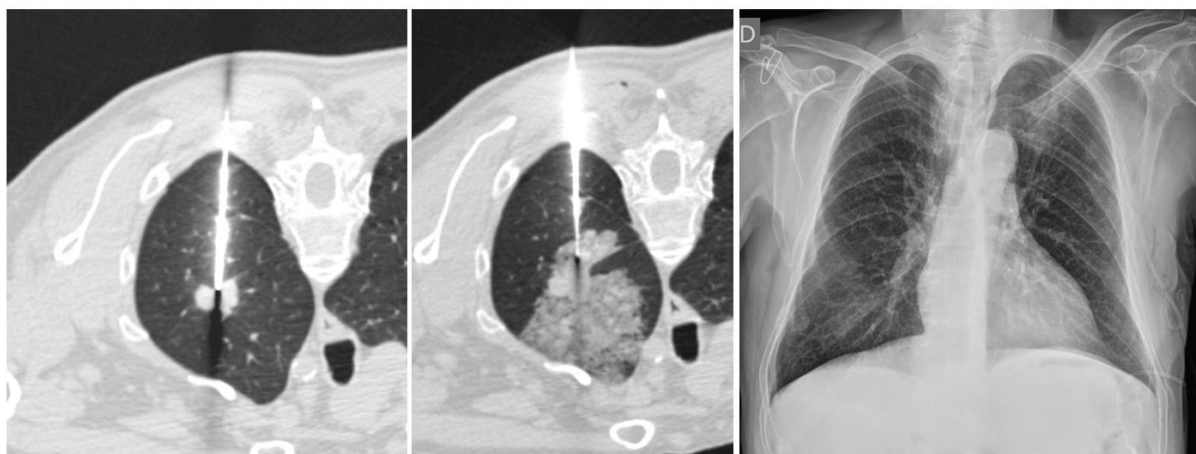


Figura 58: Procedimiento de BAG de nódulo pulmonar en el LSI. Como se constata en la segunda imagen durante el procedimiento aparece hemorragia alveolar perilesional (que se manifestó como hemoptisis autolimitada), y pequeño neumotórax en la porción periférica más posterior y en el interior de la cisura pleural. En el control por radiografía posterior se observa el catéter de drenaje torácico izquierdo insertado para resolución del NTX por crecimiento posterior del mismo (consideración por tanto de complicación mayor). En el caso concurren dos factores relacionados con la aparición de complicaciones en nuestro estudio: la significativa distancia a piel y pleura de la lesión, y el atravesamiento de cisuras pleurales.

6. Estudios moleculares en los procedimientos de BAG y PAAF

Uno de los objetivos secundarios de nuestra investigación ha constituido la valoración del rendimiento diagnóstico de las técnicas de BAG y PAAF para la determinación de los estudios moleculares en los carcinomas de pulmón (CPNCP).

A este respecto, se ha estudiado la asociación entre la realización de las dos técnicas y la posibilidad de obtener resultados evaluables (valorables) en los distintos test moleculares, mediante análisis de contingencia. Para ello se empleó el test de Chi cuadrado, considerándose la presencia de una asociación positiva con diferencias significativas en los casos con una p resultante $<$ de 0,05.

Para este análisis se seleccionaron aquellas muestras que tuvieran solicitado un estudio molecular de EGFR, de ALK o de PD-L1 (excepcionalmente de ROS-1, o en casos específicos de ciertas metástasis pulmonares de BRAF o de Herceptest). Cabe recordar, que las determinaciones fueron realizadas en función del momento de ejecución del

procedimiento a solicitud del clínico, de acuerdo a los requisitos vigentes en cada momento establecidos por las principales sociedades científicas implicadas en la materia (consultar en el apartado de discusión). Utilizando estos datos, se ha comparado la frecuencia de resultados concluyentes (válidos / evaluables), positivos y negativos, en las muestras obtenidas mediante BAG y mediante PAAF. La distribución del resultado de las muestras en cada categoría (determinación molecular) analizada, se muestra en las siguientes figuras.

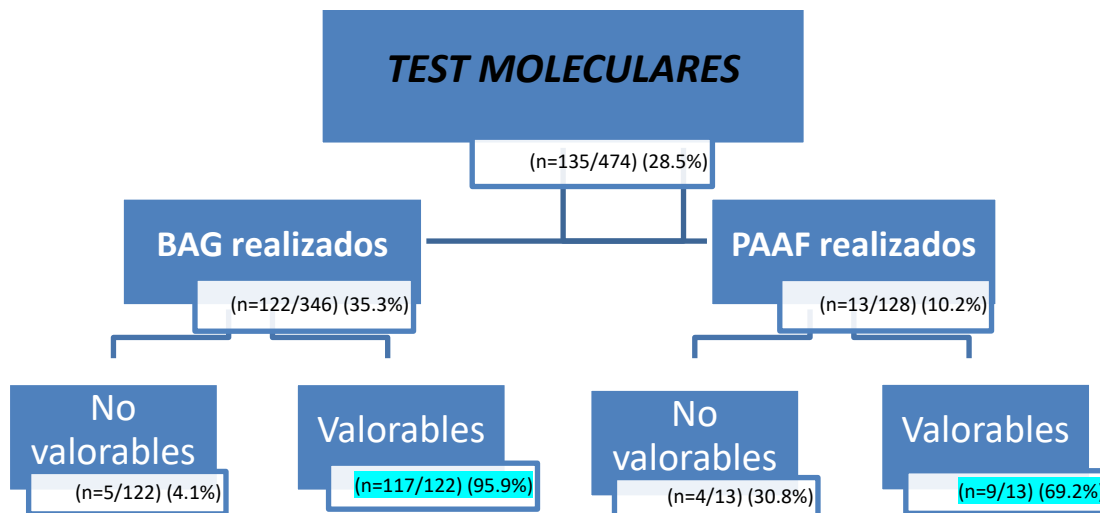


Figura 59: Organigrama representativo del rendimiento diagnóstico global alcanzado por cada una de las técnicas de extracción de muestra empleadas (BAG / PAAF) en la determinación de los estudios moleculares (como conjunto total).

En el análisis de contingencia practicado a partir de estos datos, se identifican diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas para el éxito global alcanzado en la determinación de los test moleculares, con un resultado de $p = 0,002$. Estos resultados son favorables a la técnica BAG frente a la técnica PAAF, tal y como se muestra en la figura siguiente.

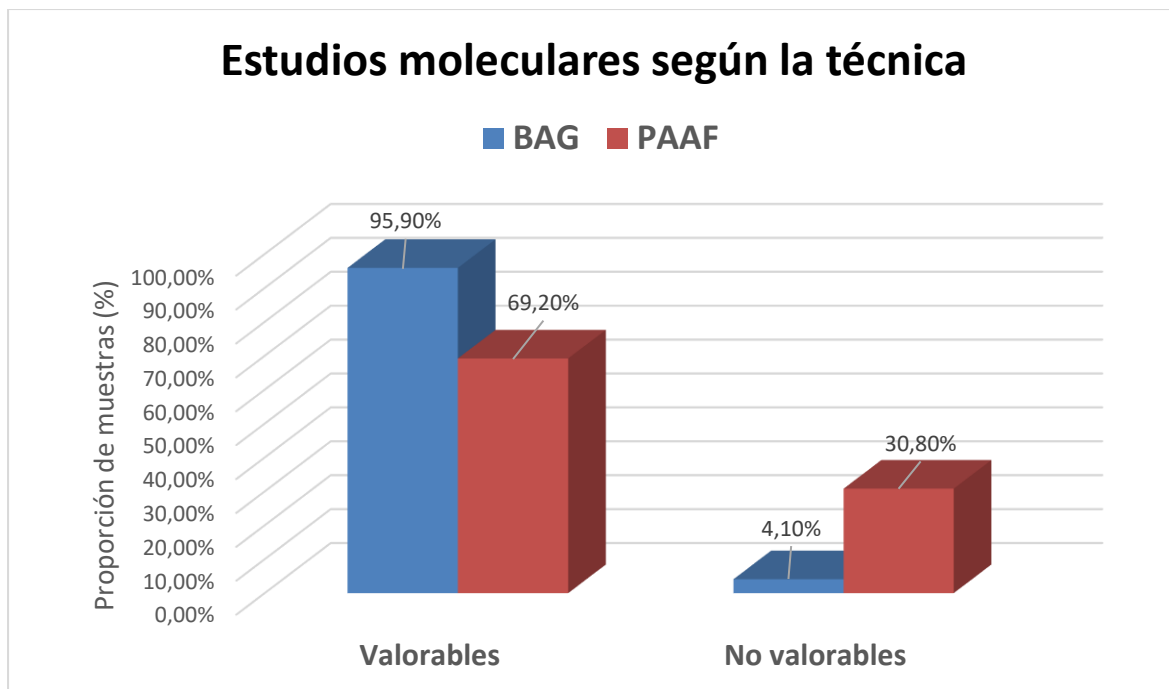


Figura 60: Comparación mediante análisis de contingencia de la proporción de muestras satisfactorias (evaluables) para la determinación de estudios moleculares, en función de la técnica empleada (BAG / PAAF).

En lo que respecta a cada test molecular específico, los resultados obtenidos se detallan a continuación. En el caso de la determinación de la **mutación de EGFR** (gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico), a su vez el estudio molecular practicado con mayor frecuencia en las muestras obtenidas con ambas técnicas, los procedimientos de BAG alcanzaron un éxito para su adecuada determinación en el 95% de los casos, frente a un 69,2% de éxito en los casos de procedimientos dirigidos por PAAF. Estos resultados deparan asimismo la existencia de diferencias significativas entre ambas técnicas para su determinación ($p = 0,005$).

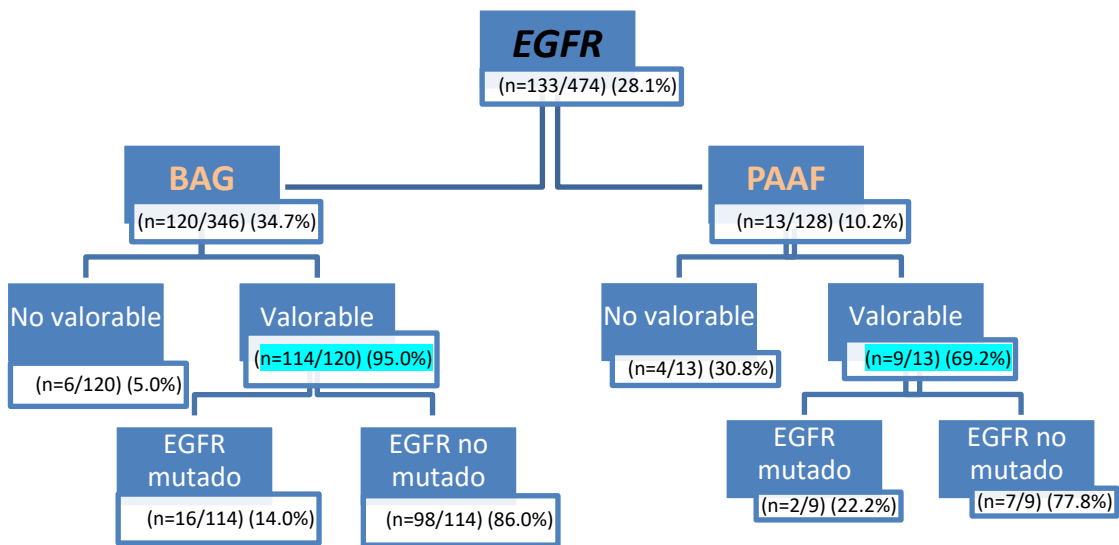


Figura 61: Esquema del rendimiento diagnóstico de las técnicas de BAG y PAAF para la correcta identificación de mutaciones de EGFR.

En el caso de la determinación de **translocaciones de ALK**, los resultados alcanzados por ambas técnicas, igualmente fueron superiores en las muestras obtenidas por BAG (94%) frente a las obtenidas por PAAF (60%) de manera estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

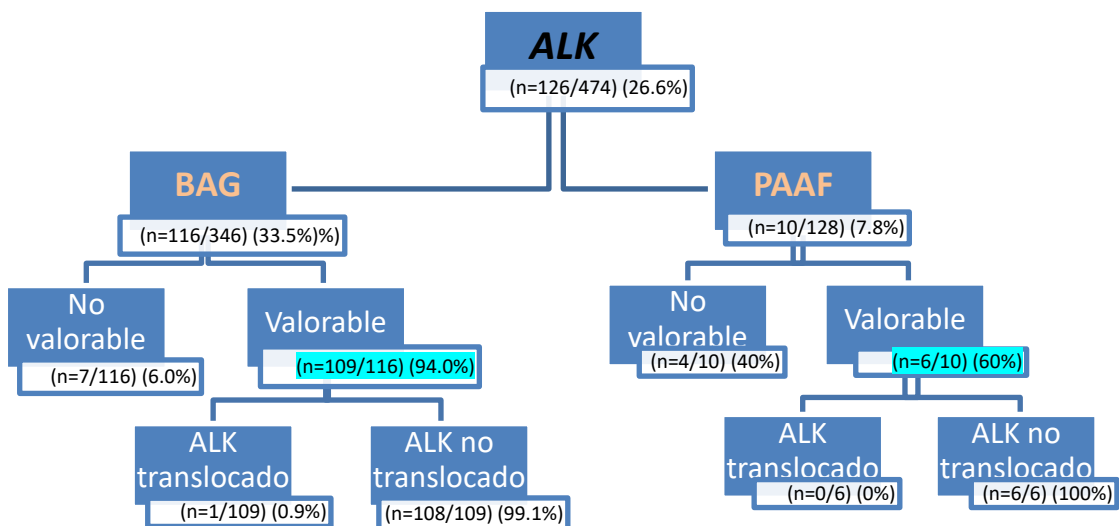


Figura 62: Rentabilidad diagnóstica de los procedimientos de BAG y PAAF para la determinación de translocaciones de ALK.

Por último, en lo que respecta a la más reciente determinación de la **expresión de PD-L1** en los carcinomas broncogénicos (que posibilita la instauración de tratamientos de inmunoterapia), la técnica de BAG asimismo deparó un significativo mayor éxito diagnóstico (94.1% de muestras adecuadamente evaluables). Por su parte, en nuestra investigación los procedimientos de PAAF no resultaron útiles para su determinación en los pocos casos en que fueron solicitados con este objetivo (n = 0/4, con un 0% de éxito), si bien la muestra es, por escasa, poco representativa (p < 0,001).

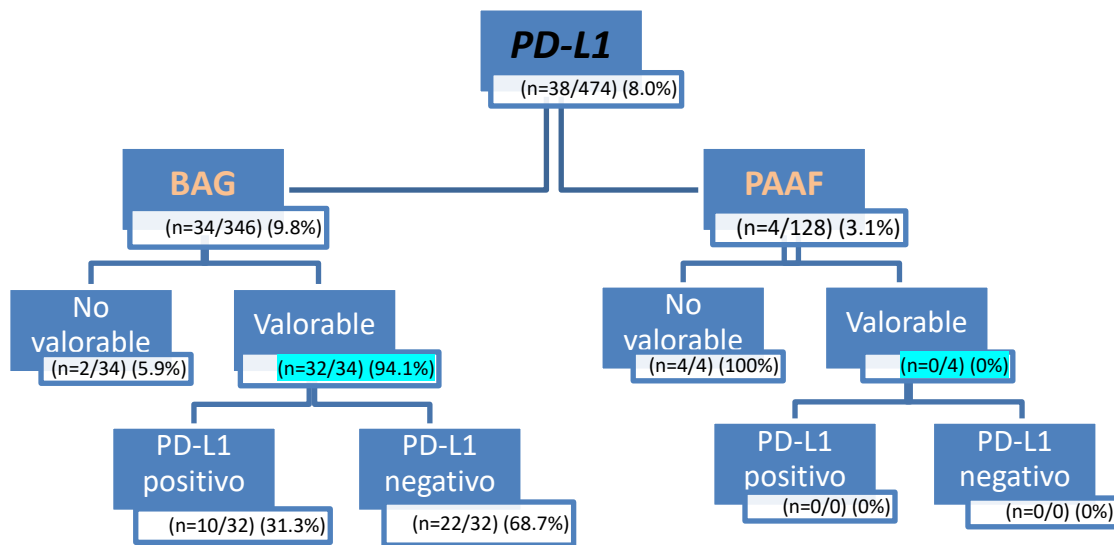


Figura 63: Utilidad de los procedimientos de BAG y PAAF para estudiar la determinación de la expresión de PD-L1 en las muestras obtenidas de los carcinomas pulmonares.

En el gráfico que se expone a continuación, se muestra la comparativa en el éxito diagnóstico alcanzado en la determinación de cada uno de los estudios moleculares por cada una de las técnicas percutáneas de obtención de muestras (BAG / PAAF). En los análisis de contingencia comparativos practicados, se confirma y corrobora el mayor rendimiento diagnóstico de la técnica BAG frente a la PAAF para la determinación de todos los tipos de estudios moleculares solicitados en nuestro trabajo (EGFR, ALK y PD-L1) como acabamos de revisar.

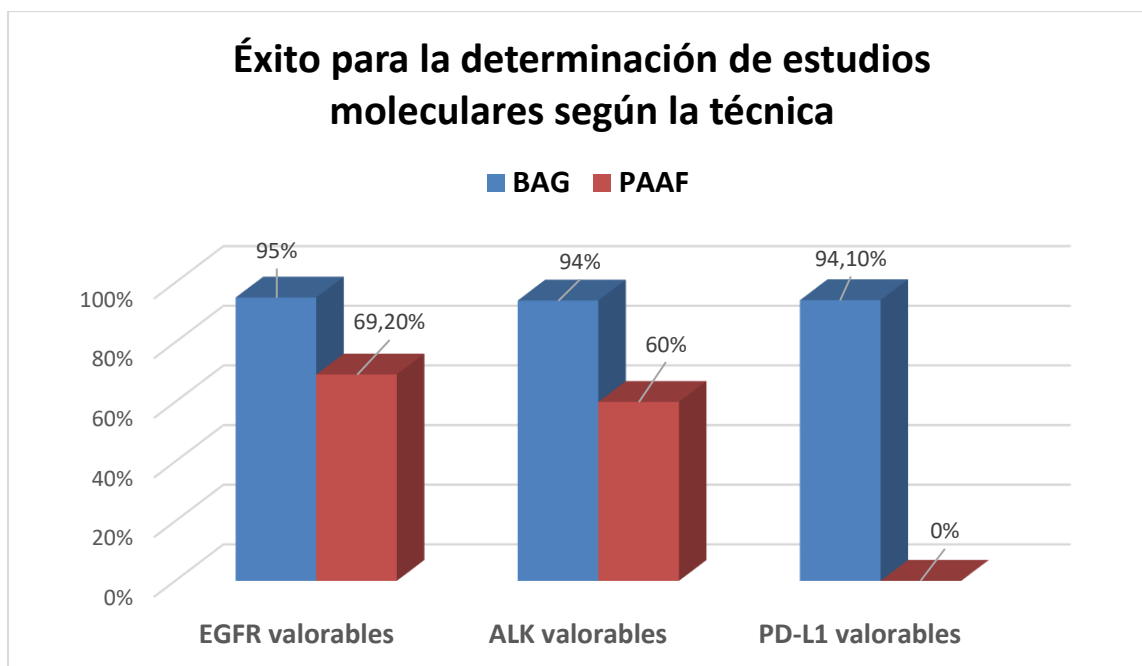


Figura 64: Comparativa del rendimiento diagnóstico alcanzado por los procedimientos de BAG y de PAAF percutáneos, para la determinación de cada tipo de estudio molecular en concreto.

Adicionalmente en los casos de **rebiopsias** de lesiones tumorales conocidas, con finalidad de análisis molecular, de novo o para valoración de aparición de resistencias a los tratamientos implementados, las tasas de éxito con técnica BAG han sido sobresalientes (94,4%).

7. Uso de la Fluoroscopia TC frente al TC convencional

Otro de los objetivos secundarios de nuestro estudio ha sido comparar las posibles diferencias en cuanto al **rendimiento diagnóstico de los procedimientos guiados por fluoroscopia TC frente a aquellos dirigidos por TC convencional en el grupo de lesiones intrapulmonares**. Dado que los casos realizados con técnica PAAF guiados por fluoroscopia TC únicamente suponían 17 de un total de 120 (10,8%), siendo por ello poco representativos, esta investigación se ha planteado exclusivamente para los procedimientos ejecutados mediante técnica BAG.

Los procedimientos de BAG de lesiones intrapulmonares dirigidas por fluoroscopia TC ascendieron a 197 casos (64,2% de todos los casos ejecutados por BAG). Por su parte, los

estudios de BAG de lesiones intrapulmonares ejecutados mediante TC convencional sumaron 110, representando un total del 35,8% de todas las BAG de lesiones intrapulmonares.

Al igual que en el análisis de inferencia realizado para comparar el rendimiento diagnóstico de las técnicas de BAG y de PAAF, expuesto anteriormente en el punto 2 de este apartado de resultados, el planteamiento de este análisis comparativo entre los procedimientos guiados por fluoroscopia TC y por TC convencional, se ha orientado desde 3 enfoques diagnósticos posibles:

- 1) La capacidad de los procedimientos para obtener muestras válidas (evaluables) para emitir un diagnóstico anatomopatológico (“Enfoque diagnóstico 1”).
- 2) El rendimiento diagnóstico de ambos abordajes para realizar una adecuada diferenciación entre lesiones benignas y malignas (“Enfoque diagnóstico 2”).
- 3) El rendimiento diagnóstico de la fluoroscopia TC y la TC convencional para obtener un adecuado diagnóstico definitivo y un consiguiente manejo terapéutico (“Enfoque diagnóstico 3”, éxito con intención diagnóstica y de tratamiento).

Los resultados de estos análisis inferenciales comparativos para ambos tipos de abordajes, se reflejan en la siguiente tabla:

BAG	FLUOROSCOPIA TC	TC CONVENCIONAL	p-value
Nº TOTAL DE CASOS <i>(% casos de lesiones intrapulmonares)</i>	197 (64,2%)	110 (35,8%)	
VALIDEZ MUESTRA (ENFOQUE 1) <i>(% casos válidos de los realizados)</i>	190 (96,44%)	98 (89,09%)	0.02
VALIDEZ BENIGNO / MALIGNO (ENFOQUE 2) <i>(% casos válidos de los realizados)</i>	178 (90,35%)	90 (81,81%)	0.048
VALIDEZ TIPIFICACIÓN AP ESPECÍFICA (ENFOQUE 3) <i>(% casos válidos de los realizados)</i>	176 (89,34%)	87 (79,09%)	0.022

Tabla 14: Rendimiento diagnóstico comparativo de los procedimientos de BAG de lesiones intrapulmonares guiados por fluoroscopia TC o por TC convencional, según los tres enfoques diagnósticos planteados.

Se puede comprobar con estos datos, la ostensible mejoría de los resultados cuando el procedimiento de BAG ha sido dirigido mediante fluoroscopia TC, para todos los enfoques diagnósticos propuestos, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en todos ellos.

8. Procedimientos de BAG y PAAF realizados sobre las mismas lesiones

Como último objetivo secundario de nuestro estudio, se ha valorado si existían diferencias en el rendimiento diagnóstico de la técnica de BAG y PAAF **cuando dichos procedimientos fueron realizados sobre las mismas lesiones diana**. Para establecer dicha comparación, se ha empleado el enfoque diagnóstico más exigente de los planteados (“Enfoque diagnóstico 3”), referente a la capacidad de ambas técnicas para obtener un diagnóstico definitivamente válido para la adecuada tipificación diagnóstica y el pertinente manejo terapéutico. La ejecución de ambas técnicas sobre una misma lesión diana, pudo ocurrir en dos escenarios diferentes:

- 1) Cuando se ambos procedimientos se realizaron **en dos tiempos distintos**: es decir, inicialmente se realizó una de las técnicas (BAG o PAAF) y posteriormente, usualmente ante un resultado insuficiente, inadecuado o considerado como un “éxito parcial con necesidad de repetición del procedimiento”, se decidió realizar una nueva toma de muestra percutánea con la técnica alternativa (**2º procedimiento**: BAG en caso de PAAF inicial o PAAF en caso de BAG inicial).
- 2) Cuando ambos procedimientos se realizaron **simultáneamente** (en el mismo acto) sobre la misma lesión diana.

En nuestra muestra hubo un total de 39 casos que cumplieron esta condición de haberse realizado un procedimiento de BAG y de PAAF sobre la misma lesión objeto de estudio. Además de estos 39 casos, uno de ellos fue sometido a dos procedimientos de BAG y a uno de PAAF, por tanto, se constituye un grupo de 40 BAG y de 39 PAAF. De estos 40 casos de BAG totales, en 29 casos se alcanzó un éxito diagnóstico (72,5%), mientras que en 11 casos no se obtuvo un resultado satisfactorio (27,5%). Por su parte, de los 39 casos totales de

PAAF, en 17 de ellos se alcanzó un éxito diagnóstico (43,6%) y en 22 de ellos no se consiguió un resultado exitoso (56,4%). El análisis de contingencia calculado a partir de estos **resultados globales** deparó una p de 0.017, demostrando la existencia de diferencias significativas entre ambas técnicas favorables a la técnica BAG.

Cuando se desglosan estos casos según la simultaneidad / sincronismo en la realización de ambos procedimientos de BAG y PAAF sobre las mismas lesiones objeto de estudio, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 1) **Cuando la ejecución de los procedimientos fue simultánea**, es decir, se llevaron a cabo en el mismo acto por parte del radiólogo sobre la misma lesión diana, los procedimientos de BAG alcanzaron un éxito diagnóstico en el 73,7% de las ocasiones (n=14/19). Por su parte, en este escenario las intervenciones practicadas por PAAF depararon un resultado diagnóstico exitoso en el 47,4% de los casos (n=9/19). El análisis de contingencia realizado con estos datos deparó una p de 0,018.
- 2) **Cuando los procedimientos fueron realizados sobre las mismas lesiones diana, pero en dos momentos distintos** (habitualmente por fracaso diagnóstico del primero de los procedimientos ejecutados, debido a muestra insuficiente, inadecuada, o con resultado de “éxito parcial con necesidad de repetición del proceso”), los datos obtenidos fueron los siguientes. En el caso de la técnica BAG como segundo procedimiento diagnóstico, se alcanzó un éxito diagnóstico en el 71,4% de los casos (n=15/21). Mientras que en los casos de uso de la técnica PAAF como segundo procedimiento diagnóstico, se consiguió un 40% de éxito diagnóstico (n=8/20). En esta situación el análisis de contingencia realizado con estos datos deparó una p de 0,09.

En el gráfico mostrado a continuación, se sintetizan visualmente las diferencias alcanzadas entre ambos tipos de técnicas en estas circunstancias (sobre las mismas lesiones diana).

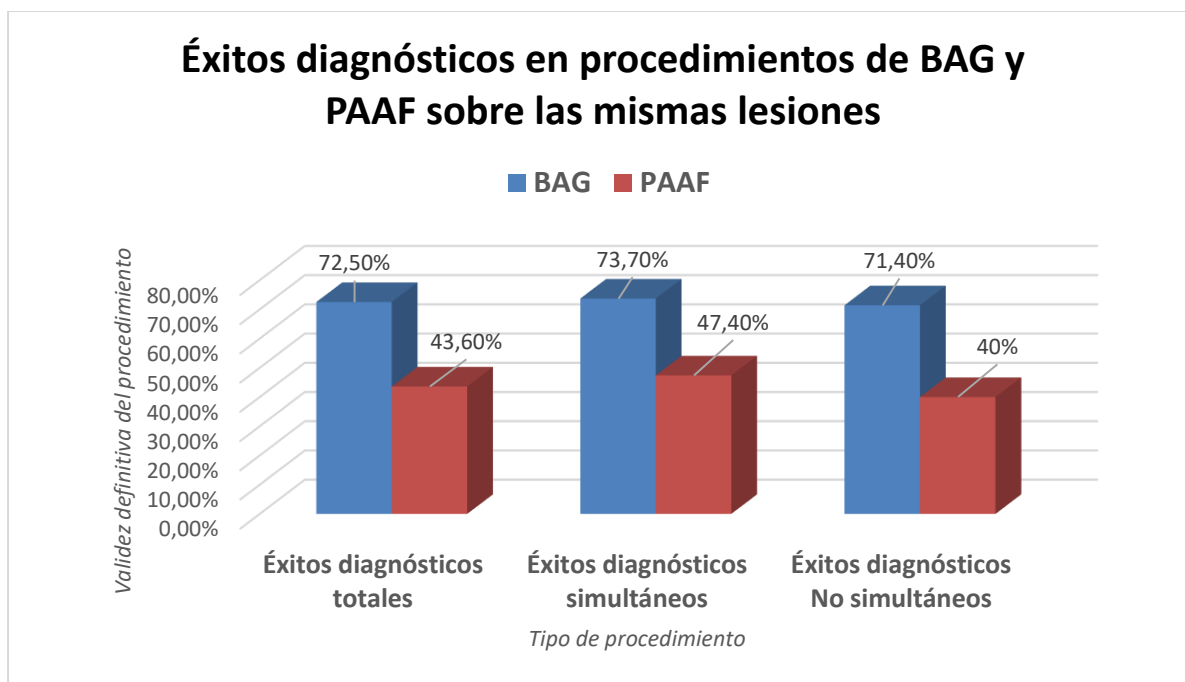


Figura 65: Comparativa del rendimiento diagnóstico de los procedimientos de BAG y PAAF cuando fueron realizados sobre las mismas lesiones diana (de manera simultánea o en diferentes tiempos), según el enfoque diagnóstico de validez definitiva para establecer el diagnóstico y tratamiento.

Queda así reflejado que, **en las circunstancias en las que las dos técnicas (BAG y PAAF) fueron ejecutadas sobre las mismas lesiones diana, la técnica BAG alcanzó una mayor tasa de resultados diagnósticos exitosos que la PAAF**, con significación estadística. Esta tendencia a la supremacía de la BAG se objetivó en los dos escenarios posibles: cuando ambos procedimientos fueron practicados simultáneamente en el mismo acto radiológico, o bien cuando se ejecutó la técnica como segundo procedimiento en un momento posterior tras un primer resultado insatisfactorio con la otra técnica (por muestra insuficiente, inadecuada, o por una caracterización parcial de la lesión que requiere de un segundo proceso diagnóstico de obtención de muestra).

VI. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Preámbulo

Las técnicas empleadas para la obtención de muestras de lesiones torácicas (PAAF / BAG) a partir de punciones percutáneas guiadas por exploraciones radiológicas (TC, fluoroscopia TC o ecografía) tienen un papel destacado en tres escenarios clínicos concretos:

- 1) **Manejo y diagnóstico del nódulo pulmonar** (usualmente el nódulo pulmonar indeterminado con una considerable probabilidad de malignidad): diferenciación de benignidad vs malignidad, caracterización anatomopatológica (y microbiológica, cuando procediese).
- 2) **Diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón**: tipificación anatomopatológica, realización de estudios moleculares (basales y de resistencia a los tratamientos implementados, cuando procedan).
- 3) **Diagnóstico de lesiones torácicas extrapulmonares**: mediastínicas, pleurales y de la pared torácica.

2. Consideraciones iniciales

En base a estos escenarios planteados con frecuencia en la práctica clínica habitual, surgen las siguientes consideraciones al respecto de la utilidad de las técnicas de obtención de muestras de lesiones torácicas intra y extrapulmonares guiadas mediante exploraciones radiológicas. Detallemos a continuación, la problemática en cada uno de estos escenarios clínicos para conocer el marco donde ubicar nuestros resultados.

2.1. Nódulos pulmonares

El uso cada vez mayor del TC en la práctica clínica habitual, inherentemente conlleva una detección creciente de **nódulos pulmonares**, que deben ser manejados en la asistencia clínica y hospitalaria. En series de casos reportados, aproximadamente un 15% de los estudios de TC

realizados detectan incidentalmente la presencia de nódulos pulmonares. En esta situación, la incidencia del cáncer de pulmón es del 1 al 2%. Por su parte, en los programas de detección precoz de cáncer de pulmón por TC (“CT screening for lung cancer”), implementados con mayor asiduidad en los planes de prevención sanitaria en diferentes comunidades y países, la proporción de identificación de NP asciende a alrededor del 24% (4). No obstante, incluso en esta “población seleccionada de alto riesgo para cáncer de pulmón”, únicamente el 5% de los NP detectados representarán un cáncer de pulmón (28).

Para el radiólogo, el término “nódulo pulmonar” puede representar no más que un mero descriptor, con una definición aparentemente bien conocida, la cual realmente poco revela acerca de la naturaleza histológica del “nódulo”, ni de las implicaciones clínicas del hallazgo* (17). No obstante, para el clínico receptor de la información y, más importante aún, para nuestro paciente, el término nódulo pulmonar inmediatamente es interpretado como “una bandera roja”, pues su simple presencia alerta, asumiéndose como una lesión que puede ser o puede llegar a ser un cáncer de pulmón. Comprensiblemente, su notificación es percibida como una amenaza causando una sustancial ansiedad y angustia. Por los datos anteriormente referidos, el radiólogo es consciente de que la probabilidad real de que el nódulo pulmonar pueda representar un cáncer de pulmón es relativamente baja, de hecho, en base a dichos estudios, se puede afirmar que más del 95% de los nódulos pulmonares detectados en exploraciones de TC no suponen ni supondrán cánceres de pulmón. Nuestros pacientes, sin embargo, casi nunca son conocedores de estos datos, e incluso aún si los conociesen, con gran probabilidad no estarían reconfortados por ellos.

Estas circunstancias generan por ello un dilema asistencial, pues la gran mayoría de estos nódulos pulmonares representan patologías benignas, donde no cabría considerar actuaciones invasivas para nuestros pacientes. Sin embargo, un porcentaje de estos nódulos pulmonares serán la manifestación inicial de un cáncer de pulmón, sobre los cuales cabe actuar lo antes posible.

**Definición de nódulo pulmonar según el glosario terminológico de la Sociedad Fleischner: “Una opacidad de morfología redondeada o irregular, bien o mal definida, con un diámetro inferior a 3 cm” (13, Hansell Glosario 2008).*

Para ayudar a los clínicos y radiólogos en esta toma de decisiones se han elaborado diferentes **guías de práctica clínica**, en permanente actualización, que pretenden homogenizar la estrategia de manejo de los nódulos pulmonares detectados de forma incidental. Estas guías pivotan sobre la información proporcionada por los estudios de TC, técnica que se erige como la exploración principal en lo que respecta al manejo de los NP. En ocasiones, la información del TC es suficiente para certificar el origen benigno de los nódulos pulmonares. En el resto de casos, estos NP quedarán incluidos en la categoría de **nódulos pulmonares indeterminados**. Como se ha explicado en el apartado de introducción, para una correcta valoración, el estudio de TC requiere de una técnica de adquisición adecuada que permita un análisis meticuloso del nódulo en cuestión, en cuanto a su tamaño, morfología, delimitación de sus márgenes y densidad.

Estas guías, para establecer sus recomendaciones de manejo, toman como punto de partida principal el tamaño de los nódulos pulmonares indeterminados. No obstante, en sus últimas actualizaciones estas normativas coinciden en otorgar una mayor relevancia a la probabilidad de malignidad asociada a las características morforradiológicas del nódulo y a la presencia de otros factores de riesgo del paciente. De forma pragmática, el manejo de los nódulos pulmonares indeterminados propuesto por estas guías de práctica clínica está basado en la probabilidad de que correspondan a un cáncer:

- Dado el bajo riesgo de cáncer asociado a los nódulos pulmonares < de 6 mm, estimado como < del 1% según las últimas recomendaciones de la Fleischner Society, las de mayor divulgación (21), **éstos no requieren de seguimientos evolutivos ni de otras actitudes**. La normativa de la BTS baja este umbral de no actuación a los NP de tamaño < de 5 mm (18).
- Por su parte, en los nódulos pulmonares de entre 5 (o 6) mm y 8 mm de diámetro, se establece la recomendación de **realización de controles evolutivos con TC torácico de baja dosis**, ya que en este grupo las series han notificado una probabilidad de malignidad menor del 2,5%.
- En los nódulos pulmonares indeterminados > de 8 mm, las diferentes guías recomiendan **establecer la “probabilidad de malignidad” (PM)** de dichos NP, lo cual, con diferentes matices y estrategias según la normativa en cuestión, puede establecerse por medio de modelos cualitativos (en base al juicio clínico) o mediante modelos predictivos cuantitativos. Independientemente del modelo escogido para ello,

como conducta general en estos nódulos pulmonares indeterminados > de 8 mm las guías de práctica clínica recomiendan:

- 1) **Cuando la PM del NP sea baja (< 5-10%):** realizar **seguimiento radiológico** mediante estudios seriados de **TC de baja dosis de radiación**.

- 2) **Cuando la PM del NP sea intermedia (5-10% hasta 65-70%):**
 - considerar estudio complementario de PET o PET – TC, cuyos resultados arrojaran una nueva PM, que determinará la conducta posterior:
 - ✓ **Seguimiento por TC:** si la nueva PM estimada es < del 10%
 - ✓ **Biopsia guiada por imagen:** si la nueva PM estimada es entre el 10% y el 70%
 - ✓ **Escisión quirúrgica:** si la nueva PM estimada es > del 70%, con finalidad diagnóstica y de tratamiento. En los pacientes no aptos a la cirugía o la biopsia, se pueden proponer opciones de tratamiento curativo no quirúrgico.
 - De manera alternativa (fundamentalmente si no existe fácil disponibilidad del PET):
 - ✓ Proceder directamente con **biopsia guiada por imagen**.

- 3) **Cuando la PM del NP sea alta (> del 65-70%):** se recomienda realizar directamente **escisión quirúrgica** del NP (biopsia quirúrgica escisional con o sin cirugía ampliada), obviando la realización de PET / PET – TC, pues en estos pacientes con una alta probabilidad de malignidad pre-test, un resultado negativo de dicha prueba no excluiría malignidad de forma fiable (34). En los pacientes no aptos a la cirugía o la biopsia, se pueden proponer opciones de tratamiento curativo no quirúrgico.

Estas pautas generales de actuación quedan supeditadas y matizadas por las preferencias del paciente (una vez adecuadamente informado de las posibles alternativas), por sus comorbilidades y su reserva cardiopulmonar, así como por la disponibilidad de las diferentes técnicas en el medio hospitalario concreto.

Como se ha referido previamente en la introducción, estas recomendaciones de manejo se ajustan a los **nódulos pulmonares sólidos**, existiendo ciertas modificaciones en los casos de nódulos pulmonares subsólidos por sus particularidades.

De esta breve exposición se advierte, el rol fundamental que en el manejo de los nódulos pulmonares desempeñan **las técnicas de toma de muestra guiadas por imagen, constituyendo la opción de elección en los casos de NP con una intermedia probabilidad de malignidad (10-70%)**. Adicionalmente, estas técnicas adquieren protagonismo en los NP indeterminados en seguimiento en los que se establece una tasa de crecimiento sospechosa de malignidad, en aquellos casos en los que el paciente prefiere una prueba de malignidad previa a la cirugía (fundamentalmente por alto riesgo quirúrgico), así como en los que se sospecha de un diagnóstico benigno que requiere de un tratamiento específico.

2.2. Cáncer de pulmón

Otro escenario clínico, también subsidiario de biopsias percutáneas guiadas por la imagen, es aquel caso donde a pesar de ser clara la sospecha de malignidad de las lesiones pulmonares (usualmente manifestadas como nódulos pulmonares o masas), es preciso conocer el subtipo histológico de la neoplasia o bien es necesario establecer su correcta estadificación, para poder pautar el tratamiento oncológico específico indicado.

El cáncer de pulmón representa un problema sanitario de primer orden, constituyendo de forma global el tipo de cáncer con mayor incidencia (13%). Asimismo, supone la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo occidental (19%) (1). Esto se debe, entre otros factores, a que la enfermedad se detecta frecuentemente en un estadio avanzado, no siendo resecable al diagnóstico al menos en el 70% de los casos (2,3). En estas circunstancias se hace precisa una adecuada tipificación anatomopatológica a partir de pequeñas muestras obtenidas por técnicas diagnósticas, que posibiliten un adecuado tratamiento específico según el tipo de tumor.

Destacar, asimismo, que el 80% de todos los casos de cánceres de pulmón diagnosticados representan tipos de cáncer pulmón de células no pequeñas (CPCNP). En estos CPCNP se dispone actualmente de terapias dirigidas a alteraciones moleculares, incluida la inmunoterapia, que ofrecen excelentes resultados de respuesta y de periodos libres de

progresión. Por este motivo, es esencial identificar a los pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de estos tratamientos.

En este sentido, con el advenimiento de las nuevas terapias oncológicas “dirigidas”, el **estudio de las mutaciones moleculares** ha constituido en los últimos años una revolución en cuanto a los requerimientos exigidos a las biopsias pulmonares. Estas terapias personalizadas, obligan a la obtención de muestras válidas para el estudio de dichos test moleculares, no sólo en los nuevos diagnósticos obtenidos, sino también para determinar la posible aparición (en las neoplasias ya diagnosticadas) de mutaciones de resistencia a los tratamientos iniciados que determinan progresiones de enfermedad tumoral (**rebiopsias**).

En este contexto clínico del **diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón**, la obtención de pequeñas muestras mediante técnicas de punción percutánea transtorácica dirigidas por TC, fluoroscopia TC o ecografía de lesiones pulmonares, permite realizar en estas muestras estudios de caracterización anatomopatológica, de inmunohistoquímica y adicionalmente estudios moleculares en los casos indicados.

En los servicios de radiodiagnóstico, las biopsias guiadas por imagen pueden ser **monitorizadas por TC, por fluoroscopia TC y en ocasiones por ecografía** (acceso limitado a las lesiones de localización periférica en contacto con la superficie pleural o con la pared torácica). Como se ha explicado, para ello pueden emplearse o bien técnicas de **Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)** que permiten un examen citológico, o bien técnicas de **Biopsia con Aguja Gruesa (BAG)** que posibilitan la obtención de un espécimen para su estudio histológico. Las diferencias en el rendimiento diagnóstico de ambos procedimientos de obtención de muestras torácicas percutáneas son aún inciertas y controvertidas en los estudios publicados, estando influenciadas no sólo por heterogeneidades en lo que respecta a la metodología del uso de la técnica de PAAF y BAG, sino también por los objetivos de éxito diagnóstico perseguidos: mera diferenciación entre lesiones benignas y malignas, adecuado diagnóstico específico anatomopatológico, éxito atendiendo al principio de “intención de diagnóstico y tratamiento” (definido por la utilidad del resultado obtenido del procedimiento para poder instaurar el tratamiento oportuno, en el contexto del momento de su obtención), etc. En este sentido, un reciente metaanálisis (107), concluye que, aunque en lo que respecta a la diferenciación entre lesiones benignas y malignas las diferencias en la precisión diagnóstica entre ambas técnicas no son concluyentes, la literatura actual está afectada por sesgos de publicación que impiden obtener conclusiones confiables, enfatizando

en la necesidad de desarrollar más estudios y mejor desarrollados metodológicamente, con una mayor homogenización en términos de muestras y tipo de técnicas empleadas.

Adicionalmente, entre los objetivos de nuestra investigación, se incluye evaluar la influencia que los diferentes factores sociodemográficos y clínicos del paciente, las diferentes características de los nódulos / masas pulmonares y los diversos factores dependientes de los procedimientos realizados, tienen sobre la **obtención de fracasos diagnósticos** con ambas técnicas. El conocimiento de dichos factores (asociados a los fracasos diagnósticos), permitirá una óptima selección de los pacientes candidatos a dichos procedimientos. Su conocimiento previo, por una parte, podría optimizar la toma de decisiones inicialmente, indicando la realización de otras exploraciones diagnósticas alternativas a la biopsia en los casos de presencia de dichos factores asociados a fracasos diagnósticos. Por otra parte, en determinados casos su conocimiento previo podría permitir su corrección, para incrementar el rendimiento diagnóstico de estos procedimientos de biopsia. Asimismo, la identificación y consideración de la presencia de estos factores tras un procedimiento “no diagnóstico”, será relevante para la asunción de los diagnósticos obtenidos, influenciando en la probabilidad post-test de malignidad de la lesión.

Dado que los dos condicionantes principales en la elección de un procedimiento diagnóstico son el **rendimiento diagnóstico y la seguridad del mismo**, el presente estudio evalúa, asimismo, la frecuencia de aparición y la gravedad de las complicaciones acaecidas con ambas técnicas.

Resulta por ello de notoria importancia, conocer cuáles son los factores clínicos y sociodemográficos dependientes de los pacientes, los factores dependientes de la lesión objeto de biopsia, y aquellos dependientes de los procedimientos desarrollados o de los resultados obtenidos, que **se asocian con una mayor tasa de aparición de complicaciones**. Ello permitirá tenerlos en consideración en el planteamiento diagnóstico inicial, para la adecuada indicación del procedimiento diagnóstico. Por otra parte, en ciertas ocasiones, su conocimiento posibilitará su modificación o evitación cuando fuese posible, en aras a incrementar la seguridad de la técnica de biopsia.

2.3. Lesiones torácicas extrapulmonares

Por último, en estas consideraciones introductorias a la discusión de los resultados, cabe reseñar que la mayoría de estudios reportados en la literatura científica han centrado su

interés únicamente en las biopsias transtorácicas de los nódulos y masas pulmonares. Es por ello, que estas publicaciones no reflejan de forma justa y apropiada la práctica clínica diaria habitual de los radiólogos torácicos, en la cual, más allá de los nódulos y masas pulmonares, un amplio espectro de **lesiones torácicas extrapulmonares (mediastínicas, pleurales y de pared torácica)** son acometidas mediante procedimientos de PAAF o BAG percutáneos guiados por técnicas de imagen, con la finalidad de establecer su diagnóstico anatomopatológico (y en ocasiones microbiológico). Esta circunstancia se ha tenido en consideración al abordar los planteamientos diagnósticos de nuestra investigación.

3. Capacidad diagnóstica

Para el diagnóstico de las lesiones pulmonares y torácicas en los servicios de radiodiagnóstico de muchos centros hospitalarios se desarrollan ambas técnicas de obtención de muestras (PAAF y BAG) con muy buenos resultados diagnósticos. La elección de la técnica fundamentalmente se basa en la experiencia de ambos especialistas (radiólogos y patólogos), el contexto clínico de las lesiones, su accesibilidad, localización y relación con estructuras “sensibles” potencialmente dañables, y el tamaño de las mismas. En los últimos años, las muestras obtenidas de lesiones pulmonares son sometidas a estudios inmunohistoquímicos (IHQ) de rutina que permiten distinguir entre carcinomas primarios y metastásicos. Además, en el caso de los clasificados como metastásicos las técnicas de IHQ ayudan a identificar el origen neoplásico primario, y en los casos clasificados como neoplasias primarias pulmonares permiten una tipificación específica de las mismas. Más recientemente, de forma progresiva, se ha añadido la exigencia de la determinación de análisis moleculares en estas muestras. Si bien a día de hoy no existe una recomendación oficial sobre cuál es la mejor técnica a emplear en el diagnóstico de las lesiones torácicas, los recientes avances en tratamientos de quimioterapias específicas y en las nuevas terapias dirigidas del cáncer de pulmón, así como la creciente necesidad de realizar diagnósticos prequirúrgicos específicos de los subtipos histopatológicos y análisis moleculares, han llevado al requerimiento progresivo de obtención de muestras con mayor cantidad de tejido. Siguiendo esta línea argumental, una encuesta desarrollada entre los miembros de la Sociedad Torácica de Radiología americana (Society of Thoracic Radiology, STR) en 2015, reveló un cambio de tendencia en la praxis de los radiólogos encuestados en los últimos años. De este modo, en la anterior encuesta realizada a sus miembros en el año 2005, tan sólo el 27% de los

radiólogos encuestados manifestaba preferir la realización de procedimientos de BAG comparado con el 73% que prefería realizar procedimientos de PAAF para las lesiones pulmonares. No obstante, en la última encuesta de la STR del año 2015, el 85% de los radiólogos admitía ejecutar los procedimientos de biopsia transtorácica mediante biopsia con aguja gruesa (BAG), de forma exclusiva o en combinación con PAAF, en oposición a sólo un 15% de los cuales que prefería la realización exclusiva de procedimientos de punción aspiración con aguja fina (PAAF) en su práctica clínica habitual (108).

Conocer y comparar el rendimiento diagnóstico en el estudio de las lesiones torácicas intra y extrapulmonares con las técnicas de PAAF y BAG percutáneas guiadas por exploraciones de imagen en un servicio de radiodiagnóstico, ha constituido uno de los objetivos fundamentales de nuestro trabajo.

3.1. Rendimiento diagnóstico de las técnicas de BAG y PAAF en función del “enfoque diagnóstico”

Los indicadores de capacidad diagnóstica pueden ser evaluados de diferentes maneras en función de los objetivos pretendidos (y una vez calculados, pueden ser confrontados con el propósito de comparar ambas técnicas). En este sentido, en nuestra investigación, se han desarrollado 4 objetivos de capacidad o rendimiento diagnóstico, de menos a más “ambiciosos o exigentes”, en base a la información diagnóstica proporcionada por las técnicas de biopsia:

A) Capacidad de los procedimientos para obtener muestras válidas para poder emitir un diagnóstico anatomopatológico (“enfoque diagnóstico 1”):

- Hace referencia a la diferencia entre ambas técnicas para la obtención de muestras evaluables (suficientes y técnicamente válidas) para emitir un diagnóstico histológico. Contrariamente a estas muestras válidas, estarían los “fracasos de muestra”, así catalogados por tratarse de especímenes de calidad y/o cantidad “insuficientes” o por tratarse de muestras finalmente “no obtenidas” (por ejemplo, por aparición de alguna complicación durante el proceso de obtención que obliga a abortarlo).

B) Capacidad de ambos procedimientos para diferenciar correctamente lesiones benignas y malignas (“enfoque diagnóstico 2”):

- Este es el objetivo principal de la mayoría de las publicaciones reportadas hasta la fecha. Objetivo más exigente que el anterior, pero no completo.

C) Capacidad diagnóstica de ambos procedimientos para obtener un diagnóstico específico definitivo, atendiendo al “principio de intención de diagnóstico y tratamiento” (“enfoque diagnóstico 3”):

- Hace referencia a la utilidad y aceptación por parte del clínico del resultado obtenido del procedimiento como “resultado exitoso definitivo”, el cual permite instaurar directamente el tratamiento oportuno.
- Se trata, por tanto, de la tipificación del subtipo histológico concreto, con toda la información necesaria para que el clínico adopte la conducta terapéutica definitiva en base a su resultado, sin precisar de nuevas tomas histológicas adicionales. Con los avances científicos referidos, en función del momento de obtención de la muestra, el conocimiento de los estudios moleculares podía constituir o no un requerimiento diagnóstico (dictaminado por el oncólogo). Indudablemente, se trata del objetivo diagnóstico más exigente y completo.

D) Capacidad diagnóstica de ambas técnicas atendiendo a la clasificación de sus resultados en una escala ordinal de éxito o fracaso (“enfoque diagnóstico 4”):

- El último enfoque diagnóstico referido (“de intención de diagnóstico y tratamiento”) constituye sin duda, el más complejo de calcular, e idóneamente se beneficia de clasificar los resultados obtenidos en varias categorías ordinales de éxito o fracaso. Estas categorías vendrán establecidas en función de la capacidad de los procedimientos para obtener toda la información que de ellos se pretendía cuando fueron solicitados (consultar en el apartado de material y métodos la descripción de estas categorías ordinales de éxito / fracaso diagnóstico).

Desafortunadamente, este **enfoque “realista”, basado en la utilidad definitiva en la práctica clínica de los resultados de las técnicas de biopsia realizadas (“planteamientos diagnósticos 3 y 4”)**, apenas ha sido explorado por las publicaciones revisadas, las cuales limitan sus objetivos diagnósticos a la obtención de muestras evaluables anatomopatológicamente o a la correcta diferenciación entre lesiones benignas y malignas (“enfoques diagnósticos 1 y 2”). Excepcionalmente, alguna publicación contempla el

diagnóstico “específico” histológico de las lesiones, como un objetivo en la evaluación diagnóstica de ambas técnicas. Desarrollar este planteamiento diagnóstico “práctico y real” para conocer la verdadera utilidad clínica de los procedimientos de biopsia transtorácica mediante PAAF y BAG, ha constituido una de las principales motivaciones para la realización de nuestra investigación.

Cuando comparamos los resultados de nuestro estudio con los previamente reportados, debemos por tanto conocer si el objetivo diagnóstico que estamos comparando es o no el mismo (a que considera cada estudio como “caso verdadero positivo” o “caso verdadero negativo”, “éxito” o “fracaso”), en aras a poder establecer una comparación justa y realista. Desafortunadamente, en bastantes publicaciones esta información no está suficiente ni claramente explicada o argumentada, dejando lugar a la duda.

En líneas generales, los errores diagnósticos de los procedimientos de biopsia pueden dividirse en falsos negativos, falsos positivos y en resultados “no evaluables”. A este respecto, **otra cuestión de suma importancia es la que hace referencia a cómo son manejados y considerados estos resultados “no evaluables” (es decir, los fracasos de las muestras recogidas**, por tratarse de muestras insuficientes, o muestras finalmente no obtenidas por incidencias o complicaciones acaecidas durante la realización de los procesos). Cuando una biopsia depara una muestra no evaluable debido a un espécimen insuficiente o no obtenido, la incertidumbre sobre el diagnóstico de la lesión permanece sin resolver, y un procedimiento médico adicional es requerido para confirmar el diagnóstico. Por ello, los resultados no evaluables deberían ser considerados como fallos diagnósticos (fracasos), independientemente de si el diagnóstico final fuese benigno o maligno. Sin embargo, muchos de los estudios revisados no siguen esta conducta, de modo que los datos de sensibilidad y especificidad de los procedimientos de biopsia están sobreestimados en base a los resultados publicados de los mismos. De hecho, son varios los artículos previos que en su análisis de rendimiento diagnóstico excluyen a los resultados no evaluables, ofreciendo por ello un “enfoque reduccionista y manipulado” (109-111), mientras que otros estudios incluyen a los resultados no evaluables directamente como resultados negativos (para malignidad) (68). Desafortunadamente, algunas otras publicaciones ni siquiera mencionan cómo manejan y catalogan a estos resultados no evaluables cuando calculan sus rendimientos diagnósticos (112,113).

En base a los resultados de nuestro estudio, **los procedimientos ejecutados mediante técnica BAG** con guía de TC, fluoroscopia TC o ecografía, sobre lesiones torácicas (tanto en el grupo global de lesiones intra y extrapulmonares, como en el grupo específico de lesiones exclusivamente intrapulmonares), **alcanzaron unas tasas de éxito diagnóstico considerablemente mayores que las obtenidas mediante técnica PAAF**. Este mayor rendimiento diagnóstico de los procedimientos de BAG frente a los de PAAF fue identificado para los cuatro enfoques diagnósticos planteados en nuestra investigación.

De este modo, en cuanto a la **capacidad diagnóstica para obtener muestras evaluables (enfoque diagnóstico 1)**, en el caso del grupo global de todas las lesiones se alcanzó un éxito con la técnica BAG del 93,4% frente a un éxito del 90,6% con la técnica PAAF. En el caso del grupo específico de lesiones intrapulmonares, la BAG obtuvo un éxito del 93,8% frente a un éxito del 90,8% con la PAAF.

En cuanto a la **capacidad diagnóstica de ambas técnicas para diferenciar adecuadamente las lesiones benignas de las malignas (enfoque diagnóstico 2)**, en el grupo global de lesiones intra y extrapulmonares se alcanzó un éxito diagnóstico en el 87,6% de las BAG frente a un éxito diagnóstico en el 81,2% de las PAAF (si se incluyen las muestras no evaluables como fracasos diagnósticos). Estas tasas de éxito obviamente mejoraron en ambas técnicas con la exclusión de las muestras con material insuficiente, abordaje “reduccionista” planteado por numerosas publicaciones previas (con un éxito diagnóstico con BAG del 93,8% vs del 89,7% con PAAF). El rendimiento diagnóstico en el grupo específico de lesiones intrapulmonares, asimismo, ha sido superior con la técnica BAG, con cifras de éxito diagnóstico similares en ambas técnicas a las obtenidas en el grupo global de lesiones. Los principales parámetros estadísticos de capacidad diagnóstica en ambos grupos de lesiones, ponen de manifiesto la supremacía en este planteamiento diagnóstico (diferenciación de benignidad versus malignidad) de la técnica BAG sobre la técnica PAAF:

- Grupo global de lesiones (BAG vs PAAF): sensibilidad (93% vs 88%), especificidad (100% vs 100%), VPP (100% vs 100%), VPN (69% vs 56%), razón de verisimilitud negativa (0,07 vs 0,12), exactitud diagnóstica (94% vs 90%).
- Grupo específico de lesiones intrapulmonares (BAG vs PAAF): sensibilidad (92% vs 87%), especificidad (100% vs 100%), VPP (100% vs 100%), VPN (67% vs 56%), razón de verisimilitud negativa (0,08 vs 0,13), exactitud diagnóstica (93% vs 89%).

Por su parte, en cuanto al tercero y más ambicioso de los enfoques diagnósticos evaluados, referente a la **capacidad de tipificación “con intención diagnóstica y de manejo terapéutico” (enfoque diagnóstico 3)**, también los procedimientos de BAG obtienen mejores tasas de éxito frente a los realizados por PAAF, tanto en el grupo global de todas las lesiones (86,1% de éxitos diagnósticos con BAG versus 71,9% de éxitos con PAAF), como en el grupo específico de lesiones intrapulmonares (85,7% de éxitos diagnósticos con BAG versus 73,3% de éxitos con PAAF). Cabe destacar que con este planteamiento diagnóstico se alcanzó una diferencia que resultó estadísticamente significativa entre ambas técnicas.

Cuando clasificamos los resultados alcanzados por ambas técnicas en diferentes **categorías ordinales más específicas y detalladas de éxito o fracaso**, que permitan una mejor asunción de la probabilidad post-test de los resultados obtenidos, se encuentra evidencia estadísticamente significativa también favorable para los procedimientos de BAG frente a los de PAAF en ambos grupos de lesiones (OR de 3,11 con una $p < 0,001$ en el grupo global de lesiones, y OR de 2,96 con una $p < 0,001$ en el grupo de lesiones intrapulmonares).

Nuestros resultados están en consonancia con los reportados por publicaciones previas para cada uno de los planteamientos diagnósticos evaluados. En lo referente a la primera premisa diagnóstica consistente en **la idoneidad y aptitud de las muestras extraídas para obtener un diagnóstico anatomopatológico (enfoque diagnóstico 1)**, Guimaraes et al (114), en su trabajo comparativo de ambos procedimientos para el diagnóstico de las lesiones pulmonares, notificó un 84% de muestras válidas para su estudio anatomopatológico en los procedimientos efectuados por PAAF, frente a un 96,9% de muestras evaluables en los procedimientos dirigidos por BAG. En esta misma línea de aptitud diagnóstica, Lee comunicó un 91,1% de procedimientos de PAAF con muestras evaluables, frente a un 98,7% con exploraciones conducidas por BAG (115). Igualmente, Sangha y colaboradores (116) también reportaron un mayor porcentaje de muestras válidas para su estudio anatomopatológico en las exploraciones dirigidas por BAG que en las realizadas por PAAF (90,6% frente a 79% respectivamente). Nuestros resultados confirman la supremacía de los procedimientos de BAG para este objetivo diagnóstico, en la misma línea que las publicaciones reportadas.

En lo respectivo a **la capacidad de ambas técnicas para diagnosticar y diferenciar adecuadamente patología benigna de patología maligna (enfoque diagnóstico 2)**, la Sociedad Torácica Británica (BTS), en sus últimas guías de manejo del nódulo pulmonar de

2015, evalúa retrospectivamente 11 series de casos publicados de PAAF y BAG transtorácicas de lesiones pulmonares (18). A pesar de las heterogeneidades existentes entre estas series en cuanto a los criterios de inclusión, tamaño de los nódulos pulmonares analizados, empleo de diferentes agujas de punción, presencia o ausencia de anatomopatólogo en la sala de TC en los casos de PAAF, etc; las guías británicas estiman que los datos agrupados ofrecen una evaluación general del rendimiento de la biopsia percutánea en la práctica clínica (en términos globales, sin diferenciar entre PAAF y BAG) para la correcta diferenciación de patologías benignas y malignas, que depara una sensibilidad global del 90,7% (de entre el 77% y el 97% según las series individuales), una especificidad del 93,9% (de entre 72% y el 100% según las publicaciones), un valor predictivo positivo (VPP) del 97,4%, un valor predictivo negativo (VPN) del 79,9% y una razón de verosimilitud negativa (LR negativa) del 0,10. Cuando se desglosa la información atendiendo a la técnica realizada (PAAF versus BAG), resultan de especial interés dos metaanálisis publicados que siguen este mismo planteamiento diagnóstico de correcta diferenciación de lesiones benignas y malignas. El primero de ellos, de Yao y colaboradores (117), estima mejores resultados con los procedimientos de BAG que con los de PAAF, notificando para los casos de BAG una sensibilidad del 85,7% - 97,4%, frente a una sensibilidad para los casos de PAAF del 81,3% - 90,8%; una especificidad para las técnicas de BAG del 88,6% - 100% y para las exploraciones de PAAF del 75,4% - 100%; una exactitud diagnóstica del 89% - 96,9% para la BAG y del 79,7% - 91,8% para la PAAF. El segundo de estos metaanálisis conducidos por Zhang (107), que valora los resultados de 21 estudios, comunica unos valores agrupados para el conjunto de procedimientos de BAG frente al grupo de procedimientos de PAAF, que se resume de la siguiente forma respectivamente: sensibilidad del 95% (grupo BAG) y del 90% (grupo PAAF), especificidad del 99% (BAG) y del 99% (PAAF), y una razón de verosimilitud negativa (LR negativa) del 0,06 y del 0,14 para procedimientos de BAG y PAAF respectivamente. Para este supuesto diagnóstico, los resultados de nuestra investigación siguen esta misma línea, evidenciando mejores porcentajes en todos los parámetros estadísticos en las exploraciones conducidas por BAG.

Del mismo modo, en lo referente a la obtención de muestras válidas para **tipificar las lesiones con “intención de diagnóstico y tratamiento” (enfoque diagnóstico 3)**, los escasos estudios que anteriormente han abordado este exigente planteamiento, han indicado una tasa de éxito diagnóstico del 72,4% para el conjunto global de procedimientos de PAAF y BAG de lesiones intrapulmonares (por tanto, un 27,6% de resultados no diagnósticos)

(115). Cuando estos resultados se estratificaron según la técnica empleada, en aquellos obtenidos por BAG también se identificó una mayor tasa de éxito diagnóstico alcanzándose un 77,6% (75,6% con agujas de 20G y un 83,2% con agujas de 18G), mientras que en los procedimientos llevados a cabo mediante técnica PAAF (agujas 22G), el porcentaje de resultados diagnósticos obtenidos fue sensiblemente menor (del 65,6%). Por su parte, Guimaraes et al (114), en su análisis comparativo entre ambas técnicas para el caso de lesiones intrapulmonares, reporta un porcentaje de resultados diagnósticos específicos del 85,6% mediante BAG, frente a un 68,2% de resultados con diagnóstico específico en los casos realizados por PAAF. Cabe reseñar, que en este estudio no se toma en consideración como requisito diagnóstico los resultados de los análisis moleculares, pues no fueron practicados en el momento del estudio. Como se observa, los resultados de nuestra investigación están en consonancia con los de estas dos publicaciones, si bien en nuestro caso los mejoran sensiblemente por alcanzar un éxito con este enfoque diagnóstico con la técnica BAG del 86,1% y del 85,7% y con la técnica PAAF del 71,9% y del 73,3% (para el grupo conjunto de lesiones intra y extrapulmonares, y para el grupo exclusivo de lesiones intrapulmonares, respectivamente). Esta superioridad alcanza significación estadística, como así demuestra la razón de probabilidades (BAG con un OR de 3,11 con una $p < 0,001$ en el grupo global de lesiones, y BAG con un OR de 2,96 con una $p < 0,001$ en el grupo de lesiones intrapulmonares). En otra publicación, circunscrita al diagnóstico de las lesiones intrapulmonares en pacientes con enfermedades hematológicas, pero con el mismo planteamiento diagnóstico (118), un 66% de las intervenciones depararon un resultado diagnóstico exitoso con el conjunto global de ambas técnicas (34% de fracasos diagnósticos). De nuevo, las tasas de éxito diagnóstico en el grupo de procedimientos dirigidos por BAG fue ostensiblemente mejor que en el grupo de procedimientos dirigidos por PAAF (87% versus 55%). Por último, en el previamente citado metaanálisis conducido por Yao y colaboradores (117), en su planteamiento diagnóstico orientado a caracterizar las lesiones de acuerdo a un diagnóstico específico (definido por los autores como la “capacidad para identificar el subtipo histológico de las lesiones malignas o el diagnóstico específico benigno”), los procedimientos guiados por PAAF y los guiados por BAG alcanzaron respectivamente unos rangos de sensibilidad de entre el 56,3% - 86,5% (PAAF) y del 56,5% - 88,7% (BAG), unos rangos de especificidad de entre el 6,7% - 57,1% (PAAF) y del 52,4% - 100% (BAG), y una exactitud diagnóstica de entre el 40,4% - 81,2% (PAAF) frente al 66,7% - 93,2% (BAG). Como los propios autores de este metaanálisis refieren, los resultados derivados del mismo son limitados e inconsistentes, pues los estudios tomados en consideración difieren

considerablemente en términos del diseño del estudio, la población escogida, los tamaños y características de las lesiones analizadas, los métodos de guiado empleados y el exacto procedimiento técnico ejecutado. Estas diferencias complican y limitan la interpretación y comparación de los resultados reportados. Así mismo, este metaanálisis no incluye las determinaciones moleculares en sus valoraciones de resultados, circunstancia sí advertida y analizada en nuestra investigación en los casos con dicha indicación requerida.

3.2. Factores relacionados con los fracasos diagnósticos

Tal y como hemos referido anteriormente, las biopsias transtorácicas (PAAF y BAG) guiadas por técnicas de imagen de lesiones torácicas pulmonares y extrapulmonares, constituyen una exploración con un alto rendimiento diagnóstico, que aun no estando exenta de complicaciones, permite obtener un diagnóstico tisular fiable de estas lesiones de forma segura. En el caso de los nódulos pulmonares se erige como la herramienta de 1^a elección en el diagnóstico de aquellos nódulos pulmonares de intermedia probabilidad de malignidad. Sin embargo, existe la posibilidad de obtener resultados anatomopatológicos no diagnósticos, circunstancia que se ha reportado en un porcentaje mayor del 20%, lo cual resulta un dilema para el manejo asistencial en cuestión (119). Los fracasos diagnósticos pueden ser clasificados a su vez en resultados falsos negativos, resultados falsos positivos y resultados no evaluables (“fracasos de muestra” debido a muestras insuficientes o no obtenidas). Desde el punto de vista de la práctica clínica y asistencial, los procedimientos de biopsia que ofrecen un diagnóstico específico que posibilita directamente al clínico pautar el tratamiento pertinente, son considerados como procedimientos diagnósticos (exitosos). Contrariamente, los procedimientos que no arrojan un diagnóstico específico, suficiente para tomar una decisión terapéutica (sin necesidad de nuevas tomas histológicas), son considerados como procedimientos no diagnósticos (fracasos). Atendiendo a este principio de “intención diagnóstica y de tratamiento”, en nuestra investigación, en el grupo que incluye a todas las lesiones torácicas (intra y extrapulmonares) se obtuvieron resultados no diagnósticos en el 13,1% de las BAG y en el 28,1% de las PAAF. Por su parte, en la muestra que incluía al grupo específico de lesiones exclusivamente intrapulmonares (excluyendo los escasos casos de guía ecográfica), los procedimientos con resultado de fracaso diagnóstico fueron del 14,3 % con la técnica BAG y del 26,7% con la técnica PAAF. En un reciente estudio conducido por Lee y colaboradores orientado con este mismo planteamiento clínico (115), los resultados

no diagnósticos totales de los procedimientos de PAAF y BAG sobre lesiones pulmonares, ocurrieron en un 27,6% de los casos. Destacar que dicho estudio no tuvo en consideración la posibilidad de la determinación de estudios moleculares, exigencia sí considerada en nuestra investigación, cuando fue requerida.

Como es razonable, la identificación de los factores que se relacionan con la obtención de resultados no diagnósticos (fracasos), resulta de suma importancia, pues su identificación permitirá tenerlos en consideración, por una parte, para valorar la posible indicación de otros procedimientos diagnósticos alternativos, y por otra parte para su evitación o modificación cuando fuese posible en la ejecución de futuros procedimientos. Adicionalmente, su presencia tendrá repercusión en la asunción de los resultados obtenidos, por ejemplo, a la hora de asumir resultados negativos para malignidad.

En nuestra investigación, las variables asociadas con la aparición de dichos fracasos diagnósticos en las exploraciones de biopsia pulmonar (PAAF o BAG) dirigidas por TC o fluoroscopia TC de lesiones pulmonares, han sido: **la utilización de agujas que no fueran del calibre 18G y la mayor distancia de las lesiones a la piel**. En primer lugar, el uso de agujas de menor calibre que las de 18G (es decir, 20G o 22G) constituye por sí mismo un factor asociado a la mayor tasa de resultados no diagnósticos, lo cual no sería de extrañar por aportar muestras de menor tamaño, con menos celularidad y menor preservación arquitectural. **Implícitamente, esto se traduce en la identificación de la técnica de PAAF como un factor asociado a la obtención de fracasos diagnósticos**, pues exclusivamente los procedimientos de PAAF se realizan con agujas de calibre 22G. Por su parte, los procedimientos de BAG se realizaron mayoritariamente con agujas 18G (80,4% de los casos) y excepcionalmente con agujas 20G (19,4% de los casos, y sólo un procedimiento con aguja 16G). Esto concuerda con los datos obtenidos por otras publicaciones (101, 114,115, 118, 120).

En segundo lugar, **la mayor profundidad de las lesiones objeto de punción**, referida como mayor distancia de las mismas a la piel, constituye asimismo una variable asociada a la aparición de fracasos diagnósticos. Esto se explica por la lógica mayor dificultad técnica existente para poder alcanzarlas certeramente. Este factor también es reportado por Ohno y colaboradores en su investigación (121).

Estudios anteriores han considerado adicionalmente como factores asociados a la obtención de fracasos diagnósticos: las lesiones de menor tamaño (menores de 2 cm), los nódulos subsólidos, un resultado diagnóstico final de patología benigna, un resultado diagnóstico final de linfoma, la aparición de complicaciones y la experiencia de los operadores (68,115,122,123). Con respecto al tamaño de la lesión como factor asociado a los fracasos diagnósticos, cabe destacar que, si bien la mayor parte de estudios señalan que a menor tamaño de la lesión existe una mayor probabilidad de obtención de un resultado no diagnóstico por su implícita mayor dificultad como diana, contrariamente el estudio de Gelbman y el de Takeshita (123, 109) encuentran un mayor porcentaje de resultados no diagnósticos en las lesiones de mayor tamaño. Esta circunstancia, muy probablemente esté en relación con errores en el muestreo, por tratarse de lesiones con amplias zonas de necrosis o escasa celularidad.

Interesantemente, como acabamos de exponer, otras publicaciones han identificado a los nódulos subsólidos como causantes de mayores tasas de fracasos diagnósticos de las técnicas de BAG y PAAF. De este modo, dado que la utilidad de las biopsias transtorácicas en los nódulos pulmonares subsólidos es menor, esta circunstancia unida a la mayor probabilidad de malignidad pre-test de estas lesiones, hace que la tendencia en su manejo diagnóstico sea la resección quirúrgica de estos nódulos (obviando la biopsia previa).

A destacar que, estos dos factores relacionados con una mayor tasa de fracasos diagnósticos referidos en otros trabajos (es decir, **el menor tamaño de las lesiones y los nódulos subsólidos**), **en nuestra investigación han sido identificados como factores relacionados con la aparición de complicaciones**. Es de entender que la aparición de complicaciones se asocia a una mayor tasa de fracasos diagnósticos, pues su aparición durante el procedimiento obliga frecuentemente a abortarlos sin obtención de muestras válidas. En este sentido, por tanto, nuestro estudio apoyaría estas mismas conclusiones.

La eficacia de los procedimientos de biopsia para el diagnóstico de las lesiones pulmonares benignas es menor comparativamente que para el diagnóstico de las lesiones malignas. Así en el estudio de Lee y colaboradores (115), en los pacientes con un resultado diagnóstico final benigno, la biopsia transtorácica inicial (PAAF o BAG) guiada por TC fue no diagnóstica en un 72,9%, mientras que, cuando el resultado diagnóstico final resultó ser maligno, la biopsia transtorácica inicial guiada por TC tan solo fue no diagnóstica en un 14,4% de los casos. Por su parte y en esta misma línea, el rendimiento diagnóstico en

las lesiones sospechosas de causa infecciosa se ha mostrado como relativamente bajo, aproximadamente del 27% según series (119). En nuestro estudio, aunque los porcentajes de éxito diagnóstico alcanzados en las lesiones benignas fueron sensiblemente mejores que los reportados en otras series publicadas; se apreció también esta misma tendencia, existiendo una notable diferencia en el rendimiento diagnóstico entre las lesiones con resultado AP definitivo benigno frente a aquellas con resultado AP definitivo maligno. De hecho, en nuestro trabajo, este diferente rendimiento diagnóstico en función de la naturaleza benigna o maligna de las lesiones pulmonares fue especialmente relevante en los procedimientos ejecutados por PAAF. Así, en las exploraciones dirigidas por técnica PAAF de lesiones con resultado definitivo de benignidad la tasa de éxitos diagnósticos fue del 64,7%, mientras que en los casos de lesiones con resultado definitivo de malignidad la tasa de éxitos diagnósticos fue del 74,8%, ($p=0,57$), atendiendo al enfoque de “intención de diagnóstico y tratamiento”. En cambio, esta diferencia en el rendimiento diagnóstico no fue evidente con la técnica BAG, con la cual en las lesiones benignas se obtuvo una tasa de éxitos diagnósticos del 88,1%, siendo en las lesiones malignas la tasa de éxito del 85,3%. Observamos que **en las lesiones benignas el éxito diagnóstico fue ostensiblemente mayor con la técnica BAG que con la técnica PAAF** (88,1% vs 64,7%). Adicionalmente, atendiendo a este planteamiento diagnóstico en el grupo de lesiones intrapulmonares, de entre todos los resultados no diagnósticos el 85,5% de ellos correspondieron finalmente a lesiones malignas, mientras que el 14,5% fueron definitivamente lesiones benignas (tomando los datos conjuntos de todos los procedimientos de PAAF y de BAG), lo cual es justificable por el significativo mayor número de lesiones malignas analizadas en la muestra. Ahora bien, interesantemente, cuando analizamos estos resultados no diagnósticos separados por grupos según el tipo de técnica realizada (PAAF o BAG), se observa que en los procedimientos ejecutados por técnica PAAF la proporción de fracasos diagnósticos que finalmente resultaron ser lesiones benignas fue mayor que en el grupo de procedimientos realizados mediante BAG (18,75% versus 11,36% respectivamente, $p=0,57$).

Estos datos de nuestra investigación, en la misma línea que en otras publicaciones, apoyan la relación de la variable “lesión de naturaleza benigna” como factor asociado a la obtención de fracasos diagnósticos (fundamentalmente con el uso de la técnica PAAF), lo cual conduciría a la siguiente recomendación: cuando la probabilidad pre-test de obtener un resultado benigno de una lesión pulmonar sea alta, es decir, **en los casos de sospecha pre-test de patología benigna, será especialmente apropiado emplear agujas de mayor calibre (técnica BAG y**

no PAAF) para su estudio, por su mayor rendimiento en el diagnóstico de las lesiones de naturaleza benigna.

Cabe también destacar, que en nuestro trabajo no se obtuvo ningún diagnóstico de lesión linfoproliferativa (linfoma) en los procedimientos dirigidos por PAAF de lesiones intra ni extrapulmonares, diagnóstico sí reportado por los procedimientos ejecutados por técnica BAG (hasta en un 22% de las lesiones extrapulmonares y en un 2% de las de asiento intrapulmonar). Estos datos están en consonancia con los de otros autores que identifican el diagnóstico final de linfoma como un factor de riesgo para la obtención de fracasos diagnósticos, hecho especialmente notable en los casos de técnica PAAF (120, 122). Por ello, **existiría recomendación de emplear la técnica BAG en el estudio de las lesiones sospechosas de tener un origen linfomatoso.**

La obtención de resultados de biopsia no diagnósticos con frecuencia plantea un dilema clínico, constituyendo un escenario en el que el manejo posterior del paciente queda en muchas ocasiones pendiente de aclarar y consensuar. Como hemos visto, existe una variedad de factores específicos dependientes del paciente, de la lesión objeto de estudio, de la técnica empleada y del resultado final del procedimiento, que influyen en la probabilidad de obtener un resultado no diagnóstico. De forma óptima, estos factores asociados a la obtención de resultados no diagnósticos, al igual que los factores asociados a la aparición de complicaciones, deberían tenerse en consideración desde el momento inicial del planteamiento de la estrategia diagnóstica de los nódulos pulmonares sospechosos de malignidad (y del resto de lesiones torácicas evaluables). Así, por ejemplo, si el clínico y el radiólogo fuesen conocedores de enfrentarse a un caso con una alta probabilidad de obtención de un resultado no diagnóstico con la técnica de biopsia percutánea, y que además conllevarse un alto riesgo para la aparición de complicaciones, sería preferible en tal caso que propusiesen la realización de un procedimiento diagnóstico alternativo o bien pautasen un seguimiento evolutivo de dicho nódulo con controles seriados de TC.

Por otra parte, la clasificación de los resultados no diagnósticos en diferentes subcategorías ordinales más granulares y detalladas, puede ser de utilidad para la predicción posterior del resultado definitivo de benignidad o malignidad. De este modo, podemos encontrarnos ante diferentes categorías de resultados “no diagnósticos”: 1) lesiones cuyo diagnóstico anatomopatológico sea concluyente pero no se hayan podido realizar los pertinentes estudios moleculares, 2) lesiones con un resultado concluyente de malignidad, pero con una AP no

suficientemente especificada, 3) lesiones con un resultado de benignidad pero con una AP inespecífica o no suficientemente especificada, 4) lesiones con una muestra insuficiente para hacer un diagnóstico (o muestras finalmente no obtenidas). Esta subclasificación de los posibles resultados “no diagnósticos” de los procedimientos ejecutados, ayuda a predecir la probabilidad post-test de malignidad de los mismos. **Como con cualquier test diagnóstico, la probabilidad post-test de malignidad de un resultado “negativo para malignidad”** (obtenido por una PAAF o BAG guiada por TC, fluoroscopia TC o ecografía), **dependerá de la probabilidad pre-test de malignidad de la lesión y de la razón de verosimilitud negativa del test diagnóstico empleado en cuestión (likelihood ratio, LR)**. El grado de influencia que **la probabilidad pre-test de malignidad de la lesión** en particular tiene sobre la probabilidad post-test de malignidad, se muestra en la [figura 66](#). En ella se observa que, si la probabilidad pre-test de la lesión fuese alta (por ejemplo, del 90%), a pesar de obtener un resultado “negativo para malignidad”, existiría todavía un 50% de posibilidades de que el resultado definitivo fuera maligno. Sin embargo, si la probabilidad pre-test de cáncer de la lesión fuese sólo del 50%, entonces tras un resultado de biopsia “negativo para malignidad”, la probabilidad de malignidad post-test sería tan sólo de un 10% aproximadamente.

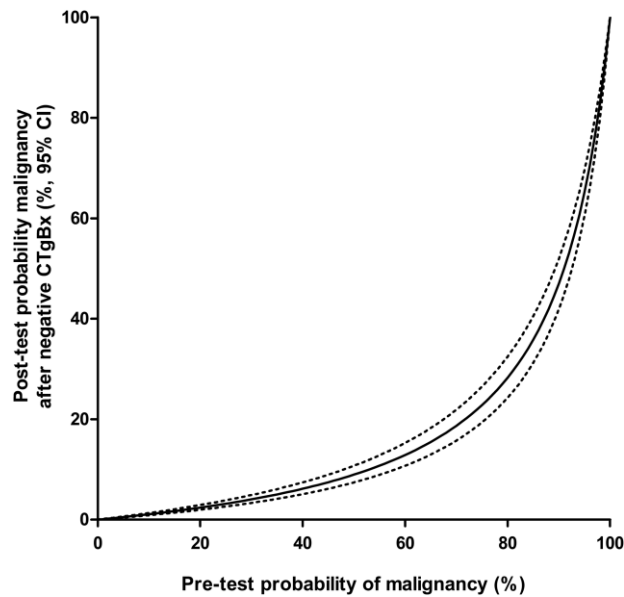


Figura 66: Efecto que un resultado “negativo para malignidad” obtenido mediante un procedimiento de biopsia guiada por TC / fluoroscopia TC (CTgBx), tiene sobre la probabilidad de que el nódulo pulmonar sea definitivamente maligno, según su probabilidad pre-test de malignidad (es decir, probabilidad post-test de malignidad de una lesión con resultado “negativo para malignidad” según la probabilidad pre-test de malignidad del nódulo biopsiado).

Cortesía de Callister ME et al. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015;70: ii1-ii54.

La razón de verosimilitud de la prueba diagnóstica refleja la capacidad del test diagnóstico para cambiar una probabilidad pre-test a una nueva probabilidad post-test a tenor de sus resultados. De este modo, un LR negativo $<$ de 0,1 y/o un LR positivo $>$ de 10, indican un cambio relevante en la probabilidad pre-test, lo cual implícitamente determinará con alta certeza un cambio en la conducta clínica tras el resultado del test diagnóstico aplicado. En nuestra investigación, la técnica BAG ha alcanzado una razón de verosimilitud negativa (LR) excelente en cuanto a la determinación de benignidad vs malignidad de las lesiones (LR negativa de 0,07 en el grupo global de lesiones y de 0,08 en las lesiones exclusivamente intrapulmonares). Por su parte, la técnica PAAF si bien ha deparado valores de LR negativa cercanos a 0,1 para este mismo objetivo, éstos son peores (LR negativa de 0,12 y de 0,13 respectivamente).

Enlazando con lo anterior, cuando se obtenga un resultado inicialmente no diagnóstico (ej.: por muestra insuficiente, por ser un resultado benigno pero inespecífico, por ser sospechoso de malignidad por atipia celular, etc), el procedimiento debería ser revisado para buscar la posible presencia de alguno de los factores de fracaso diagnóstico referidos. **En el manejo posterior de las lesiones con un resultado “no diagnóstico” tras un procedimiento de biopsia, deberá considerarse tanto la probabilidad pre-test de malignidad como la probabilidad post-test tras el procedimiento ejecutado, para así determinar la mejor opción de manejo según cada caso.** Estas conductas de manejo posterior, habitualmente pueden consistir en una repetición del procedimiento de biopsia guiada por imagen, una repetición de la biopsia por otro medio diagnóstico (fibrobroncoscopia, EBUS, etc), la realización de una biopsia quirúrgica escisional, el abordaje de otra lesión accesible a biopsia, o el control evolutivo de la lesión mediante realización de TC seriados (habitualmente hasta completar 2 años de estabilidad en el seguimiento). En este sentido, cabe destacar los datos obtenidos por Fontaine-Delaruelle que en su publicación orientada al conocimiento del valor clínico de los resultados negativos / no diagnósticos (definidos como aquellos “resultados sin diagnóstico específico y/o con insuficiente material para su estudio”), reportó un porcentaje del 15% de dichos resultados “negativos” (no diagnósticos), lo cual suponía un valor predictivo negativo del 51%. De este 15% de resultados no diagnósticos, el 49% finalmente resultaron ser cánceres. Interesantemente, cuando se realizó una segunda biopsia de la misma lesión (circunstancia practicada en el 11,8% de los casos), se consiguió obtener un 95% de resultados finalmente diagnósticos sin incrementar las tasas de complicaciones (68).

Por otra parte, cabe señalar que **la obtención de un resultado maligno con los procedimientos de PAAF y BAG ofrece una alta fiabilidad para el clínico y el radiólogo**, hasta el punto de que en nuestro estudio no se obtuvo ningún resultado falso positivo para malignidad, alcanzando por ello unos excelentes porcentajes de especificidad y de valor predictivo positivo (especificidad del 100% y VPP del 100%, para ambas técnicas), con una extraordinaria razón de verosimilitud positiva para malignidad (LR positiva > 10, tendente a infinito) con ambas técnicas. Esta apreciación de nuestro estudio refrenda los datos hasta la fecha publicados, que estiman una tasa extremadamente baja de resultados falsos positivos para malignidad con los procedimientos de PAAF y BAG de lesiones pulmonares (de entre el 0,0% y el 0,2%) (123).

3.3. Repetición de procedimientos

En los casos en los que **sobre una misma lesión diana se realizaron procedimientos de PAAF y de BAG**, los procedimientos de BAG obtuvieron mejores resultados que los de PAAF, alcanzando diferencias estadísticamente significativas cuando se consideraron globalmente. Como se ha comentado, a este respecto existieron dos escenarios posibles. En primer lugar, y atendiendo a un enfoque de capacidad diagnóstica según el principio de “intención diagnóstica y de tratamiento” (el más exigente de los calculados), en los casos de **realización simultánea de ambos procedimientos (PAAF y BAG)**, aquellos ejecutados por BAG resultaron ser diagnósticos (exitosos) en el 73,7% de los casos, mientras que los procedimientos de PAAF fueron diagnósticos en el 47,4% de los casos. Por otra parte, cuando las técnicas transtorácicas de **PAAF y BAG** se ejecutaron sobre las mismas lesiones objeto de estudio, pero **en diferentes momentos (no sincrónicas)**, es decir, como segundo procedimiento tras un primer intento “fallido” con la otra técnica (por haber deparado una muestra insuficiente, inadecuada o con un resultado de “éxito parcial con necesidad de repetición del procedimiento diagnóstico”), del mismo modo, aquellos procedimientos ejecutados con técnica BAG obtuvieron una mayor tasa de éxitos diagnósticos (71,4%) frente a los obtenidos con técnica PAAF (40%) en estas circunstancias.

Se puede concluir por tanto que, **en los casos de lesiones biopsiadas mediante ambas técnicas (PAAF y BAG), ya fuese de forma sincrónica, o en diferentes tiempos tras un primer intento fallido no diagnóstico, los procedimientos de BAG alcanzaron mayores tasas de resultados diagnósticos (éxitos) que los ejecutados mediante PAAF**. Estos datos ponen de manifiesto el valor adicional de los procedimientos de BAG sobre los de PAAF.

4. Seguridad

Las biopsias transtorácicas percutáneas de lesiones pulmonares guiadas por TC, constituyen un procedimiento ampliamente aceptado por la comunidad científica. Las complicaciones de dichos procedimientos pueden ser clasificadas atendiendo a las recomendaciones de la Sociedad de Radiología Intervencionista (SIR, del anglosajón Society of Interventional Radiology) en complicaciones menores y mayores (124). Las **complicaciones menores** consisten en neumotórax sin necesidad de intervención, hemorragia pulmonar y hemoptisis

transitoria. Por su parte, las **complicaciones mayores** hacen referencia a los neumotórax que requieren inserción de tubo de drenaje torácico u hospitalización no prevista, las hemoptisis que requieren de terapia específica u hospitalización, los hemotórax, los embolismos aéreos, las siembras tumorales a través del tracto de la aguja y las muertes.

4.1. Tasa de complicaciones

Si bien la tasa de complicaciones reportadas varía considerablemente en función de las publicaciones, todas ellas coinciden en señalar el **neumotórax** como la **complicación más frecuente**. La tasa de incidencia de neumotórax con estos procedimientos presenta valores que oscilan ampliamente entre el 6,5% y el 69%, si atendemos al estudio retrospectivo de 11 publicaciones representativas escogidas por la normativa de la BTS (18). Atendiendo a las recomendaciones recogidas en las Guías para la mejora de la calidad de las biopsias percutáneas elaboradas de forma conjunta por la SIR (Society of Interventional Radiology) y la ACR (American College of Radiology), basadas en la experiencia y revisión de los resultados de numerosas publicaciones, los valores de incidencia de neumotórax de estos procedimientos se sitúan entre el 12% y el 45% (125). En la serie de artículos científicos evaluados que constituyen la casuística ofrecida por ambas normativas (de la BTS y de la SIR-ACR), esta tasa de aparición de complicaciones no distingue específicamente entre los procedimientos transtorácicos acometidos por técnica PAAF y aquellos ejecutados por técnica BAG.

Los resultados de nuestro estudio se mueven en la línea de estas publicaciones, deparando una tasa de neumotórax para el conjunto global de lesiones torácicas intra y extrapulmonares del 24% con técnica BAG y del 38,3% con técnica PAAF. Lógicamente, los porcentajes son ligeramente más altos en el contexto de lesiones exclusivamente de localización intrapulmonar, con una tasa del 26,7% de neumotórax para la técnica BAG y del 40% para la técnica PAAF.

De la misma manera, la frecuencia de procedimientos que requieren de la **inserción de un tubo de drenaje torácico** para al manejo de dichos neumotórax acontecidos, varía notablemente entre un 2,5% y un 32,3% según las publicaciones (18). Por su parte, las guías de calidad de la SIR y la ACR mencionadas, recogen una tasa de inserción de tubos de

drenaje torácicos de entre el 2% y el 15% de los procedimientos. Los resultados de nuestra investigación, desglosados por técnica, muestran la necesidad de inserción de drenajes pleurales en el 9,8% de los procedimientos de BAG y en el 18% de los procedimientos de PAAF en el global de lesiones torácicas (con porcentajes en BAG del 11,1% y en PAAF del 19,2%, en los casos de lesiones de asiento estrictamente intrapulmonar).

Como se aprecia, **la tasa de neumotórax acontecidos y la consiguiente necesidad de inserción de catéteres de drenaje torácico para su resolución, ha sido mayor en los procedimientos ejecutados por técnica PAAF que en aquellos dirigidos por técnica BAG.** Esta circunstancia podría explicarse por varios motivos: en primer lugar y seguramente como razón fundamental, por el uso de la técnica coaxial en el caso de las exploraciones ejecutadas con técnica BAG, lo cual reduce el número de punciones realizadas a través de la superficie pleural, permitiendo la obtención de múltiples especímenes con una única punción pleural. En segundo lugar, por el mayor uso de la fluoroscopia TC en los casos de BAG de nuestra serie, circunstancia que reduce asimismo el número de punciones de la superficie pleural y probablemente reduzca el tiempo de duración de la exploración. Por otra parte, atendiendo a la hipótesis planteada por Cox et al en su trabajo (126), los procedimientos realizados por PAAF requieren de un movimiento final de zig-zagueo “dentro - fuera” de la punta de la aguja para la obtención de la muestra, lo cual podría ejercer un mayor efecto cortante sobre el parénquima pulmonar atravesado, con un consiguiente incremento en el riesgo de aparición de neumotórax.

La literatura al respecto demuestra que entre un 89% y un 91% de los neumotórax tras los procedimientos percutáneos de biopsia / PAAF pulmonar ocurren en la primera hora tras la realización del procedimiento, y que los neumotórax que requieren de la inserción de un tubo de drenaje torácico típicamente también aparecen dentro de la primera hora tras su ejecución. Por ello, una praxis adecuada recomienda la realización de una radiografía de tórax de control entre la primera y la tercera hora después de la toma de biopsia / PAAF (108). Este proceder es el que se sigue en nuestra institución.

Tras el neumotórax, la segunda complicación más frecuente de estos procedimientos es la aparición de **hemorragia pulmonar - hemoptisis**. En función de las distintas publicaciones y de las diferentes formas de presentación de hemorragia recogidas por éstas, se reporta una tasa de aparición de entre el 4% y el 27% (71). La hemorragia pulmonar puede manifestarse de forma leve (sólo identificada en el control de TC post-biopsia como una opacidad en

vidrio deslustrado en el trayecto de la aguja o perilesionalmente), de forma moderada (manifestada como una **hemoptisis** < de 30 ml), o bien severa (presentándose como una hemoptisis masiva o un **hemotórax**). En lo respectivo a estas últimas formas de presentación severa de la hemorragia pulmonar (como hemoptisis masivas y/o hemotórax), que precisan de hospitalización y/o de medidas terapéuticas específicas, las Guías para la mejora de la calidad de las biopsias percutáneas de la SIR y la ACR, estiman su tasa de aparición entre un 0,5% y un 2%. Los datos de nuestro estudio se ajustan a los valores reportados, con una tasa de hemoptisis en casos de técnica BAG del 11,8% y del 1,6% con técnica PAAF. El mayor calibre de las agujas de BAG y el movimiento de percusión de las mismas (mecanismo de disparo automático / semiautomático), se invocan como las razones para el mayor porcentaje de casos de hemoptisis. En lo respectivo a la aparición de hemotórax, destacar que únicamente tuvieron lugar en 2 casos de nuestra serie, ambos ejecutados mediante técnica BAG, suponiendo un 0,6% del total de los procedimientos de BAG.

Otra complicación mayor, afortunadamente representada con una incidencia muy baja en los procedimientos de biopsia percutánea, son los **embolismos aéreos**, que se describen como casos aislados en la literatura, y que en la serie que evalúa la segunda mayor muestra (de 9783 casos), desarrollada por Tomiyama et al (127), ocurrió en tan sólo 6 pacientes (representando el 0,061%), en concordancia con las recomendaciones fijadas por la normativa de la SIR y ACR previamente referida (0,06-0,07%). Se postulan dos posibles mecanismos para su aparición: el primero de ellos, consistiría en la entrada de aire a las venas pulmonares (cuando la punta de la aguja queda localizada en alguna de ellas) a partir del aire ambiente exterior, favorecido por una inspiración profunda que determinaría que la presión atmosférica superase la presión del sistema venoso pulmonar, accediendo así el aire ambiente al interior de las venas pulmonares en forma de embolismo aéreo. El segundo mecanismo propuesto, sería la aparición de un pequeño trayecto fistuloso que tendría lugar al atravesar con la aguja de punción una lesión pulmonar cavitada, estableciéndose una comunicación directa entre el espacio alveolar y la vena pulmonar adyacente, de modo que al aumentar la presión del aire alveolar (por aparición de un acceso tusígeno, por ejemplo) éste pasaría a la vena pulmonar referida. El embolismo aéreo puede tener potenciales consecuencias fatales, desde un colapso circulatorio con arritmias por su entrada a la circulación coronaria, un embolismo aéreo cerebral con los consiguientes déficits neurológicos y status convulsivo, así como la propia muerte (128). Para su prevención, se debe mantener cerrada en todo momento la aguja introductora con el estilete interno o el propio dedo, y se debe instruir a los pacientes

a evitar respiraciones profundas y accesos de tos durante la manipulación. En los casos de ventilación mecánica, la respiración debe ser suspendida durante la manipulación de la aguja. Afortunadamente, en nuestro estudio no tuvimos que reseñar ningún evento adverso correspondiente a un embolismo aéreo con ninguna de las dos técnicas.

La siembra tumoral a lo largo del trayecto de biopsia a la pleura o la pared torácica es una complicación extremadamente rara, con una incidencia reportada del 0,0012-0,061% (128). En los casos de los mesoteliomas pleurales, la incidencia es mayor, alcanzándose cifras del 4%. En nuestra serie, no se reportó ningún caso de siembra tumoral.

Finalmente, la **muerte** derivada del procedimiento es un hecho excepcional, habiéndose publicado alguna serie con porcentajes del 0,16% (1 de 610 casos) (129). En nuestra muestra, no se reportó ningún éxito.

Como anteriormente se ha comentado, en la serie de publicaciones recogidas por ambas normativas (guías de la BTS y guías de la SIR-ACR), la tasa de aparición de complicaciones indicada no distingue específicamente entre los procedimientos de obtención de muestras percutáneas de lesiones pulmonares realizados con agujas finas (PAAF) de aquellos acometidos con agujas gruesas (BAG).

Cuando se desglosa por técnica, algunos de los artículos publicados referentes a una serie hospitalaria de casos, reportan una mayor incidencia de complicaciones para las biopsias guiadas con agujas gruesas frente a las efectuadas con agujas finas de punción - aspiración (63,70,130). Contrariamente, en sus series otros autores no hallan tales diferencias (114,116,131,132). Por su parte, Watane y colaboradores, en su artículo basado en el uso comparativo de ambos procedimientos específicamente en los pacientes con enfermedades hematológicas, concluye que la obtención de muestras de BAG en pacientes con enfermedades hematológicas resulta en un mayor rendimiento diagnóstico sin un incremento subsiguiente en la tasa de complicaciones (118). Es notoria la aportación de este trabajo, pues los pacientes con patologías hematológicas están considerados como de mayor riesgo para los procedimientos invasivos dada la concomitancia de trombocitopenia, disfunción plaquetaria, inmunosupresión, anemia y dependencia transfusional, razones por las cuales el radiólogo puede a priori ser más reticente al uso de la aguja gruesa frente a la aguja fina.

Los dos metaanálisis existentes, orientados a la comparación de ambas técnicas con respecto a la aparición de complicaciones, aportan los siguientes resultados. En la revisión sistemática

de 2012 de Yao y colaboradores (117), sobre los artículos publicados que comparaban entre PAAF y BAG en el diagnóstico del cáncer de pulmón, concluye que no existen diferencias significativas en la tasa de complicaciones entre ambas técnicas. Puntualiza, no obstante, que las diferencias existentes entre los estudios evaluados en cuanto a su diseño, población, características de las lesiones biopsiadas, métodos de guiado y técnica exacta de los procedimientos ejecutados, complica la interpretación y comparación de los datos reportados, limitando la validez de la revisión. Por su parte, el más reciente metaanálisis de las diferentes series publicadas conducido por Heerink y colaboradores en 2017 (133), sobre la tasa de complicaciones de las biopsias pulmonares transtorácicas guiadas por TC con ambos procedimientos de muestreo, reporta para el global de todas las complicaciones una tasa del 38,8% en los procedimientos de BAG y del 24,0% en los procedimientos de PAAF. Por su parte, en lo respectivo a las complicaciones mayores calcula una tasa de aparición del 5,7% para los procesos de BAG y del 4,4% para los de PAAF. De este modo, concluye que, si bien las complicaciones menores ocurren más comúnmente en los procedimientos de BAG que en los de PAAF, en cuanto a las complicaciones mayores la tasa de aparición es baja y similar en ambas técnicas de muestreo. En esta misma línea, se mueven otros autores como Ocak y colaboradores, que, en su estudio comparativo entre ambos procedimientos, clasificando las complicaciones en menores y mayores de acuerdo a los criterios de la SIR, obtuvieron un 48% y un 63% de complicaciones menores en los casos de PAAF y BAG respectivamente, y un 10% y un 11% de complicaciones mayores para la PAAF y la BAG (120).

Como hemos visto, en nuestro caso los resultados que hemos obtenido refuerzan la hipótesis de nuestra investigación que pretendía concluir que la seguridad de ambas técnicas de biopsia transtorácica de lesiones pulmonares guiadas por TC es alta y similar entre ellas. De hecho, la técnica PAAF ha deparado una mayor tasa de complicaciones en nuestra serie que la técnica BAG (39,1% versus 33%), incluyendo un mayor porcentaje de complicaciones mayores, sin existir diferencias significativas en el caso de las complicaciones consideradas como menores.

4.2. Factores asociados con las complicaciones

El modelo de regresión logística penalizada desarrollado en nuestra investigación, para la identificación de las variables relacionadas con la aparición de complicaciones (en los

procedimientos de PAAF y BAG de las lesiones intrapulmonares), revela las siguientes variables asociadas con su aparición: **menor tamaño de la lesión biopsiada, mayor distancia de la lesión a la piel y a la pleura, pase de cisuras pleurales en la trayectoria de la biopsia, posición en decúbito lateral del paciente para la realización del procedimiento, acceso (abordaje) antero-lateral sobre el paciente, espacios aéreos quísticos interpuestos (enfisema, bullas), aspecto del nódulo (subsólido) y presencia de colas pleurales de la lesión.**

De forma robusta, en la literatura, entre los factores más frecuentemente descritos como asociados a la aparición de complicaciones están el menor tamaño de las lesiones y la mayor profundidad de las lesiones abordadas (estos dos factores, entre otras publicaciones, identificados en el metaanálisis de Heerink y colaboradores (133)). Estos resultados coinciden con los de nuestro estudio, y se justificarían por la intrínseca mayor dificultad técnica en alcanzar exitosamente las lesiones diana cuando éstas son de pequeño tamaño o se encuentran a una mayor distancia.

En la misma línea que nuestro trabajo, otras publicaciones identifican el pase de cisuras pleurales y la presencia de enfisema como factores asociados a la aparición de complicaciones, específicamente de neumotórax (69,128). Se entiende que el hecho de atravesar más hojas pleurales predispondría a la aparición de neumotórax, de la misma manera que lo fomentaría el atravesar espacios aéreos quísticos (enfisema, bullas, neumatoceles) en la trayectoria de la aguja a la lesión diana.

Inferimos que la mayor tasa de aparición de complicaciones acontecidas en los casos de procedimientos ejecutados con el paciente en decúbito lateral, podría tener su explicación en la dificultad que tiene el paciente para mantener la posición fija, sin movimientos, en dicha posición lateral. Como contrapartida, el posicionamiento en decúbito supino o prono, favorecería la estabilidad e inmovilidad del paciente. El abordaje (acceso) antero-lateral, por su parte, podría contribuir como dificultad técnica para reproducir una trayectoria con la angulación precisa para ser exitosa, probablemente conllevando más reposicionamientos de la aguja, lo cual podría asimismo suponer mayores tiempos de duración de la exploración y mayor número de punciones de la superficie pleural.

No disponemos de una explicación concreta para la asociación de los nódulos subsólidos con las complicaciones, más allá de su relativamente menor tamaño. Las colas pleurales asociadas

a ciertos nódulos, se han asociado con la infiltración la pleura visceral, lo cual podría explicar su predisposición para la aparición de casos de neumotórax, por el efecto de tracción ejercido.

Los resultados de los análisis de riesgo reportados en la literatura, en ocasiones, recogen algún otro factor de riesgo. Una mayor edad (> de 60 años) y el hábito tabáquico, además del enfisema, son referidos por Wiener et al, en la mayor serie de casos de biopsias investigada (69). Asimismo, los accesos transtorácicos empleando menores ángulos pleurales (ángulo entre aguja y superficie pleural) y el número de punciones realizadas, han sido identificados por otras publicaciones como variables de riesgo (134,135). En el caso específico de las complicaciones hemorrágicas, adicionalmente se ha descrito la hipertensión pulmonar como una variable de riesgo relacionada (136).

En nuestro estudio, al igual que en el metaanálisis dirigido por Heerink (133), cabe destacar que no se han encontrado diferencias entre el riesgo de desarrollar complicaciones y el calibre de la aguja empleada, el número de biopsias realizadas, el uso de la técnica coaxial, ni el uso de la fluoroscopia TC. El referido metaanálisis, identifica el uso de agujas de mayor calibre como un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones únicamente en el subgrupo de procedimientos realizados por punciones aspiraciones con agujas finas (PAAF), entendiéndose por agujas finas aquellas con un calibre \geq de 22 gauge (según la definición de la SIR). Sin embargo, esta revisión de series no identifica el uso de agujas de mayor calibre (las empleadas en técnica BAG) como un factor determinante de complicaciones cuando se compara con la técnica PAAF. En el mismo sentido, de acuerdo a los resultados de nuestra investigación, **no existe ninguna evidencia de que la técnica BAG se asocie con una mayor probabilidad de aparición de complicaciones que la técnica PAAF.**

En el caso de nuestro estudio cabe mencionar limitaciones en cuanto a la no investigación de ciertas variables potencialmente relacionadas con la aparición de complicaciones, descritas por algunas publicaciones. Así, el posicionamiento post-procedimiento de los pacientes con el lado del acceso de la biopsia hacia debajo (técnica conocida como “biopsy site down technique”), no ha sido un factor considerado en nuestro trabajo. La influencia de este reposicionamiento ha sido motivo de debate (133), pues si bien algunos artículos no han reportado una disminución en la aparición de complicaciones (en cuanto a neumotórax e inserción de tubos de drenaje torácicos), otros han demostrado una considerable reducción en dichas tasas. O’Neill y colaboradores (137) sugirieron que el factor clave para el éxito de esta

técnica estriba en realizarla inmediatamente tras el procedimiento de biopsia, en una maniobra referida como “rapid needle-out patient-rollover”.

La experiencia de los operadores tampoco ha sido evaluada en nuestro estudio, pues se trata de una variable no recogida en el mismo. Si bien algún autor ha identificado esta variable como asociada a la posible aparición de complicaciones tipo neumotórax (70), esta relación ha sido sólo identificada excepcionalmente en la literatura, como así refrenda el metaanálisis de Heerink, que no encuentra tal asociación. En nuestro caso, todos los procedimientos fueron llevados a cabo por dos radiólogos especialistas de la sección de radiología torácica del Hospital Universitario Doctor Peset, con una experiencia de al menos 12 y 30 años respectivamente al comenzar la investigación, bien por ejecución directa del procedimiento por uno de ellos, o bien por participación activa y supervisión de los procedimientos desarrollados por médicos residentes en formación del servicio de radiodiagnóstico del hospital.

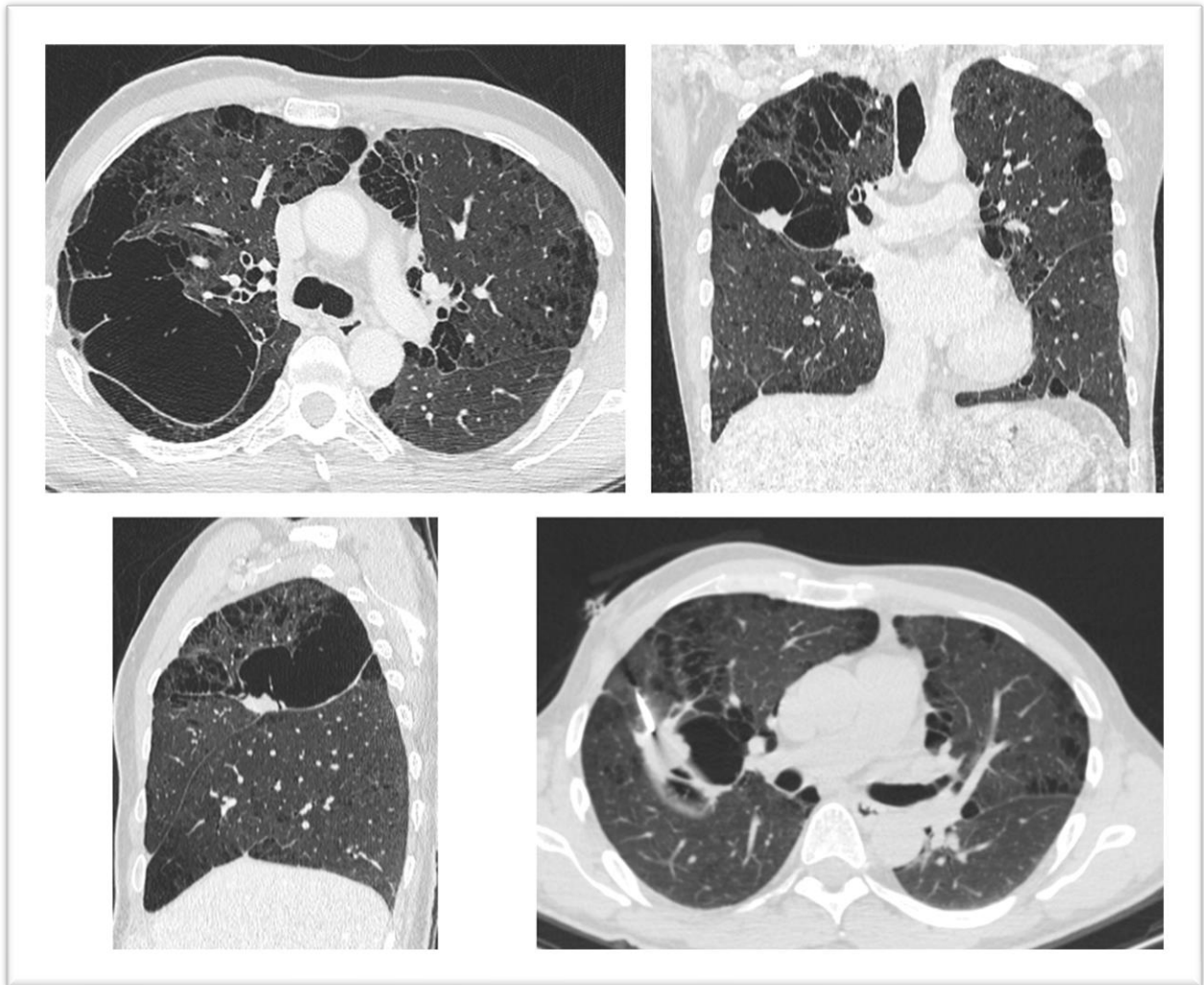


Figura 67: Abordaje de procedimiento de biopsia de alto riesgo para desarrollar complicaciones. Ejecución de BAG de nódulo pulmonar sólido originado en las paredes de una gran bulla pulmonar en el LSD, que queda en confluencia de cisuras pleurales, en paciente con enfisema bulloso, con malas pruebas funcionales respiratorias. Se trata a priori de una exploración de riesgo para desarrollar complicaciones. Se accede a la lesión en decúbito supino, evitando atravesar las bullas, zonas de enfisema y las cisuras pleurales, si bien ello implica un abordaje antero – lateral.

5. Fluoroscopia TC versus TC convencional

Si bien el abordaje por ecografía es apropiado y recomendado para las lesiones con accesibilidad a dicha técnica (lesiones pulmonares o mediastínicas de situación periférica que

contactan con la superficie pleural, o aquellas dependientes de la pared torácica), por su ausencia de radiación y la posibilidad de monitorización “en tiempo real”, en la mayoría de los casos este abordaje no resulta posible. En el caso de nuestro estudio cabe reseñar que el servicio de neumología del hospital en el transcurso de la investigación adquirió un ecógrafo, de tal modo que, llegado ese momento, el servicio de neumología se encargó de gestionar las biopsias de sus pacientes que consideraron accesibles al guiado ecográfico, limitando así su uso en nuestra muestra. Esto constituiría una limitación a su evaluación en nuestra investigación.

De este modo, el mayor número de procedimientos fue llevado a cabo en nuestra muestra mediante la guía por técnica de TC. En estas circunstancias, el abordaje por TC puede realizarse de dos maneras: según el **método convencional de TC (“step and shoot approach”)**, en el cual el radiólogo después de cada paso ejecutado hace una comprobación del resultado desde fuera de la sala; o bien alternativamente dirigiendo los procedimientos mediante **fluoroscopia TC**. Los equipos más modernos permiten utilizar este abordaje por fluoroscopia TC, mediante el cual el propio radiólogo controla el transcurso del procedimiento “en directo” mediante un pedal de escopia incluido en la sala de exploración, sin necesidad de tener que entrar y salir de la sala para realizar las comprobaciones oportunas. El uso de la fluoroscopia TC permite una monitorización de la imagen “en tiempo real” mientras la aguja accede a la lesión diana, lo cual aporta ciertas ventajas. Por una parte, facilita el acceso a las lesiones especialmente susceptibles a los movimientos respiratorios, bien sea por escasa colaboración del paciente por sus circunstancias clínicas y reserva funcional respiratoria, o bien sea por las características y localización de las lesiones objeto de biopsia, fundamentalmente aquellas lesiones situadas en los lóbulos inferiores cercanas al diafragma. Asimismo, esta capacidad de dirigir y controlar “en vivo” la trayectoria de la aguja, permite un abordaje más seguro y eficaz a lesiones de difícil acceso por su localización próxima a estructuras sensibles (como los vasos pulmonares) o en inmediata proximidad a las costillas (que deben ser “sorteadas”) y a aquellas lesiones de pequeño tamaño. Adicionalmente, entre las ventajas de la fluoroscopia TC habría que contemplar la reducción en el número de veces que es atravesada la pleura por la aguja de punción (“pases pleurales”) y en general la disminución en el tiempo de duración de los procedimientos. Por estos motivos, varios autores han reportado una menor tasa de complicaciones en los casos de guiado por fluoroscopia TC (138-140).

Contrariamente, la desventaja principal de la guía mediante fluoroscopia TC, estriba en la mayor radiación a la que potencialmente son sometidos el paciente y el operador. Para contrarrestar esta exposición se han desarrollado equipos de TC fluoroscopia que trabajan con baja dosis de radiación, como el utilizado en nuestro centro. En nuestro servicio, desde el momento en que se adquirió el equipo de TC dotado de la función de fluoroscopia TC en enero de 2014 (“Somaton Emotion16” de Siemens Healthineers, equipado con el software Carevision®) todos los procedimientos tanto de PAAF como de BAG fueron realizados con dicha técnica de guiado.

En base a los resultados de nuestro estudio, se constata **la superioridad en el rendimiento diagnóstico de la técnica BAG cuando los procedimientos fueron dirigidos mediante fluoroscopia TC frente a aquellos ejecutados mediante TC convencional**. Esta mejora aportada por la fluoroscopia TC se alcanzó para todos los enfoques diagnósticos propuestos, mostrando diferencias estadísticamente significativas en todos ellos.

6. Estudios moleculares

Como se ha comentado en la introducción de este trabajo, la complejidad en el proceso diagnóstico de los cánceres de pulmón (especialmente en los CPNCP, que suponen el 80% de los mismos), se ha ido incrementando progresivamente con los años. Esto es debido a la aparición de **nuevas terapias dirigidas** que son capaces de bloquear específicamente ciertas vías de proliferación celular en CPNCP, eficaces únicamente en tumores que expresan determinadas alteraciones moleculares. Adicionalmente, el advenimiento de los **tratamientos de inmunoterapia**, han establecido nuevos requerimientos diagnósticos orientados a identificar la expresión de PD-L1, que haga subsidiarios de dichos tratamientos a los tumores. Los procedimientos diagnósticos deben por tanto intentar identificar a los individuos que presentan dichas mutaciones y que por tanto son subsidiarios de tratamientos personalizados más eficaces y que procuran una mayor supervivencia global, con una mayor calidad de vida. Cabe señalar que como es de esperar, estas exigencias diagnósticas en nuestras muestras han ido evolucionando en el tiempo de forma dinámica y progresiva conforme se han ido produciendo avances científicos en el desarrollo de estas nuevas terapias específicas. De modo que, en nuestro trabajo las exigencias diagnósticas de estas determinaciones no siempre han sido las mismas en función del momento temporal de su obtención, pues estaban sujetas a

los requerimientos dictaminados por los oncólogos en cada momento, en base a las recomendaciones en vigor establecidas por las sociedades científicas correspondientes en cada instante.

El hecho de que estos **tratamientos específicos personalizados** estén indicados en casos de enfermedad avanzada, donde no hay oportunidad quirúrgica, hace que los patólogos rara vez dispongan de muestras diagnósticas “generosas” tomadas en la propia pieza quirúrgica, de modo que usualmente deben establecer dichas determinaciones en las muestras “pequeñas” diagnósticas que se remiten de procedimientos de PAAF y/o BAG (como los realizados en los servicios de radiodiagnóstico). Estas muestras deben, por tanto, permitir obtener no sólo un diagnóstico histológico, sino que progresivamente con mayor frecuencia también un estudio molecular (asimismo, cada vez más completo). Los patólogos, conocedores de la creciente necesidad clínica de la subclasificación inmunohistoquímica y molecular del CNCP, en aras a rentabilizar el material de las muestras pequeñas, deben establecer unos estándares de manejo de las muestras en el laboratorio respecto a las dianas terapéuticas, priorizando la realización de estudios moleculares cuando proceda.

Actualmente la evidencia científica permite afirmar que los estudios moleculares en CPNCP pueden realizarse a partir de cualquier tipo de muestras pequeñas, citológicas o histológicas, siempre y cuando el material que quede tras el diagnóstico histológico sea suficiente o haya sido reservado con anterioridad para dicho fin. No obstante, se recomienda su estudio en especímenes tisulares histológicos, como los obtenidos por punciones diagnósticas de BAG guiadas por técnicas de imagen (TC, fluoroscopia TC o ecografía) (85).

A pesar de que las muestras de citología obtenidas por PAAF se consideran especímenes potencialmente aceptables para los test moleculares, en nuestra práctica clínica encontramos un porcentaje indeseablemente alto de muestras de PAAF que, si bien permiten obtener un diagnóstico citológico, sin embargo, son insuficientes para la obtención de un estudio molecular. Esta percepción nos llevó a incluir este objetivo secundario en nuestra investigación, aun siendo conocedores de que como se ha comentado, las exigencias sobre las muestras han ido variando evolutivamente en función del momento de su obtención. Por ello, la determinación de estudios moleculares en las muestras ha sido contextualizada conforme a la necesidad de su conocimiento en base a su solicitud por parte del oncólogo en cada momento determinado.

6.1. Análisis moleculares para el uso de terapias específicas dirigidas

A efectos de la **evaluación global de los análisis moleculares (EGFR, ALK y ROS-1)**, cuando tenemos en consideración los procedimientos desarrollados por **técnica BAG**, en nuestra serie los estudios moleculares pudieron realizarse en el 95,9% de las muestras (117 casos evaluables de 122 solicitados). Por su parte, en los procedimientos ejecutados por **técnica PAAF**, la evaluación global de los test moleculares fue posible en el 69,2% de los casos (9 casos válidos de 13 solicitados).

Cuando desglosamos los resultados según la determinación molecular en concreto para cada técnica, en lo que respecta a la evaluación de **mutaciones de EGFR** en los procedimientos con técnica BAG éstas fueron válidas (evaluables) en el 95% de los casos (114 de 120 casos solicitados) frente a la validez en el 69,2% de los procedimientos dirigidos por PAAF (9 de 13). En cuanto a la determinación de los **reordenamientos de ALK**, con técnica BAG fueron evaluables en el 94% de los casos (109 de 116 solicitados), frente al 46,2% (6 de 13 casos).

Nuestra experiencia sugiere que en el actual contexto de terapias dirigidas a los CPCNP avanzados, **los procedimientos de BAG son preferibles a los de PAAF para obtener muestras de tejido válidas para la realización de las pertinentes determinaciones moleculares**, a pesar de los pocos casos en los que se solicitó su realización en los procedimientos de PAAF de nuestra serie. Estos resultados siguen la línea de los publicados por otros autores, siendo uno de los primeros y más reconocidos el estudio dirigido por Schneider y colaboradores que en su trabajo obtuvieron un 67% de muestras válidas por técnica BAG frente a un 46% por técnica PAAF, para las determinaciones de mutaciones de EGFR y reordenamientos de ALK, si bien estos porcentajes están referenciados a una muestra exclusivamente de adenocarcinomas pulmonares (141). Arcila et al fueron capaces de realizar secuenciaciones de EGFR en el 89% y en el 79% de sus especímenes de BAG y PAAF respectivamente (142). En otro de los primeros estudios comparativos atendiendo a este objetivo, diseñado por Ocaik et al (120), sorprende la obtención de resultados claramente dicotómicos con ambas técnicas, pues en su trabajo no fueron capaces de obtener determinaciones moleculares en ningún caso a partir de muestras de PAAF (en contraposición a un 80% de determinaciones válidas en biopsias BAG, en este caso del calibre 14G).

Aunque con variaciones en los resultados publicados, se aprecia como norma general, una superioridad de la técnica BAG frente a la técnica PAAF, en cuanto a la determinación de estudios moleculares (de EGFR y ALK). Parece que el mayor rendimiento diagnóstico de la técnica BAG, en gran medida estriba en su capacidad para proporcionar muestras mayores, con mayor celularidad y mejor preservación tisular. Recientemente, Beck recoge en su serie un 96% de éxito para la determinación de análisis moleculares con agujas de BAG de 20G, indicando la recomendación de que se obtengan 4 cilindros de biopsia puesto que la sensibilidad diagnóstica acumulativa se incrementa con el número de cilindros obtenidos (143). Por su parte, Solomon et al (144) compararon los resultados de los análisis mutacionales de los especímenes obtenidos por BAG con TC con los resultados de los especímenes obtenidos directamente de biopsias quirúrgicas, encontrando un 89% de concordancia entre los resultados de los análisis mutacionales de ambos grupos, empleando para ello una media de 1,8 cilindros extraídos y analizados. En esta línea, el trabajo de Khan y colaboradores resulta revelador (145), pues en el mismo encontraron que un 25% de los especímenes citológicos de sus procedimientos de PAAF guiados por TC no presentaban un número suficiente de células como para permitir la ejecución de tinciones de inmunohistoquímica, lo cual implícitamente indicaba que al menos como mínimo esa cantidad de especímenes sería también insuficiente para realizar estudios moleculares.

La positividad de muestras con mutaciones de EGFR en nuestra serie de BAG fue del 14% y del 22,2% en la serie de PAAF, datos acordes a los publicados en la literatura (del 20-25%). En cuanto a los reordenamientos de ALK, en nuestro estudio tan sólo un caso de BAG resultó ser positivo, lo cual supone un 0,9% de positividad del total de casos evaluables, no existiendo ninguno positivo en la serie de PAAF. Estos resultados están por debajo de los indicados en algunas publicaciones (2-7%) (82).

En el contexto de los estudios moleculares, **un escenario particular es el de las rebiopsias**. Las rebiopsias pueden estar justificadas por no haber podido ser determinados dichos estudios moleculares en procedimientos de extracción de muestra previos (considerándose necesarios para la implementación de un tratamiento en cuestión), o bien por la aparición de progresiones tumorales en el curso del tratamiento, que planteen la posibilidad de aparición de resistencias adquiridas a los mismos.

En este sentido, las rebiopsias de CPCNP tratados con terapias dirigidas de inhibidores de tirosin kinasa EGFR o ALK en los cuales se sospecha de la aparición de resistencias

moleculares adquiridas a dichos tratamientos, se han establecido progresivamente como una indicación en el manejo de los pacientes oncológicos (entre ellas la determinación de la mutación T790M y la amplificación del gen MET). Las muestras pequeñas de BAG y PAAF guiadas por técnicas de imagen radiológicas, actualmente deben ser capaces de ofrecer dicha información mutacional cuando sea requerida, con el objeto de modificar la terapéutica en los casos de detección de dichas resistencias moleculares (85).

En lo respectivo a las rebiopsias, cabe destacar que en nuestra serie se solicitaron 18 exploraciones de BAG sobre lesiones pulmonares con el diagnóstico ya establecido de cáncer de pulmón (mediante otras técnicas citológicas, que bien pudieron ser PAAF procedentes de fibrobroncoscopia, PAAF guiadas por TC, o PAAF procedentes de EBUS entre otras), en las cuales se pretendía conocer el perfil molecular para poder administrar una terapia oncológica específica dirigida. De estos 18 casos, en 17 (el 94,4%) se pudo obtener con éxito este análisis molecular requerido. De estos 18 casos de rebiopsia, en 6 de ellos específicamente se pretendía conocer la posible aparición de mutaciones adquiridas que justificaran resistencias al tratamiento con inhibidores de la Tyrosin Kinasa. En el 100% de estos casos, las muestras de BAG satisficieron dichos requerimientos moleculares.

6.2. Expresión de PD-L1

Para las determinaciones de **la expresión de PD-L1**, necesarias para la indicación de los nuevos y prometedores **tratamientos con inmunoterapia** en el CPCNP avanzado, las muestras de histología han demostrado ser óptimas por su conservación de la arquitectura tisular necesaria para dicho fin y por el número de células aportadas, motivo por el que son las preferidas en los ensayos terapéuticos y en la práctica clínica. Publicaciones recientes obtienen una validez de hasta el 96,4% para su evaluación en especímenes de BAG obtenidos por biopsia transtorácica por TC de lesiones pulmonares neoplásicas (146). En cambio, la utilidad de especímenes citológicos para la evaluación de la expresión de PD-L1, cuya expresión se caracteriza por su distribución dispersa y heterogénea en el conjunto de las células tumorales, representa un problema. En una revisión de la literatura, sorprende el escaso número de artículos en los que se analiza la rentabilidad específica de la PAAF guiada por TC para la determinación de PD-L1 en cáncer de pulmón avanzado, pues si bien es cierto que existen numerosas publicaciones en las que se discute el rendimiento de la citología para ello, éstas consideran diferentes tipos de muestras citológicas y de diversa procedencia (PAAF de lesiones pulmonares obtenidas mediante punción transtorácica por TC o mediante

fibrobroncoscopia con o sin EBUS, PAAF de adenopatías mediastínicas por EBUS e incluso citologías de líquido pleural), sin desglosar el rendimiento obtenido para cada tipo de procedimientos de obtención de muestra en particular.

En cualquier caso, la validez de las muestras para la ejecución de análisis moleculares del tipo que sea sobre ellas, está directamente relacionada con la mayor cantidad de células aportadas por las muestras de BAG comparativamente con las de PAAF y en parte con la mayor preservación de la arquitectura tisular. Así, Dadic en su investigación estableció que el promedio de células obtenido con las agujas de 21 gauge era ≥ 100 , mientras que con las agujas de 18 gauge el promedio de células era ≥ 500 (147). En el mismo sentido, el trabajo de Marchiano y colaboradores mostró un porcentaje medio de células malignas del 54,6% en las muestras obtenidas por BAG frente a un 36,9% en las muestras obtenidas por PAAF en exploraciones guiadas por TC (148).

En esta misma línea, se han comportado los resultados de nuestro estudio en lo que respecta a la identificación de **la expresión de PD-L1, mostrando la utilidad y supremacía de la técnica BAG para su determinación**, a pesar de tratarse de un requerimiento introducido más recientemente y por ello con un menor número de análisis practicados en nuestra serie. De este modo, su evaluación pudo realizarse en el 94,3% de las muestras de BAG en las que se solicitó (33 de 35 casos), siendo positiva dicha expresión en el 31,3% de los casos. Por su parte, la técnica PAAF no permitió su determinación en ninguno de los procedimientos en los que fue solicitada (si bien, tan sólo fue investigada en cuatro casos, no pudiendo extraer conclusiones de esta pequeña muestra citológica). Como se ha comentado, la evaluación de la expresión de PD-L1 se llevó a cabo mediante técnica de inmunohistoquímica, y su determinación se indicó en los casos pertinentes siguiendo las recomendaciones vigentes según el momento de la extracción de las muestras.

7. Limitaciones y fortalezas

Nuestro trabajo presenta algunas **limitaciones** que a continuación señalamos. En primer lugar, se trata de un estudio ambispectivo, es decir, con una proporción de la muestra cuyos datos se han recogido de forma retrospectiva y otra proporción recogida de forma prospectiva. En este sentido, si bien era decisión final del radiólogo escoger que técnica

ejecutar, pudiendo caer por ello en un sesgo de selección por falta de aleatorización, cabe señalar que como conducta general su elección estuvo marcada por un criterio temporal. De este modo, en un principio se desarrollaban los procedimientos mediante técnica PAAF, y con la inclusión de la técnica BAG en el catálogo de prestaciones del servicio de radiodiagnóstico, progresivamente se adoptó la técnica BAG como práctica de primera elección. Esta limitación se mitiga además por el hecho de tratarse de una extensa muestra de pacientes consecutivos (no seleccionados) y evaluados durante un largo periodo de tiempo (8 años). En segundo lugar, destacar la continua evolución temporal de las exigencias diagnósticas en las muestras obtenidas, derivadas de los avances terapéuticos en el cáncer de pulmón. Estas circunstancias, añaden requerimientos tisulares para la determinación de estudios moleculares, exigencias que se han tenido en consideración en los resultados de nuestra investigación en los casos con indicación. En este sentido, los casos de estudios moleculares solicitados en la serie de procedimientos realizados por técnica PAAF son poco numerosos como para extraer conclusiones confiables. En tercer lugar, como ya hemos mencionado, el uso de la ecografía como técnica de guiado ha estado limitada en nuestra muestra, por la adquisición de un ecógrafo por el servicio de neumología durante este periodo de tiempo, lo cual ha reducido el número de lesiones susceptibles a su uso que eran remitidas al servicio de radiodiagnóstico. Finalmente, como se ha referido durante la discusión de resultados, no se ha podido estudiar la posible relación de algunas variables con la aparición de complicaciones, por no haberse tenido en consideración en la recogida de datos. A destacar entre ellas, la influencia del operador ejecutor de la técnica, el tiempo de duración de la exploración, y el posicionamiento post-procedimiento de los pacientes con el lado del acceso de la biopsia hacia debajo (“biopsy site down technique”) como maniobra potencialmente reductora de neumotórax.

Como contrapartida, nuestro estudio presenta varias **fortalezas**. En primer lugar, como se ha mencionado, se trata de una muestra extensa de pacientes consecutivos (no seleccionados) evaluados durante un largo periodo de tiempo (8 años). Así mismo, la muestra refleja la práctica asistencial “real” de un servicio de radiología, pues incluye lesiones torácicas de asiento intra y extrapulmonar (contemplando por ello lesiones mediastínicas, pleurales y de pared torácica). Si bien, a la hora de calcular y analizar los resultados, se desglosan en dos subgrupos para evitar interferencias. Por otra parte, en la muestra analizada se incluyen también los nódulos pulmonares subsólidos y aquellos con densidad pura en vidrio deslustrado, a diferencia de publicaciones previas que no los tienen en consideración. Otro

aspecto a reseñar sería el hecho de que los resultados de los estudios moleculares (en los casos en los que fueron solicitados), se han recogido en nuestro estudio, y la incapacidad para su evaluación en los casos indicados ha constituido una causa de fracaso (en uno de los abordajes diagnósticos practicados). Por el contrario, estas determinaciones moleculares no han sido consideradas en la mayoría de las publicaciones revisadas. La participación de varios operadores en la realización de los procedimientos (incluidos residentes de radiología en formación), si bien siempre dirigidos y supervisados por dos radiólogos especialistas en radiología torácica, hacen más “realistas” y confiables los resultados del estudio, reflejando la práctica de trabajo habitual en los hospitales terciarios. Por otra parte, como punto a favor de la técnica PAAF, cabe destacar que, en nuestro estudio se practicó la evaluación rápida "in situ" de la muestra obtenida por un patólogo presencial en el servicio de radiología (técnica conocida por el acrónimo anglosajón ROSE, “rapid on-site evaluation”). Esta técnica se ha reportado ampliamente como óptima, alcanzando el mayor rendimiento en el diagnóstico de las muestras de PAAF. Por último, reseñar la consistencia y solidez de los métodos empleados como “patrón oro” para establecer el diagnóstico definitivo de todas las lesiones, tanto de naturaleza maligna como benigna, y que anteriormente hemos expuesto.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De los resultados de nuestra investigación se desprenden las siguientes conclusiones:

1. En los diferentes planteamientos de rendimiento diagnóstico desarrollados, la técnica de BAG ofrece mejores resultados que la técnica de PAAF. Esto sucede tanto para el grupo global de todas las lesiones (lesiones intra y extrapulmonares), como para el grupo específico de lesiones de localización exclusivamente intrapulmonar. Concretamente, atendiendo a los cuatro enfoques diagnósticos planteados en nuestra investigación:

- i. En cuanto a la capacidad para obtener un adecuado diagnóstico definitivo de las lesiones, que asimismo posibilitara la instauración directa del tratamiento pertinente (sin precisar de nuevas exploraciones), la técnica BAG demuestra mejores resultados que la técnica PAAF de forma estadísticamente significativa (“enfoque de intención diagnóstica y de tratamiento”).
- ii. Cuando se clasifican los resultados de los procedimientos realizados en una escala ordinal más detallada de gradación del éxito / fracaso alcanzado por los mismos, las exploraciones dirigidas por técnica BAG obtienen mejores resultados que las ejecutadas por técnica PAAF, de forma estadísticamente significativa. Estos resultados ponen de manifiesto la superioridad de la técnica BAG para la obtención de éxitos diagnósticos, alcanzando mayores porcentajes de resultados considerados “éxitos completos”, menores porcentajes de “fracasos de muestra” y de “fracasos de resultado por falsos negativos”. La técnica BAG precisa además de un menor porcentaje de repetición de procedimientos para alcanzar el éxito diagnóstico.
- iii. Con respecto a la capacidad para diagnosticar correctamente las lesiones benignas y malignas, con una adecuada diferenciación de las mismas, la técnica BAG obtiene mejores resultados que la técnica PAAF, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Destacar que ninguna de las dos técnicas (BAG ni PAAF) deparó ningún resultado falso positivo de malignidad.

iv. Asimismo, en cuanto al rendimiento diagnóstico para obtener muestras válidas y suficientes para emitir un resultado anatomopatológico, la técnica BAG depara una mejor tendencia que la técnica PAAF, ofreciendo mejores resultados diagnósticos, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio.

2. En el estudio de **identificación de los factores asociados con los fracasos diagnósticos** en los procedimientos de BAG y PAAF, las variables “distancia de la lesión a piel” y “calibre de la aguja empleada”, demostraron tener relevancia a la hora de determinar la probabilidad de éxito de las técnicas. En concreto, a mayor distancia a piel de la lesión objeto de biopsia, menor es la probabilidad de éxito. Por su parte, **el uso de agujas de biopsia de BAG con un calibre de 18G se asocia con una menor probabilidad de fracasos diagnósticos**. Este dato apoya la superioridad de la técnica de BAG sobre la técnica de PAAF.

3. Adicionalmente cabe destacar que, en los casos de **lesiones de naturaleza benigna**, el éxito diagnóstico conseguido por los procedimientos de BAG ha sido superior a los ejecutados por técnica PAAF, aun no alcanzando una diferencia estadísticamente significativa. Esta tendencia observada tiene transcendencia en la práctica clínica, pues **en caso de sospechar a priori que la naturaleza de la lesión objeto de estudio pueda ser benigna, el radiólogo debería preferentemente acceder a ella mediante punción con técnica BAG y no con PAAF, por su mayor rentabilidad diagnóstica en este escenario**. Esta recomendación sería extensiva a **las lesiones con sospecha de origen linfomatoso**, pues únicamente se ha alcanzado el diagnóstico de lesiones linfomatosas con técnica BAG en nuestro estudio.

4. Al respecto de la **aparición de complicaciones relacionadas con las exploraciones de punción transtorácica**, los procedimientos de BAG tuvieron una menor proporción de complicaciones totales y de complicaciones mayores que los procedimientos de PAAF. En cuanto a la aparición de complicaciones menores, prácticamente no hubo diferencias entre ambas técnicas. En ambos procedimientos, la complicación ocurrida con mayor frecuencia fue el neumotórax, que fue más prevalente en los procedimientos de PAAF que en los de BAG (38,3% versus 24%), requiriendo adicionalmente de inserciones de drenajes torácicos para su tratamiento

en un mayor porcentaje de casos de PAAF (18% versus 9,8% de los casos). Destacar que en ninguna de las exploraciones de PAAF ni de BAG ejecutadas sobre lesiones de localización extrapulmonar apareció ninguna complicación mayor.

5. Las variables relacionadas con la aparición de complicaciones durante o tras el procedimiento de punción transtorácica (BAG o PAAF de lesiones intrapulmonares) **identificadas en nuestra investigación son:** menor tamaño de la lesión biopsiada, mayor distancia de la lesión a la piel y a la pleura, espacios aéreos quísticos interpuestos (enfisema, bullas, etc), pase de cisuras pleurales en el trayecto de la biopsia, posición en decúbito lateral del paciente para la realización del procedimiento, acceso (abordaje) antero-lateral sobre el paciente, aspecto del nódulo analizado (subsólido) y presencia de colas pleurales en la lesión. Estas variables deberán tenerse en consideración previamente a la realización de los procedimientos, para ser evitadas cuando fuese factible o para determinar posibles métodos diagnósticos alternativos. En cuanto a la influencia de la técnica empleada (BAG versus PAAF) y del calibre de la aguja utilizada, como factores determinantes de complicaciones, el estudio revela que **no existe ninguna evidencia estadística de que la técnica BAG ni las agujas de 18G se asocien con una mayor probabilidad de aparición de complicaciones que la técnica PAAF (agujas 22G).**

6. El rendimiento diagnóstico para la determinación de estudios moleculares (EGFR, ALK y PD-L1) en los casos indicados, **es mayor con la técnica de BAG** que con la técnica PAAF, con significación estadística. Los procedimientos de BAG obtienen un mayor porcentaje de estudios moleculares evaluables (válidos) que los procedimientos de PAAF. Adicionalmente en los casos de **rebiopsias** de lesiones tumorales conocidas, con finalidad de análisis molecular, las tasas de éxito son sobresalientes (94,4%).

7. El rendimiento diagnóstico de los procedimientos de BAG de lesiones intrapulmonares **es mayor cuando se ejecutan mediante fluoroscopia TC** que cuando son dirigidos por TC convencional. Esta mejora diagnóstica se constata de forma estadísticamente significativa en todos los enfoques diagnósticos planteados: capacidad de obtención de muestras válidas para emitir un diagnóstico anatomopatológico, correcta diferenciación de lesiones benignas y malignas, y éxitos

en la determinación del diagnóstico definitivo (“intención de diagnóstico y tratamiento”).

8. En las circunstancias en las que las dos técnicas (BAG y PAAF) fueron ejecutadas sobre las mismas lesiones diana, la técnica BAG alcanzó una mayor tasa de resultados diagnósticos exitosos que la PAAF, de forma estadísticamente significativa. Esta supremacía de la BAG se objetivó en los dos escenarios posibles: cuando ambos procedimientos fueron practicados simultáneamente en el mismo acto radiológico, o bien cuando se ejecutó la técnica como segundo procedimiento en un momento posterior tras un primer resultado insatisfactorio con la otra técnica (por muestra insuficiente, inadecuada, o por una caracterización parcial / incompleta de la lesión que requiere de un segundo proceso diagnóstico de obtención de muestra).

Como conclusión de nuestra investigación, se puede afirmar que la técnica BAG de punción transtorácica de lesiones intra y extrapulmonares guiada mediante exploraciones de TC, fluoroscopia TC o ecografía, cumple con las dos premisas fundamentales de todo procedimiento diagnóstico: eficacia y seguridad. Comparativamente con la técnica PAAF, **los procedimientos ejecutados mediante técnica BAG, obtienen mejores resultados en el diagnóstico específico de dichas lesiones (anatomopatológico +/- microbiológico), en el diagnóstico de las lesiones benignas y de estirpe linfomatosa, en la determinación de los estudios moleculares (necesarios para las terapias personalizadas del CPCNP y para la inmunoterapia) y en el contexto de las rebiopsias (con fines histológicos o moleculares). Consiguientemente, optimizan el ulterior manejo terapéutico, lo cual consiguen de una forma segura, sin condicionar un mayor número ni gravedad de complicaciones.**

Para optimizar los resultados de la técnica, los radiólogos deben conocer sus indicaciones según el escenario clínico, las causas y consecuencias de los fracasos diagnósticos, así como las complicaciones de la técnica y los factores involucrados en su aparición.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. The Global Cancer Observatory. Mayo 2019. [consultado 12/01/2020]. Versión online disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5-29.
3. Adamson RT. Biomarkers and molecular profiling in non-small cell lung cancer: an expanding role and its managed care implications. *Am J Manag Care* 2013; 19: s398-404.
4. Baldwin DR. Lung cancer: investigation and staging. *Medicine* 2016; 44(4):235-243.
5. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013 Sep 5; 369(10):910-919.
6. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte, año 2017. Dic 2018 (último acceso 19/01/2019). Disponible en https://www.ine.es/prensa/edcm_2017.pdf.
7. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Versión online disponible en <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4223-2011.pdf>.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. IARC CancerBase No. 11. [consultado 12/01/2020]. Versión online disponible en <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
9. Las cifras del cáncer en España 2019. Informe SEOM. Versión online disponible en <https://seom.org/dmccancer/uploads/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019>.
10. Almendros P, Pastor E, Cortés V, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Subcomisión de tumores torácicos. Hospital Universitario Dr. Peset 2015-16.
11. Villar Álvarez F, Muguruza Truebab I, Belda Sanchis J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(Supl 1):2-62

12. Informe del Grupo Español de Cáncer de Pulmón “Cáncer de Pulmón en España. Radiografía 2013”. Versión online disponible en <https://www.gecp.org>.
13. Cancer Facts and Figures 2006. American Cancer Society Web site. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2006>. Accessed November 6, 2006.
14. Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC 3rd. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1992;13(1): 83–95.
15. Álvarez Martínez CJ, Bastarrika Alemany G, Disdier Vicente C, et al. Normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50:285-93.
16. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:363–72.
17. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246 (3): 697-722.
18. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70: ii1-ii54.
19. Gould MK, Tang T, Liu IL, Lee J, Zheng C, Danforth KN et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1208–1214
20. Erasmus JJ, Connolly JE, Mac Adams P, Roggli V. Solitary Pulmonary Nodules: Part I. Morphologic Evaluation for Differentiation of Benign and Malignant Lesions. *RadioGraphics* 2000; 20:43-58.
21. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284(1):228–243.
22. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(6):867–871.
23. Siegelman S.S., Khouri N.F., Scott W.W. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology*. 1986;160:313–317.
24. de Hoop B, Ginneken Bv, Gietema H, Prokop M. Pulmonary Perifissural Nodules on CT Scans: Rapid Growth Is Not a Predictor of Malignancy. *Radiology* 2012; 265(2):611-616.

25. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorkey M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11(2):89–96.
26. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237(2):395–400.
27. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006;239(1):34–49.
28. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N. Engl J Med* 2013;369(10):910–919.
29. Heitzman ER, Markarian B, Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, Berlow ME. Pathways of tumor spread through the lung: radiologic correlations with anatomy and pathology. *Radiology* 1982;144 (1):3–14.
30. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000 Jan-Feb; 20(1):59-66.
31. Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135(6): 1269–1271.
32. Mirtcheva RM, Vazquez M, Yankelevitz DF, Henschke CI. Bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma with bronchioloalveolar features presenting as ground-glass opacities on CT. *Clin Imaging* 2002;26(2):95–100.
33. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, Bai YX, Cai YQ. Evaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(6):983–986.
34. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May; 143(5 Suppl):e93S-120S.
35. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214(1):73–80.
36. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology* 2008;246:772–82.

37. Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology* 2011; 258:599–609.
38. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, et al. Comparison of quantitatively analysed dynamic area-detector CT using various mathematic methods with FDG PET/CT in management of solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200: W593–602.
39. Bartholmai BJ, Koo CW, Johnson GB, White DB, Raghunath SM, Rajagopalan S, et al. Pulmonary nodule characterization, including computer analysis and quantitative features. *J Thorac Imaging* 2015 Mar; 30(2):139-156.
40. Wu LM, Xu JR, Hua J, et al. Can diffusion-weighted imaging be used as a reliable sequence in the detection of malignant pulmonary nodules and masses? *Magn Reson Imaging* 2013;31:235–46.
41. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis (structured abstract). *JAMA* 2001;914–24.
42. Maffione AM, Grassetto G, Rampin L, Chondrogiannis S, Marzola MC, Ambrosini V, et al. Molecular imaging of pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2014 Mar; 202(3):W217-23.
43. Chang CY, Tzao C, Lee SC, Cheng CY, Liu CH, Huang WS, et al. Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy. *Mol Imaging Biol* 2010 Apr; 12(2):204-209.
44. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994;35(11):1771–1776.
45. Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(4):588–596.
46. Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med* 2002 Jul; 43(7):876-881.
47. Aquino SL, Kuester LB, Muse VV, Halpern EF, Fischman AJ. Accuracy of transmission CT and FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 Jun; 33(6):692-696.

48. Gould MK, Ananth L, Barnett PG; Veterans Affairs SNAP Cooperative Study Group. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131(2):383–388.
49. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest* 2013 Mar; 143(3):840-846.
50. De Filippo M, Saba L, Concari G, et al. Predictive factors of diagnostic accuracy of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration for solid noncalcified, subsolid and mixed pulmonary nodules. *Radiol Med* 2013;118:1071–81.
51. Steinfort DP , Khor YH , Manser RL , Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 ; 37(4): 902-910.
52. Van't Westeinde SC, Horeweg N, Vernhout RM, et al. The role of conventional bronchoscopy in the workup of suspicious CT scan screen-detected pulmonary nodules. *Chest* 2012;142:377–84.
53. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1049–54.
54. Jensen KW, Hsia DW, Seijo LM, et al. Multicenter experience with electromagnetic navigation bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary nodules. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012;19:195–9.
55. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, et al. CT fluoroscopy- guided biopsy of 1,000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needles: diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure. *Chest* 2009; 136: 1612–1617.
56. Tsukada H, Satou T, Iwashima A, Souma T. Diagnostic accuracy of CT-guided automated needle biopsy of lung nodules. *AJR* 2000; 175: 239–243.
57. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: factors affecting diagnostic yield. *Radiol Med* 2007; 112: 1142–1159.
58. Poulou LS, Tsagouli P, Ziakas PD, et al. Computed tomography-guided needle aspiration and biopsy of pulmonary lesions: a single-center experience in 1000 patients. *Acta Radiol* 2013; 54: 640–645.

59. Baldwin DR, Eaton T, Kolbe J, et al. Management of solitary pulmonary nodules: how do thoracic computed tomography and guided fine needle biopsy influence clinical decisions? *Thorax* 2002;57: 817–22.
60. Gupta S, Krishnamurthy S, Broemeling LD, et al. Small (≤ 2 -cm) subpleural pulmonary lesions: short-versus long-needle-path CT-guided biopsy comparison of diagnostic yields and complications. *Radiology* 2005; 234: 631–7.
61. Hayashi N, Sakai T, Kitagawa M, et al. CT-guided biopsy of pulmonary nodules less than 3 cm: usefulness of the spring-operated core biopsy needle and frozen-section pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 329–31.
62. Jin KN, Park CM, Goo JM, et al. Initial experience of percutaneous transthoracic needle biopsy of lung nodules using C-arm cone-beam CT systems. *Eur Radiol* 2010; 20: 2108–15.
63. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Transthoracic CT-guided biopsy with multiplanar reconstruction image improves diagnostic accuracy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Radiol* 2004; 51: 160–8.
64. Romano M, Griffio S, Gentile M, et al. CT guided percutaneous fine needle biopsy of small lung lesions in outpatients. Safety and efficacy of the procedure compared to inpatients. *Radiologia Medica* 2004; 108: 275–82.
65. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, et al. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation. *Chest* 1997; 423–5.
66. Wagnetz U, Menezes RJ, Boerner S, et al. CT screening for lung cancer: implication of lung biopsy recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:351–8.
67. Westcott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology* 1997;202:97–103.
68. Fontaine-Delaruelle C, Souquet PJ, Gamondes D, et al. Negative predictive value of transthoracic core needle biopsy: a multicenter study. *Chest* 2015; 148(2): 472 – 480.
69. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011;155:137-44.
70. Yeow KM, Su IH, Pan KT, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest* 2004; 126:748–754.

71. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol* 2008; 18:1356–1363.
72. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997 Apr 28; 157(8):849-855.
73. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005 Oct; 128(4):2490-2496.
74. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 1993 Feb; 186(2):405-413..
75. Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, Plant PK, Vaidyanathan S, Karthik S, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. *Lung Cancer* 2015 Jul; 89(1):27-30.
76. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112(2):416–422.
77. Kim HK, Shin BK, Cho SJ, et al. Transthoracic fine needle aspiration and core biopsy of pulmonary lesions. a study of 296 patients. *Acta Cytol* 2002;46(6):1061–1068.
78. Kothary N, Lock L, Sze DY, Hofmann LV. Computed tomography-guided percutaneous needle biopsy of pulmonary nodules: impact of nodule size on diagnostic accuracy. *Clin Lung Cancer* 2009;10(5):360–363.
79. Tsunozuka Y, Shimizu Y, Tanaka N, Takayanagi T, Kawano M. Positron emission tomography in relation to Noguchi's classification for diagnosis of peripheral non-small-cell lung cancer 2 cm or less in size. *World J Surg* 2007;31(2):314–317.
80. Peters R, Heuvelmans MA, Vliegthart R, Van Ooijen PM, De Bock GH, Oudkerk M. Prevalence of pulmonary multi-nodularity in CT lung cancer screening and lung cancer probability [abstr]. In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2015; 111.
81. Tsao AS, Scagliotti G V., Bunn PA, Carbone DP, Warren GW, Bai C, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol* 2016;11:613–38.

82. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:828–60.
83. Kalemkerian GP, Navneet N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 20;36(9):911-919.
84. Lopez-Ríos F, Paz-Ares L, Sanz J. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón de célula no pequeña avanzado. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2020; 53:167-81.
85. Tam AL, Howard JL, Ignacio I, et al. Image-Guided Biopsy in the Era of Personalized Cancer Care: Proceedings from the Society of Interventional Radiology Research Consensus Panel. *J Vasc Interv Radiol*. 2016 Jan;27(1):8-19.
86. Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, et al. A modern definition of mediastinal compartments. *J Thorac Oncol* 2014;9(9 suppl 2):S97–S101.
87. Fujimoto K, Hara M, Tomiyama N, Kusumoto M, Sakai F, Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART): General Rules for the Study of Mediastinal Tumors. *Oncol Rep* 2014;31(2):565–572.
88. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, et al. ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. *Radiographics* 2017; 37:413-436.
89. Carter BW, Okumura M, Detterbeck FC, Marom EM. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. *J Thorac Oncol* 2014;9(9 suppl 2): S110–S118.
90. Davis RD Jr, Oldham HN Jr, Sabiston DC Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987;44(3):229–237.

91. Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, Edwards FH, Cohen AJ. Primary mediastinal masses: a comparison of adult and pediatric populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(1):67–72.
92. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007;243(3):869–76.
93. Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(6):1325–1339.
94. Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, Cafarotti S, Filosso P, Lococo F. Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. *Lung Cancer* 2014;86(1):5–13.
95. Perez V, Torres I, Garcia F, et al. Utilidad de la PAAF guiada por TC en el diagnóstico de lesiones mediastínicas. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 (5): 223–29.
96. Gupta S, Seaberg K, Wallace MJ, et al. Imaging-guided percutaneous biopsy of mediastinal lesions: Different approaches and anatomic considerations. *RadioGraphics* 2005; 25: 763–788.
97. Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic hilar and mediastinal biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:281–291.
98. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219:252–257.
99. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non- small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123 (suppl 1): 157S–166S.
100. Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003; 58(11):920-36.
101. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEL, SECOT y AEU. *Rev Española Cardiol* 2018; 71:553–64.
102. Armstrong BG, Sloan M. Ordinal regression models for epidemiologic data. *American Journal of Epidemiology.* 1989 Jan 1;129(1):191-204.

103. Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the royal statistical society: series B (statistical methodology)*. 2005 Apr 1;67(2):301-20.
104. Hawkins DM, Basak SC, Mills D. Assessing model fit by cross-validation. *Journal of chemical information and computer sciences*. 2003 Mar 24;43(2):579-86.
105. Whitehead J. Sample size calculations for ordered categorical data. *Statistics in medicine*. 1993 Dec 30;12(24):2257-71.
106. Frank E Harrell Jr, with contributions from Charles Dupont and many others. (2021). Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 4.5-0. <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
107. Zhang HF, Zeng XT, Xing F, et al. The diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous core needle biopsy and fine needle aspiration in pulmonary lesions: a meta-analysis. *Clin. Radiol*. 2016; 71:e 1-10.
108. Lee C, Guichet PL, Fereidoun A. Percutaneous lung biopsy in the molecular profiling era. A survey of current practices. *J Thoracic Imaging* 2017; 32:63-67.
109. Takeshita J, Masago K, Kato R, et al. CT-guided fine needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:29-34
110. Choi SH, Chae EJ, Kim JE, et al. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(5):964–970.
111. Starolesky AN, Scwarz Y, Man A, et al. Additional information from percutaneous cutting needle biopsy following fine-needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest* 1998; 113:1522-1525.
112. Choo JY, Park CM, Lee NK, et al. Percutaneous transthoracic needle biopsy of small (< 1cm) lung nodules under C-arm Cone-beam CT virtual navigation guidance. *Eur Radiol* 2013; 23:712-719.
113. Lee SM, Park CM, Lee KH, et al. C-arm Cone-beam CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung nodules: clinical experience in 1108 patients: *Radiology* 2014; 271:291-300.
114. Guimaraes MD, Marchiori E, Hochhegger B, et al. CT-guided biopsy of lung lesions: defining the best needle option for a specific diagnosis. *Clinics* 2014; 69 (5):335-340.

115. Lee KH, Lim KY, Suh YJ, et al. Nondiagnostic percutaneous transthoracic needle biopsy of lung lesions; A multicenter study of malignancy risk. *Radiology* 2019; 290: 814-823.
116. Sangha BS, Hague CJ, Jessup J, et al. Transthoracic computer tomography-guided lung nodule biopsy: Comparison of core needle and fine needle aspiration techniques. *Canadian Association of Radiologists Journal* 2016; 1-6 (online).
117. Yao X, Gomes MM, Tsao MS et al. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2012; 19:e16-27.
118. Watane GV, Hammer MM, Barile MF. CT-guided core-needle biopsy of the lung is safe and more effective than fine-needle aspiration biopsy in patients with hematologic malignancies. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2019; volume 1(5):1-9.
119. Haas BM, Elicker BM, Nguyen J, et al. Nondiagnostic Computed Tomography-guided Percutaneous Lung Biopsies Are More Likely When Infection Is Suspected. *J Thorac Imaging*. 2016 May;31(3):151-5.
120. Ocak S, Duplaquet F, Jamart J, et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsies: 14-gauge versus 22-gauge needles. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27:674-681.
121. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or =20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1665-1669.
122. Lee KH, Lim KY, Suh YJ, et al. Diagnostic accuracy of percutaneous transthoracic needle lung biopsies: a multicenter study. *Korean J Radiol* 2019; 20(8): 1300-1310.
123. Gelbman BD, Cham MD, Kim W, et al. Radiographical and clinical characterization of false negative results from CT-guided needle biopsies of lung nodules. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7(5): 815-820.
124. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of interventional radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:S199-202.
125. Gupta S, Wallace MJ, Candell JF, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:969-75.
126. Cox JE, Chiles C, McManus CM, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology*. 1999; 212(1):165-168.

127. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol* 2006; 59:60-64.
128. Wu CC, Maher MM, Shephard JAO. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W678-682.
129. Freund MC, Petersen J, Goder KC, et al. Systemic air embolism during percutaneous core needle biopsy of the lung: frequency and risk factors. *BMC Pulm Med* 2012; 12:2.
130. Beslic S, Zukic F, Milisic S. Percutaneous transthoracic CT-guided biopsies of lung lesions: fine needle aspiration versus core biopsy. *Radiol Oncol* 2012; 46:19-22.
131. Laurent F, Latrabe V, Vergier B, Michael O. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23:266-272.
132. Tuna T, Ozkaya S, Dirican A et al. Diagnostic efficacy of computed tomography-guided transthoracic needle aspiration and biopsy in patients with pulmonary disease. *Oncol Targets Ther* 2013; 6:1553-7.
133. Heerink WJ, De Bock GH, De Jonge GJ, et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27:138-148.
134. Saji H, Nakamura H, Tsuchida T, et al. The incidence and the risk of pneumothorax and chest tube placement after percutaneous CT-guided lung biopsy: the angle of the needle trajectory is a novel predictor. *Chest* 2002; 121:1521-1526.
135. Moore EH, Shephard JO, MCloud TC, et al. Positional precautions in needle aspiration lung biopsy. *Radiology* 1990; 175:733-735.
136. Tai R, Dunne R, Trotman-Dickenson B, et al. Frequency and severity of pulmonary haemorrhage in patients undergoing percutaneous CT-guided transthoracic lung biopsy: single institution experience of 1175 cases. *Radiology* 2016; 279(1):287-296.
137. O'Neill AC, McCarthy C, Ridge CA, et al. Rapid needle-out patient-rollover time after percutaneous CT-guided transthoracic biopsy of lung nodules: effect on pneumothorax rate. *Radiology* 2012; 262:314-319.
138. Heck SL, Blom P, Berstad A. Accuracy and complications in computed tomography fluoroscopy-guided needle biopsies of lung. *Eur Radiol* 2006; 16:1387-92.

139. Prosch H, Stadler A, Schilling M et al. CT fluoroscopy guided vs multislice CT biopsy mode-guided lung biopsies: accuracy, complications and radiation dose. *Eur Radiol* 2012;; 81:1029-33
140. Kim GR, Hur J, Lee SM et al. CT fluoroscopy-guided lung biopsy versus conventional CT-guided lung biopsy: a prospective controlled study to asses radiation doses and diagnostic performance. *Eur Radiol* 2011; 21: 232-9.
141. Schneider F, Matthew A. Smith A, et al. Adequacy of core needle biopsy specimens and fine-needle aspirates for molecular testing of lung adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* February 2015;143:193-200.
142. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid–based assay. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1169-1180.
143. Beck KS, Kim TJ, Lee KY, et al. CT guided coaxial biopsy of malignant lung lesions: are core from 20-gauge needle adequate for histologic diagnosis and molecular analysis?. *J Thorac Dis* 2019; (3):753-765.
144. Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, et al. Core needle lung biopsy specimens: adequacy for EGFR and KRAS mutational analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194:266-269.
145. Khan KA, Zaidi S, Swan N, et al. The use of computerised tomography guided percutaneous fine needle aspiration in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Ir Med J.* 2012; 105:50-52.
146. Tsai E, Pomikaka K, Ruchalsky K, et al. Feasibility and Safety of Intrathoracic Biopsy and Repeat Biopsy for evaluation of Programmed Cell Death Ligand–1 Expression for Immunotherapy in Non–Small Cell Lung Cancer. *Radiology* 2018; 287 (1):326-332.
147. Dadic S. Molecular diagnostics of lung carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(5):622-629.
148. Marchiano AV, Cosentino M, Di Tolla G, et al. FNA and CNB in the Diagnosis of Pulmonary Lesions: A Single-center Experience on 665 Patients, Comparison between Two Periods. *Tumori* 2017; 103(4):360-365.
149. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, et al. Recommendations for measuring pulmonary nodules at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2017; 285: 584–600.

IX. ANEXOS

ANEXOS

1. Guías de manejo de los nódulos pulmonares

A continuación, mediante figuras y esquemas ilustrativos, se muestran de forma sintética los algoritmos de manejo para los nódulos pulmonares propuestos por las diferentes guías científicas referidas.

D) Se presentan, en primer lugar, los diagramas de flujo recomendados por las guías Fleischner de 2017 para el manejo de los nódulos pulmonares detectados de forma incidental (21). Asimismo, se exponen las recomendaciones que dicha sociedad propone para la correcta medición de los nódulos pulmonares en un suplemento adicional publicado a posteriori (149) (figuras 68 a 72).

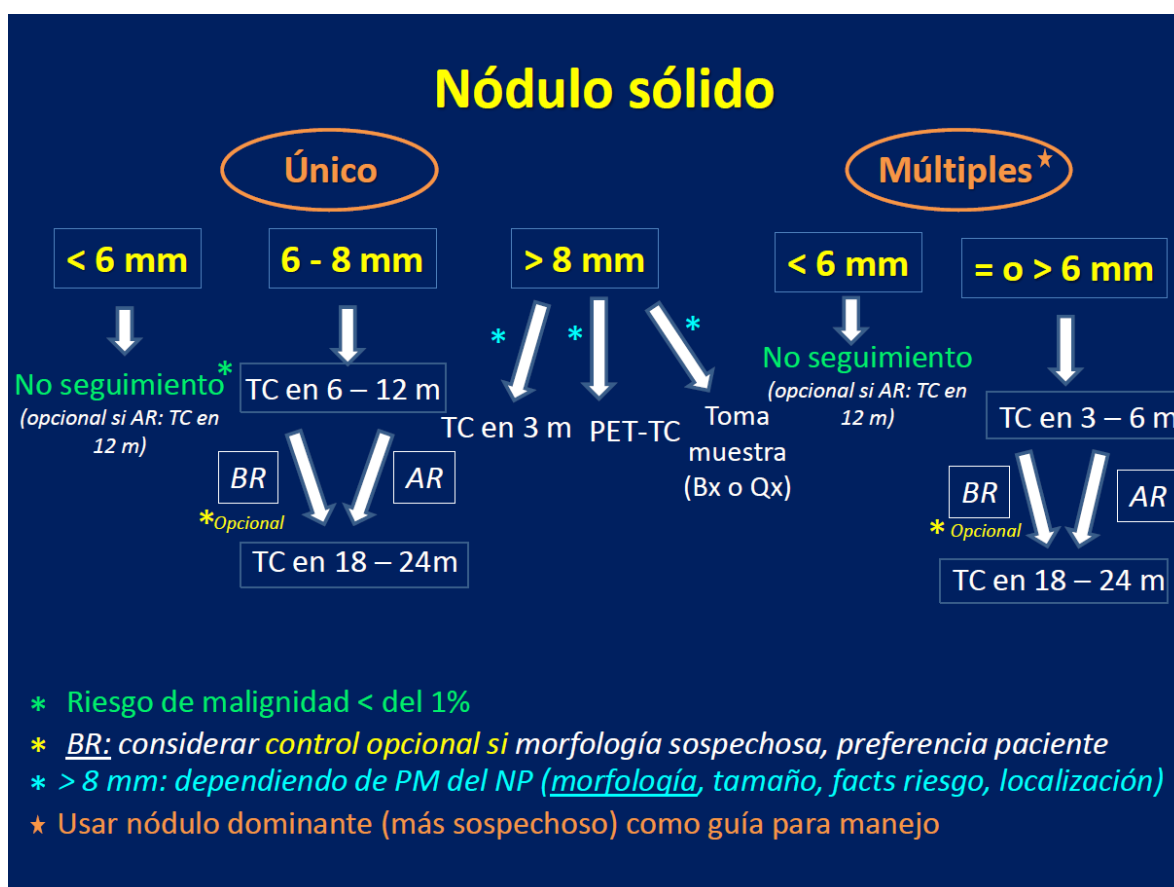


Figura 68: Manejo de los nódulos pulmonares sólidos detectados incidentalmente según las recomendaciones de las guías Fleischner de 2017. Se diferencian en dos grupos según sean

NP únicos o múltiples, según su tamaño y según se consideren nódulos pulmonares de alto riesgo (AR) o de bajo riesgo de malignidad (BR).

M: meses. PM: probabilidad de malignidad. Bx: biopsia. Qx: cirugía. Facts: factores.

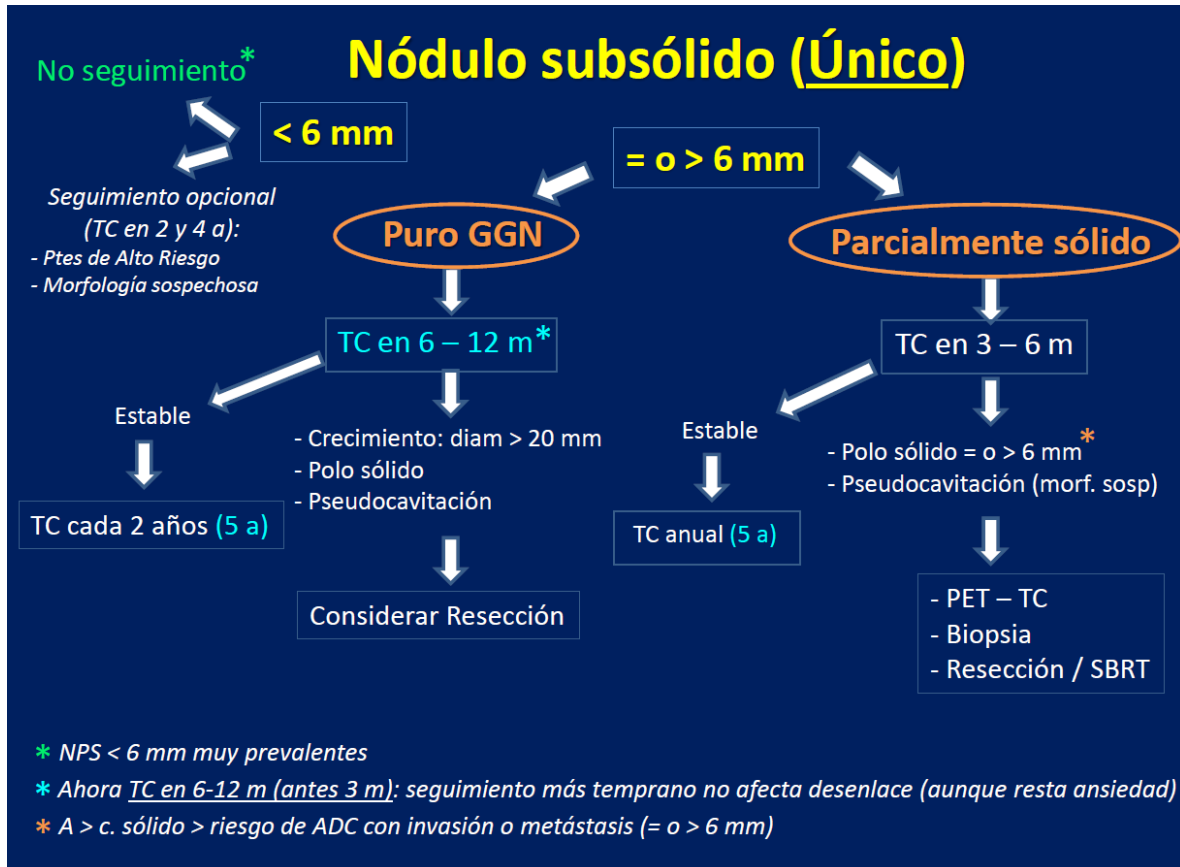


Figura 69: Manejo de los nódulos pulmonares subsólidos únicos detectados incidentalmente (guías Fleischner 2017). Se diferencia su manejo según se consideren nódulos pulmonares con densidad pura en vidrio deslustrado (“puro GGN”) o nódulos pulmonares parcialmente sólidos y según su tamaño.

M: meses. A: años. PTES: pacientes. GGN: nódulo pulmonar con densidad pura en vidrio deslustrado. NPS: nódulos pulmonares. SBRT: Radioterapia esterotáxica. Morf: morfología. ADC: adenocarcinoma.

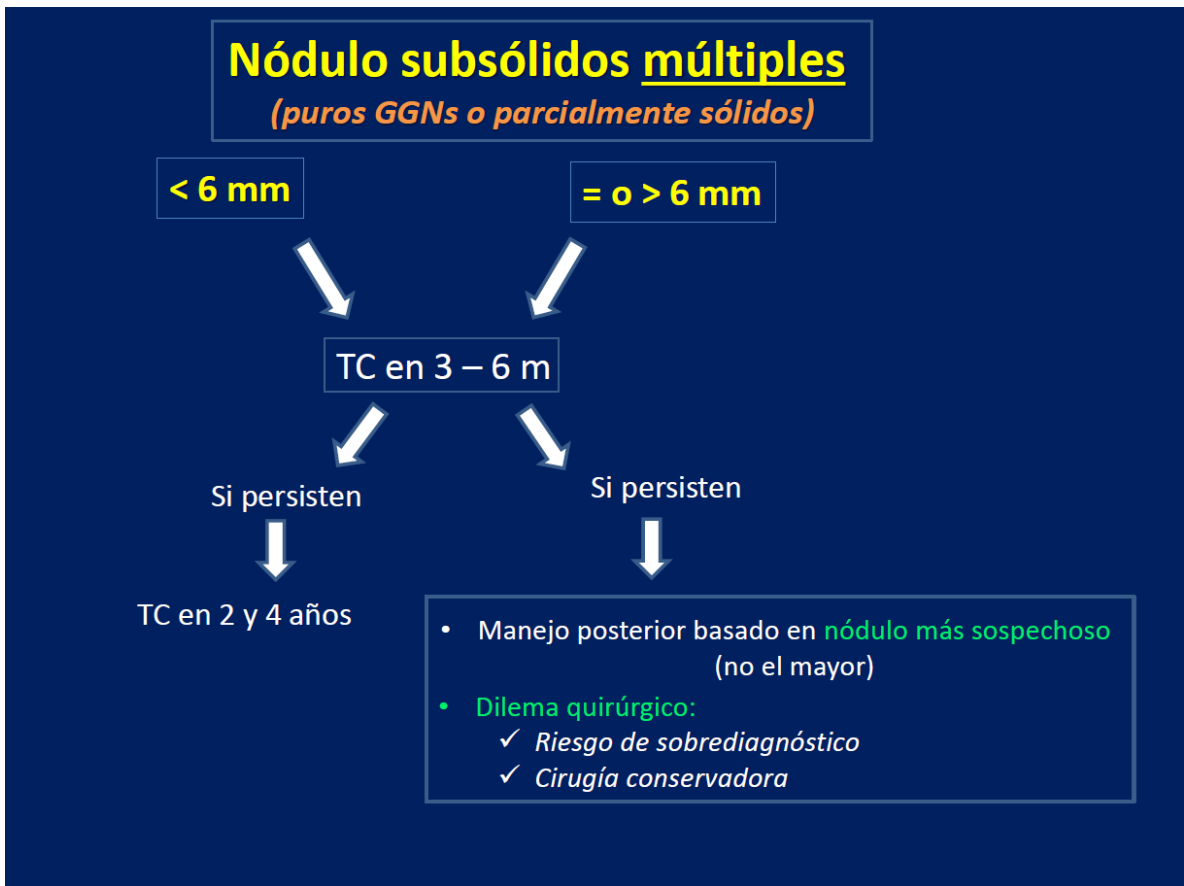


Figura 70: Manejo de los nódulos pulmonares subsólidos múltiples detectados incidentalmente (guías Fleischner 2017). Se diferencia su manejo atendiendo a su tamaño, según sean < de 6 mm o \geq de 6 mm.

M: meses. GGNs: nódulos pulmonares con densidad pura en vidrio deslustrado.

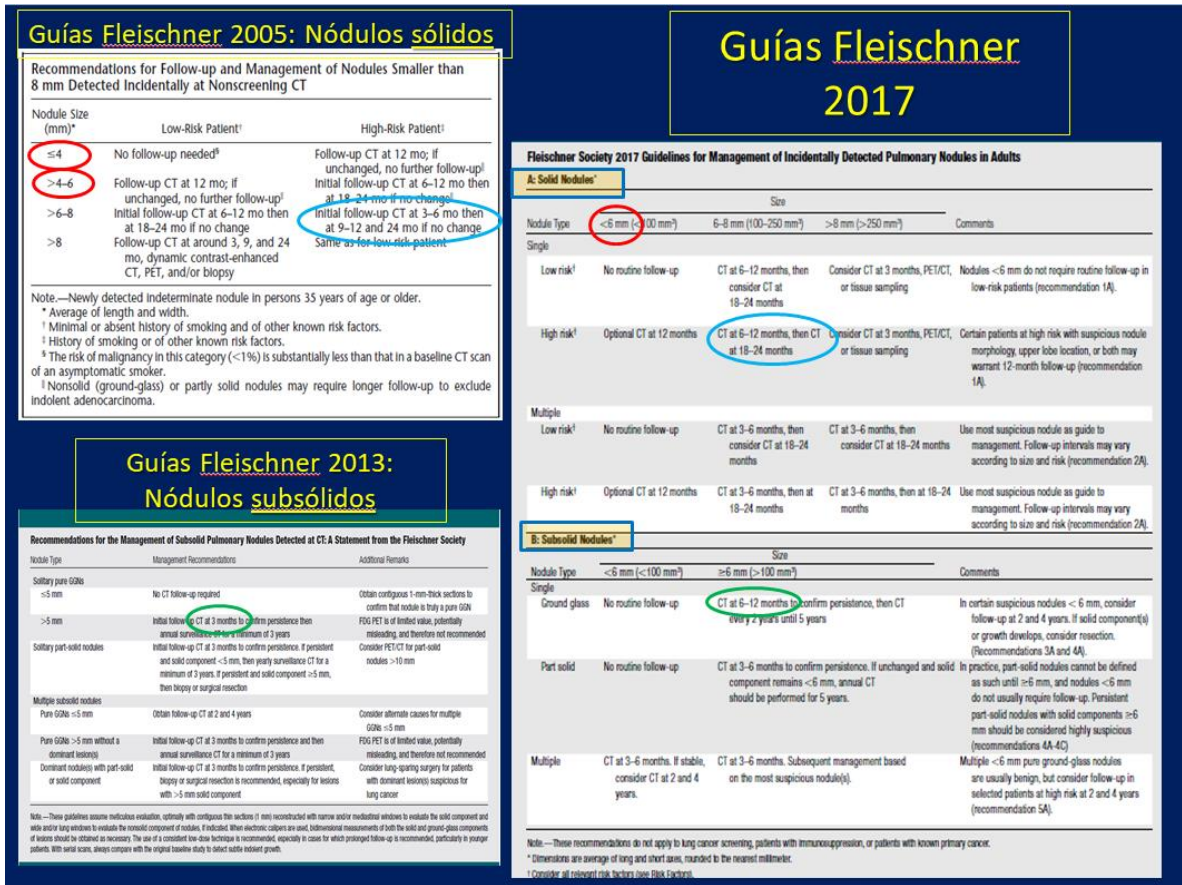


Figura 71: Figura comparativa de las recomendaciones propuestas por la sociedad Fleischner en sus diferentes normativas a lo largo del tiempo. Arriba a la izquierda recomendaciones del año 2005 para el manejo de NP sólidos. Abajo a la izquierda, recomendaciones del año 2013 para el manejo de los NP subsólidos. A la derecha, resumen de las recomendaciones de las últimas guías de 2017, que aúnan en un único documento las pautas de actuación en el manejo no invasivo de los NP sólidos y subsólidos. Las últimas guías establecen un mayor tamaño del NP para ser subsidiario de un seguimiento por TC (de 5 mm se pasa a 6 mm). Asimismo, promulgan retrasar la realización del primer control con TC y disminuir el número total de seguimientos con TC.

Figure 1	
How should the dimension of a solid pulmonary nodule be expressed?	For purposes of risk estimation, the dimension of small pulmonary nodules (<10 mm) should be expressed as the average of maximal long-axis and perpendicular maximal short-axis measurements in the same plane. For larger nodules and masses, both long- and short-axis measurements should be recorded (grade 2B evidence).
How should part-solid nodules be measured?	As with solid nodules, the average of the long and short dimensions of the nodule, including ground-glass and any cystic components, should be measured and recorded for smaller nodules (<10 mm). For larger nodules, both long and short dimensions should be recorded. For all part-solid nodules, the maximum diameter of the solid component should be measured if this component is >3 mm, understanding that measurements may be unreliable for small solid components. Dimensions of both solid and nonsolid components should be recorded to document change in the future (grade 2B evidence).
Which measurement unit should be used?	Measurements and averages should be expressed to the nearest whole millimeter (grade 1B evidence).
Should the dimension of every pulmonary nodule be measured?	No, small nodules <3 mm should not be measured due to accuracy limitations. Descriptors such as "micronodule" are preferable. Also, when multiple nodules are present, only the largest or morphologically most suspicious nodules need be measured. The location of each measured nodule should be explicitly referenced in the report (grade 1C evidence).
What CT section thickness should be used for measuring lung nodules?	Critical measurements for small (<10 mm) lung nodules and small solid components should be obtained by using contiguously reconstructed sections with a thickness ≤1.5 mm. Larger nodules and masses can usually be measured adequately on thicker sections (grade 1B evidence).
What should the section orientation be?	Measurements should be performed on transverse (axial) sections, unless the maximal dimensions lie in a coronal or sagittal plane, in which case the measurements should be made in those planes and this should be documented in the radiologic report. Measurement on off-axis oblique reformations are difficult to reproduce and thus are not recommended (grade 2B evidence).
Which reconstruction algorithm should be used?	A high-spatial-frequency (sharp) filter should be used when measuring nodules <10 mm. For nodules ≥10 mm, the reconstruction algorithm has no substantial effect on measurement accuracy (grade 1C evidence).
Which display window settings should be used?	Although a soft-tissue window can be useful when evaluating changes in nodule density over time, lung nodules, including the solid portion of part-solid nodules, should be measured on lung windows by using a high-spatial-frequency (sharp) filter (grade 2B evidence).
Which dose settings and image noise reduction algorithms can be used?	Dose reduction techniques are appropriate up to a point at which significant loss of image quality occurs. Evidence suggests that excessive radiation dose reduction and image noise reduction algorithms can have a significant effect on the accuracy of pulmonary nodule measurements. The clinical implications of the effect are under investigation (grade 2B evidence).
At which lung volume should CT examinations for the measurement of lung nodules be acquired?	CT examinations to measure lung nodules should be acquired at full inspiration (grade 2B evidence).
When can a pulmonary nodule be stated to have changed in size?	A pulmonary nodule can be determined to have changed in size when its average diameter has increased or decreased by at least 2 mm (rounded to the nearest millimeter). Smaller changes in measured diameter can be spurious, especially for ill-defined nodules (grade 2A evidence) and do not reliably indicate change.
Which previous CT examination should be used for comparison when evaluating for potential growth?	Although the last available examination should be used as a reference to determine interval growth, comparisons with earlier prior examinations will increase reader confidence and accuracy when evaluating the longitudinal evolution of a given nodule (grade 1 evidence).

Figure 1: Recommendations for measurement of the size of pulmonary nodules.

radiology.rna.org • Radiology Volume 285, Number 2—November 2017

Figura 72: Recomendaciones y pautas indicadas para la medición del tamaño de los nódulos pulmonares según la sociedad Fleischner, aportadas en documento suplementario a las guías publicadas en 2017 por la misma sociedad (149).

II) A continuación, se muestran figuras ilustrativas que resumen las principales pautas de manejo de los nódulos pulmonares propuestas por **las guías de la BTS de 2015 (18) (figuras 73 a 79)**.

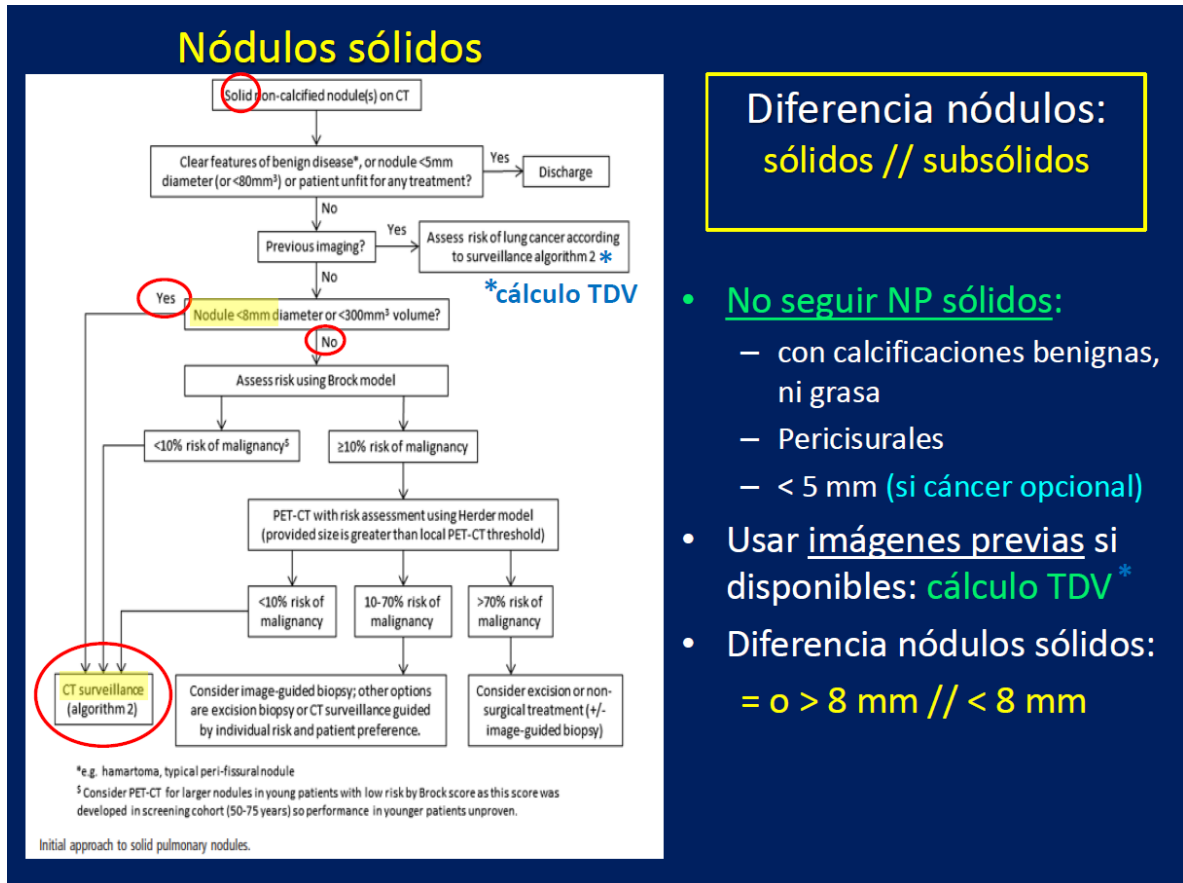


Figura 73: Aproximación inicial en el manejo de los nódulos pulmonares sólidos según las guías de la Sociedad Torácica Británica de 2015 (BTS). Se diferencia un algoritmo de actuación distinto según se trate de nódulos pulmonares < de 8 mm o bien ≥ de 8 mm (figuras 38 y 40 respectivamente).

TDV: tiempo de duplicación de volumen.

Nódulos sólidos < 8 mm

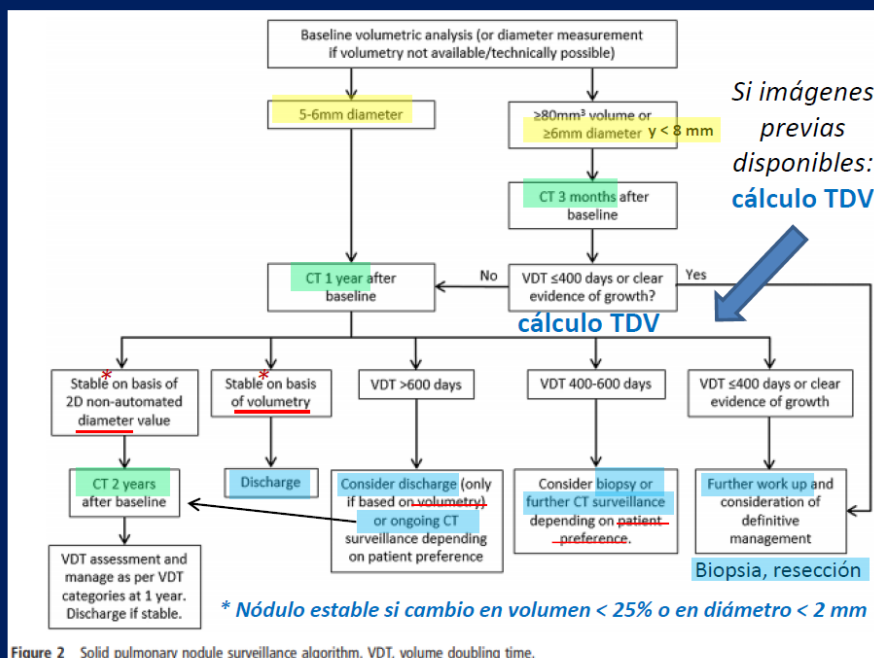


Figura 74: Algoritmo de actuación para los nódulos pulmonares sólidos < de 8 mm según la BTS 2015. Diferencia los NP sólidos de 5-6 mm de aquellos \geq de 6 mm y < de 8 mm. Las pautas de actuación vienen determinadas por el cálculo del tiempo de duplicación de volumen (TDV o VDT en anglosajón). Básicamente proponen seguimientos evolutivos con TC de baja dosis a realizar en determinados periodos según el tamaño (o volumen) del NP y el TDV experimentado por el nódulo.

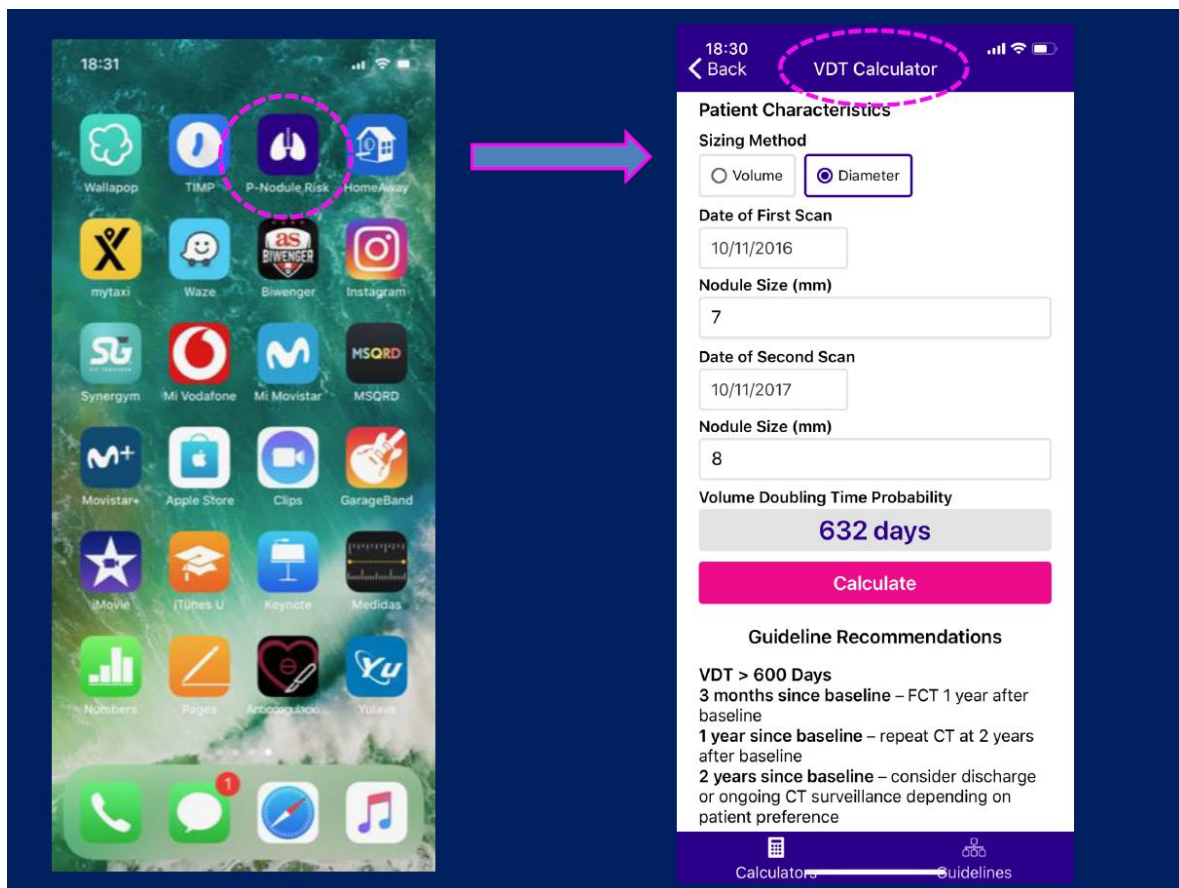
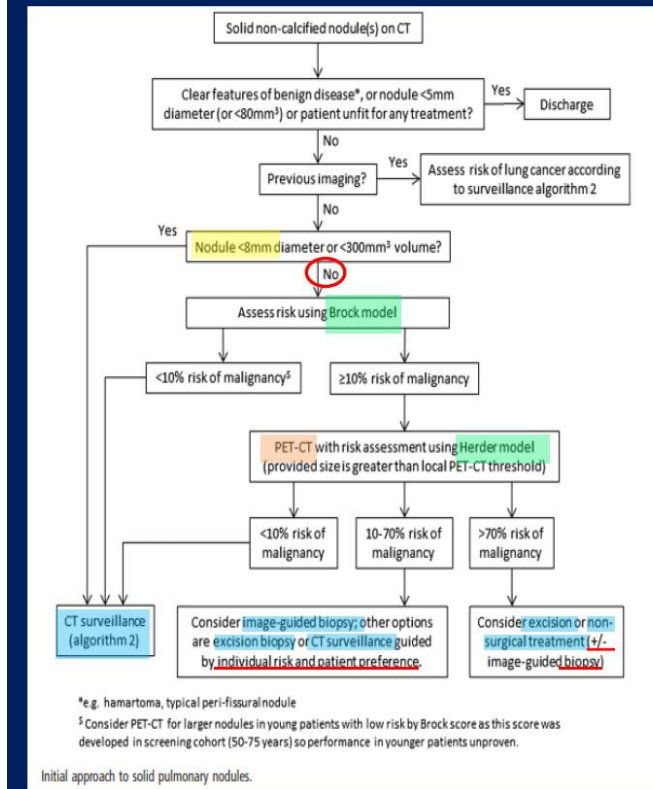


Figura 75: Cálculo del tiempo de duplicación de volumen (TDV, VDT en inglés). La BTS ofrece la posibilidad de descargar su aplicación en teléfono móvil (app: P-Nodule risk), la cual permite, entre otras prestaciones, el cálculo del TDV a partir de las medidas del nódulo pulmonar en 2 estudios de TC (conociendo sus fechas de realización). Como se observa en el diagrama anterior (figura 38), el resultado del TDV obtenido condicionará el manejo posterior del NP.

Nódulos sólidos > o = 8 mm



- Valorar riesgo malignidad con **Modelo de Brock**:
 - Riesgo < 10%: **seguimiento TC**
 - Riesgo > 10%: **PET-TC**



- Reevaluar riesgo tras PET-TC con **Modelo de Herder**

Figura 76: Aproximación inicial en el manejo de los nódulos pulmonares sólidos según las guías de la BTS de 2015. Los NP \geq de 8 mm deben ser evaluados mediante el modelo predictivo de estimación de riesgo de Brock (expuesto a continuación en figura 77), de modo que se determinará una diferente actuación en los casos de NP con un riesgo de malignidad estimado < del 10% o \geq del 10%. En el primer caso, se realizarán seguimientos periódicos con TC de baja dosis según las pautas expuestas en el algoritmo mostrado en la figura 38. En los NP con riesgo de malignidad estimado \geq del 10%, se aplicará un segundo modelo de cálculo del riesgo de malignidad que incluye la realización de un PET-TC, correspondiente al modelo predictivo de Herder (ver figura 41). Una vez filtrados los casos a través de este modelo predictivo, éstos se estratifican a su vez en dos grupos: a) Aquellos NP con un riesgo estimado de malignidad intermedio (10-70%), en los cuales se puede optar, según las preferencias del paciente y el riesgo individual, por una biopsia guiada por técnicas de imagen, o bien por una biopsia quirúrgica escisional o bien por un seguimiento por TC. b) Aquellos NP con un riesgo estimado de malignidad > del 70%, en los que se recomienda directamente la resección quirúrgica o el tratamiento no quirúrgico (con posibilidad opcional de realización previa de una biopsia guiada por imagen).

Brock Calculator

Probability of Malignancy Following CT (Brock Model)

Patient Characteristics

Age (18-100): 48

Gender: Male Female

Family History of Lung Cancer: Yes No

Emphysema: Yes No

Nodule Characteristics

Nodule Size (1-30mm): 13

Nodule Count: 1

Nodule Type

Pure Ground Glass Part Solid

Solid

Nodule in Upper Lobe

Yes No

Spiculation

Yes No

Brock Model Probability

21.4%

Calculate

Herder Calculator

Probability of Malignancy Following PET-CT (Herder Model)

Patient Characteristics

Age (18-100): 48

Current or Former Smoker

Smoker/former smoker

Never smoked

Previous History of Extra-Thoracic Cancer

Yes No

Nodule Characteristics

Nodule Size (1-30mm): 13

Nodule in Upper Lobe

Yes No

Spiculation

Yes No

PET-CT Avidity Findings

No FDG Faint FDG

Moderate FDG Intense FDG

Herder Model Probability

10.5%

Calculate

Flowchart Logic:

```

    graph TD
      Start[Solid non-calcified nodule(s) on CT] --> Q1{Clear features of benign disease*, or nodule <5mm diameter (or <80mm³) or patient unfit for any treatment?}
      Q1 -- Yes --> Discharge[Discharge]
      Q1 -- No --> Q2{Previous imaging?}
      Q2 -- Yes --> Q3{Assess risk of lung cancer according to surveillance algorithm 2}
      Q2 -- No --> Q4{Nodule <8mm diameter or <300mm³ volume?}
      Q4 -- Yes --> Q3
      Q4 -- No --> Q5{Assess risk using Brock model}
      Q5 -- <10% risk of malignancy? --> Q3
      Q5 -- ≥10% risk of malignancy --> Q6{PET-CT with risk assessment using Herder model (provided size is greater than local PET-CT threshold)}
      Q6 -- <10% risk of malignancy --> Q3
      Q6 -- 10-70% risk of malignancy --> Q7{Consider image-guided biopsy; other options are excision/biopsy or CT surveillance guided by individual risk and patient preference.}
      Q6 -- >70% risk of malignancy --> Q8{Consider excision or non-surgical treatment (if image-guided biopsy)}
  
```

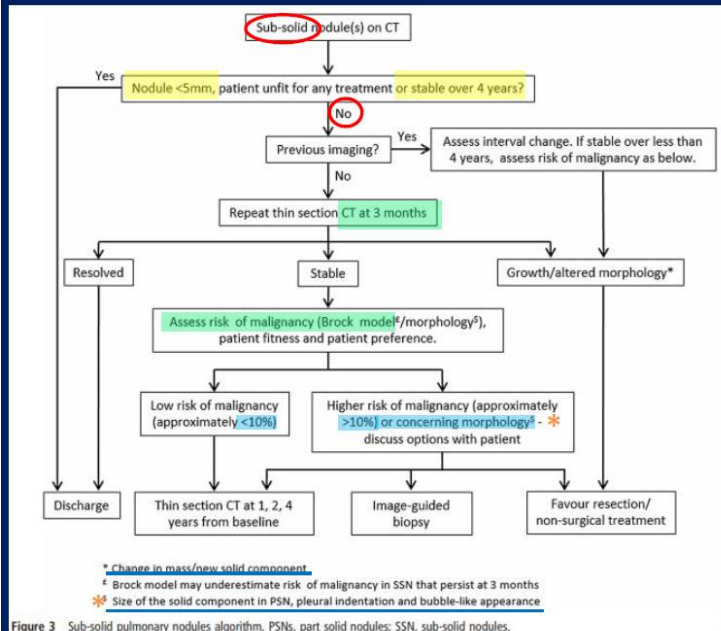
*e.g. hamartoma, typical perifissural nodule
 †Consider PET-CT for larger nodules in young patients with low risk by Brock score as this score was developed in screening cohort (50-75 years) so performance in younger patients unproven.
 Initial approach to solid pulmonary nodules.

Legend:

- No FDG avidity = Uptake indiscernible from background lung tissue
- Faint = Uptake less than or equal to mediastinal blood pool
- Moderate = Uptake greater than mediastinal blood pool
- Intense = Uptake markedly greater than mediastinal blood pool.

Figura 77: Modelos predictivos de cálculo de la probabilidad de malignidad de los NP de uso propuesto por la BTS. Ambos análisis (modelo de Brock y modelo de Herder) son descargables desde su aplicación móvil (app P-Nodule risk), donde tras la consignación de las diferentes variables, se obtiene un porcentaje de estimación de la probabilidad de malignidad de los NP. El modelo de Herder expresa los resultados del PET-TC en una escala semicuantitativa, en la que se refiere la captación de 18F-FDG del NP con respecto al fondo del mediastino.

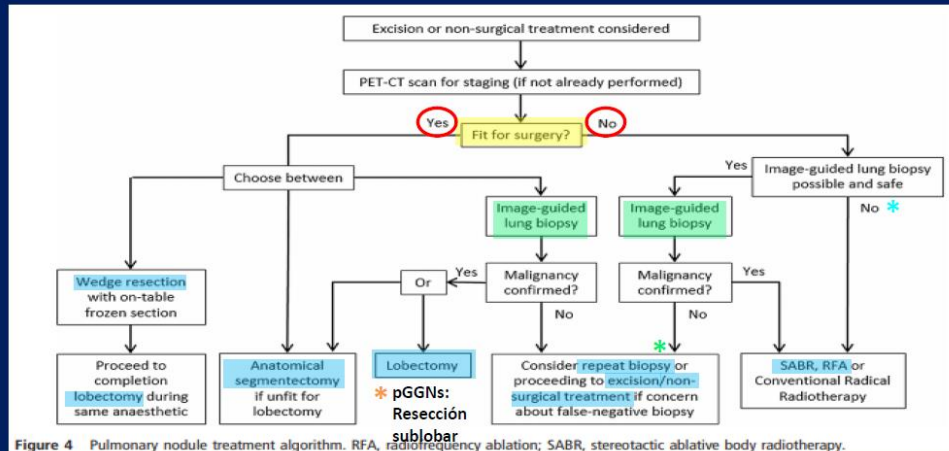
Nódulos Subsólidos



- No seguir nódulos < 5 mm o estables 4 años
- Usar TC previos
- Repetir TC en 3 meses
- Si estable: modelo de Brock
- Si riesgo > 10% o morfología sospechosa* (según preferencia, comorbilidad, riesgo Qx, edad):
 - Seguimiento con TC
 - Biopsia
 - Cirugía // Tto no Qx

Figura 78: Algoritmo para el manejo de los nódulos pulmonares subsólidos recomendado por las guías de la BTS de 2015. Propone un límite inferior de 5 mm como umbral mínimo para establecer el seguimiento de los NP subsólidos (NP con densidad pura en vidrio deslustrado o NP parcialmente sólidos). Después de realizado un control evolutivo con TC a los 3 meses, en caso de estabilidad, se aconseja valorar el riesgo de malignidad del NP con el modelo de Brock (ver figura 41), y dependiendo del resultado obtenido, clasificar a los NP en dos grupos: a) Aquellos NP con un riesgo estimado de malignidad < del 10%, en los que se recomienda control evolutivo con TC de baja dosis y b) Aquellos NP con un riesgo estimado de malignidad \geq del 10% (o con unas características morforradiológicas altamente sospechosas de malignidad), en los que atendiendo a las preferencias del paciente y a su morbilidad, se optará por un seguimiento con TC, una biopsia guiada por imagen, una resección quirúrgica o un tratamiento no quirúrgico. Qx: quirúrgico.

Algoritmo tratamiento nódulo pulmonar



- * Interpretar resultados negativos de la biopsia en contexto de probabilidad pre-test de malignidad:
 - Considerar repetir biopsia si la PM era alta
- * Considerar resección sublobar en pGGNs (por excelente pronóstico y bajo riesgo recidiva local)
- * Considerar SBRT o RFA (en pte no operable) si nódulo AR aún no siendo biopsiable o con Bx no diagnóstica

Figura 79: Algoritmo de tratamiento del nódulo pulmonar recomendado por las guías BTS de 2015. Diferencia a aquellos pacientes que son aptos para un tratamiento quirúrgico, de aquellos que no son candidatos al mismo por presentar criterios de inoperabilidad. En ambos casos se oferta la posibilidad de realización previa de una biopsia guiada por técnicas de imagen.

GGNs: nódulos con densidad pura en vidrio deslustrado. PM: probabilidad de malignidad. Bx: biopsia.

III) La American College of Chest Physicians (ACCP) en la tercera edición de sus guías de manejo de los nódulos pulmonares de 2013 (34), sintetiza el protocolo de actuación en el siguiente algoritmo, de aplicación para los NP sólidos de entre ≥ 8 y 30 mm (figura 80). En estos casos, se debe estimar la probabilidad de malignidad del NP en cada individuo concreto para encaminar las decisiones de actuación posteriores (figura 81). En las recomendaciones para los NP sólidos \leq de 8 mm, instan a seguir las guías Fleischner en ese momento vigentes (de 2005). Igualmente, para los NP subsólidos, recomiendan el uso de la normativa Fleischner de 2013, correspondiente a la última publicada en dicha fecha.

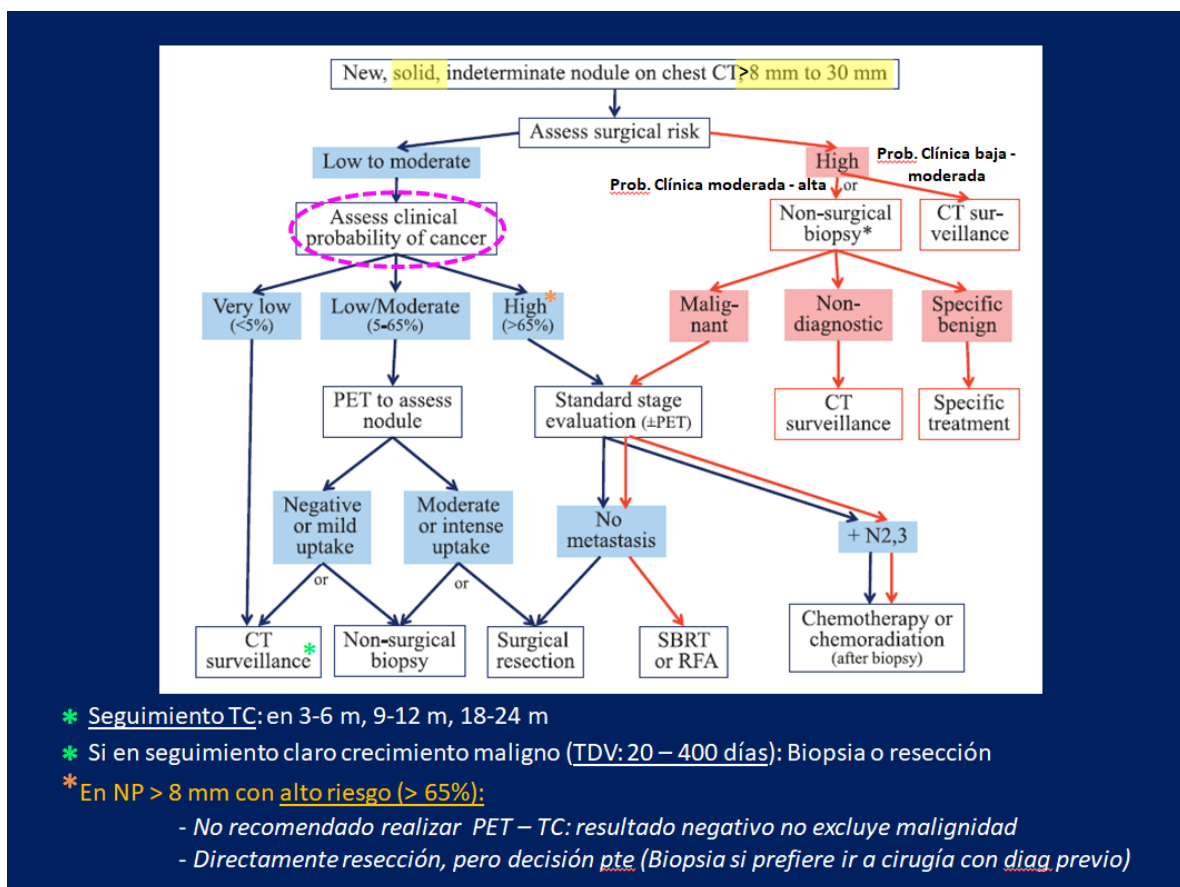


Figura 80: Algoritmo de actuación propuesto por la ACCP para el manejo de los nódulos pulmonares sólidos con diámetro máximo comprendido entre ≥ 8 mm y 30 mm. Después de valorar el riesgo quirúrgico del paciente, evalúa la probabilidad de malignidad del NP en cada paciente concreto (figura 81). En función de ello, recomienda unas pautas de actuación diferentes.

RFA: ablación por radiofrecuencia. SBRT: radioterapia corporal esterotáxica. TDV: tiempo de duplicación de volumen. M: meses. PTE: paciente.

Estimación de la probabilidad pre - test de malignidad (categorías de riesgo ACCP)

Probability of Malignancy		
<p>Low (<5%)</p> <p>Young Less smoking No prior cancer, Small nodule size, Regular margins, Non-upper lobe</p>	<p>Intermediate (5-65%)</p> <p>Mixture of low and high probability features</p>	<p>High (>65%)</p> <p>Older Heavy smoking Prior cancer Larger size <u>Spiculated</u> / Irregular margin Upper lobe location</p>

Figura 81: En base a diferentes variables propias del sujeto en concreto y a diversas características morforradiológicas del nódulo pulmonar, la ACCP clasifica a los NP en tres categorías diferentes atendiendo a su probabilidad de malignidad. En función de estas categorías de riesgo, el protocolo de actuación será diferente (ver figura 80).

IV) La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el manejo del nódulo pulmonar solitario de 2014 propone los siguientes protocolos de actuación, orientados en función de los medios disponibles en cada ámbito hospitalario, especialmente atendiendo a la disponibilidad de equipos de PET / PET-TC (15) (figuras 82 y 83). Al igual que la ACCP, en lo respectivo al manejo de los NP sólidos \leq de 8 mm y de los NP subsólidos, esta normativa propone seguir las recomendaciones ofrecidas por las guías Fleischner vigentes en el momento de la publicación de este documento.

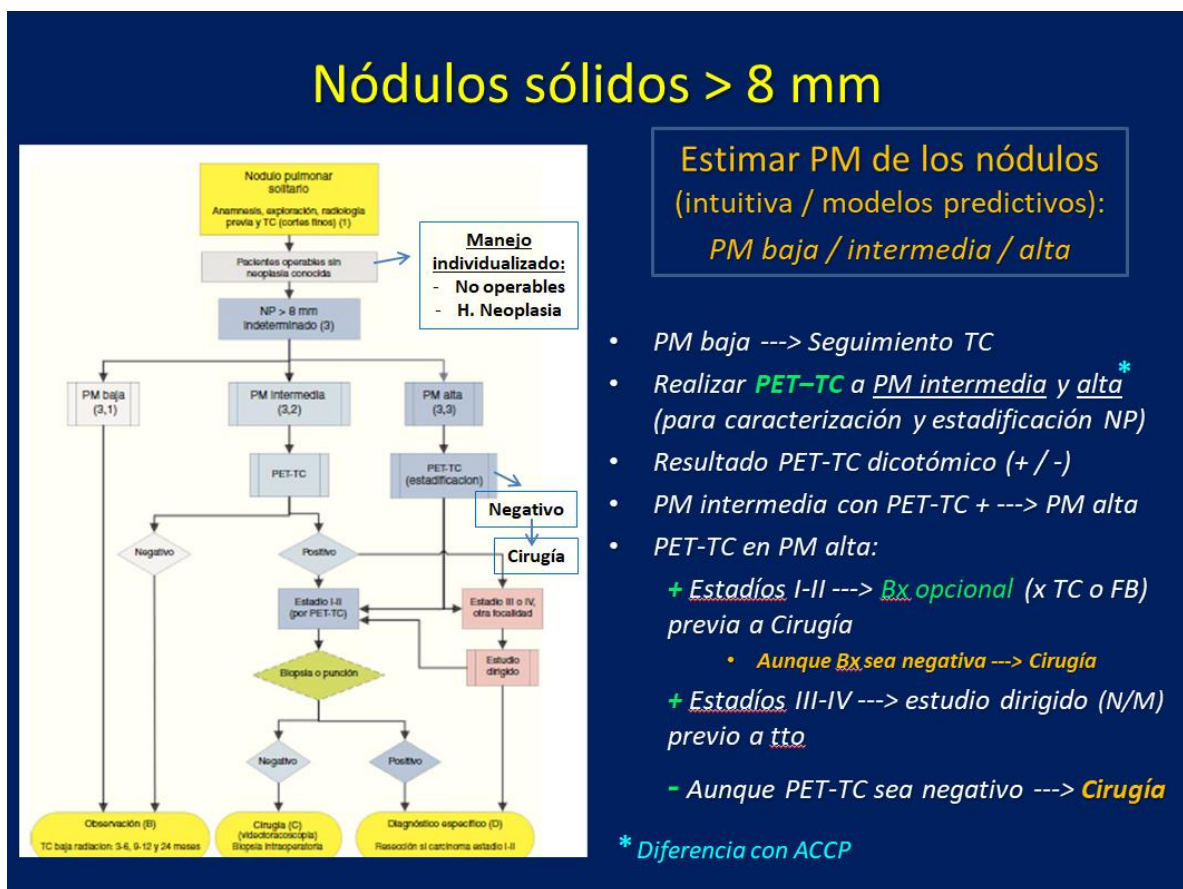


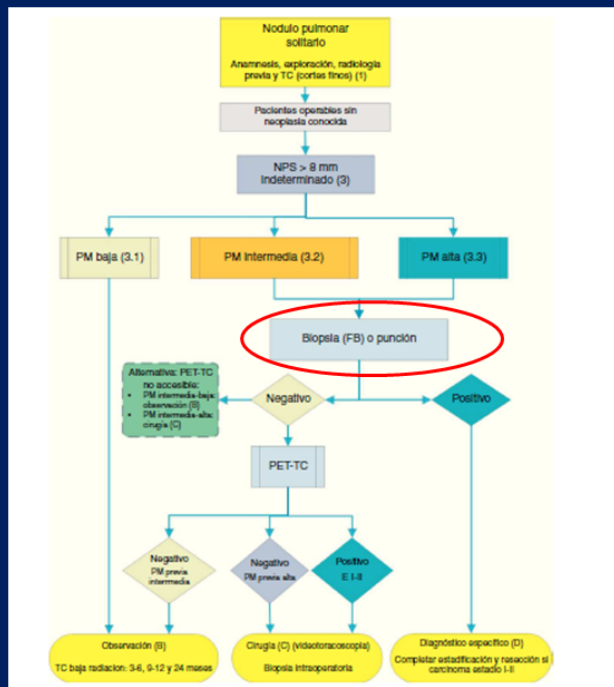
Figura 82: Algoritmo definido por la SEPAR en su normativa de 2014 para el manejo del NP > de 8 mm: A) Ámbito clínico con fácil acceso y disponibilidad de PET-TC.

Propone observación con TC de baja radiación, siempre que no se detecte crecimiento.

PM: probabilidad de malignidad. M (en algoritmo): meses. Bx: biopsia.

FB: fibrobroncoscopia. N: estadio según afectación ganglionar. M: estadio según afectación metastásica.

Algoritmo alternativo si difícil acceso a PET-TC



Biopsia / PAAF por TC o FB:
alternativa a PET-TC en PM
intermedia y alta

Además Bx especialmente aconsejable si:

- Discordancia entre PM clínica e imagen TC
- Sospecha etiología benigna con tto específico (TBC...)
- Pte desea prueba de malignidad previa a cirugía

Figura 83: Algoritmo establecido por la SEPAR para el manejo del nódulo pulmonar > de 8 mm: B) Ámbito clínico con difícil acceso y disponibilidad de PET-TC o preferencia del paciente por estudio citohistológico del NP.

Propone observación con TC de baja radiación, siempre que no se detecte crecimiento.

FB: fibrobroncoscopia y biopsia dirigida. M: meses. NPS: nódulo pulmonar solitario.

PM: probabilidad de malignidad. Bx: biopsia. PAAF: punción aspiración con aguja fina.

TTO: tratamiento. TBC: tuberculosis. PTE: paciente.

2. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS	
Nº ID: NHC SIP	Edad (en momento del procedimiento): años
Tabaquismo	No Fumador <input type="checkbox"/> Fumador o exfumador <input type="checkbox"/>
Sexo	Varón <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>

COMORBILIDADES		
Enfisema	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Cirugía pulmonar previa	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hipertensión pulmonar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

CARACTERÍSTICAS DEL NÓDULO / LESIÓN	
Intra / Extrapulmonar	Intrapulmonar <input type="checkbox"/> Extrapulmonar <input type="checkbox"/>
Localización intrapulmonar	LSD <input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LID <input type="checkbox"/> LSI <input type="checkbox"/> LÍNGULA <input type="checkbox"/> LII <input type="checkbox"/>
Tamaño mm
Central / Periférico	Central <input type="checkbox"/> Periférico <input type="checkbox"/>
Aspecto nódulo pulmonar	Sólido <input type="checkbox"/> Subsólido <input type="checkbox"/> GGO <input type="checkbox"/>
Cola pleural	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cavitación	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pseudocavitación <input type="checkbox"/>
Localización extrapulmonar	Mediastino <input type="checkbox"/> Pleura <input type="checkbox"/> Pared torácica <input type="checkbox"/>
Mediastino	Anterior <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Posterior <input type="checkbox"/>

VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO	
Fecha del procedimiento/...../..... dd/mm/aa
Tipo	PAAF 22G-gauge <input type="checkbox"/> BAG 18-gauge <input type="checkbox"/> BAG 20-gauge <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Guía del procedimiento	TC <input type="checkbox"/> Fluoroscopia TC <input type="checkbox"/> Ecografía <input type="checkbox"/>
Posición del paciente	Supino <input type="checkbox"/> Prono <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/>
Acceso	Anterior <input type="checkbox"/> Posterior <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Antero-lateral <input type="checkbox"/> Postero-lateral <input type="checkbox"/>
Distancia a piel de la lesión mm
Distancia a pleura de la lesión mm
Ángulo de abordaje aguja – lesiónº grados
Pase de cisuras pleurales	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Espacios aéreos quísticos interpuestos / enfisema interpuesto	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Número de punciones a través de pleura
Número de muestras / cilindros obtenidos
BAG y PAAF simultáneas en el mismo acto	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Repetición posterior del procedimiento de BAG	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Repetición posterior del procedimiento de PAAF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO	
Validez de la muestra	Válida <input type="checkbox"/> No válida <input type="checkbox"/>
Causa de muestra no válida	Insuficiente <input type="checkbox"/> No obtenida <input type="checkbox"/>
Resultado benigno / maligno del procedimiento	Benigno <input type="checkbox"/> Maligno <input type="checkbox"/>
Estudios moleculares realizados	Sí <input type="checkbox"/> Sí, pero no evaluable <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Mutación EGFR	Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> No evaluable <input type="checkbox"/>
Mutación ALK	Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> No evaluable <input type="checkbox"/>
Mutación ROS-1	Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> No evaluable <input type="checkbox"/>
Mutación PD-L1	Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> No evaluable <input type="checkbox"/>
Otras Mutaciones / Resistencias	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cual:

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES PULMONARES (EN LOS PROCEDIMIENTOS)	
Tipo Histológico Malignidad	Tipo Histológico Benignidad:
Adenocarcinoma <input type="checkbox"/>	Ca. Epidermoide <input type="checkbox"/>
Ca. Adenoescamoso <input type="checkbox"/>	Ca. Indiferenciado <input type="checkbox"/>
Ca Microcítico <input type="checkbox"/>	Ca. Cels grandes <input type="checkbox"/>
Ca. Sarcomatoide <input type="checkbox"/>	Linfoma Hodgkin 1º <input type="checkbox"/>
T. Carcinoide/neuroendocrino <input type="checkbox"/>	Linfoma No Hodgkin 1º <input type="checkbox"/>
	Hamartoma <input type="checkbox"/> TBC <input type="checkbox"/> Infección <input type="checkbox"/>
	Negativo para células malignas (sin especificar) <input type="checkbox"/>
	Fibrosis <input type="checkbox"/>
	Sarcoidosis <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>
	Muestra no válida (inadecuada) <input type="checkbox"/>
	Muestra no válida (insuficiente) <input type="checkbox"/>

LESIONES METASTÁSICAS PULMONARES: LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO (EN LOS PROCEDIMIENTOS)			
Origen nódulo pulmonar	Primario Pulmonar <input type="checkbox"/>		Metastásico <input type="checkbox"/>
Localización del Tumor Primario en los <u>nódulos metastásicos</u>			
Mama <input type="checkbox"/>	Colon <input type="checkbox"/>	Recto <input type="checkbox"/>	Próstata <input type="checkbox"/>
Gástrico <input type="checkbox"/>	Páncreas <input type="checkbox"/>	Melanoma cutáneo <input type="checkbox"/>	Ovario <input type="checkbox"/>
ORL <input type="checkbox"/>	Geminales (testículo) <input type="checkbox"/>	Vejiga <input type="checkbox"/>	Riñón <input type="checkbox"/>
Cérvix y Endometrio <input type="checkbox"/>	Linfoma Hodgkin 2º <input type="checkbox"/>	Linfoma No Hodgkin 2º <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES EXTRAPULMONARES (EN LOS PROCEDIMIENTOS)			
Lesiones mediastínicas		Lesiones pleurales / de pared torácica	
Timoma <input type="checkbox"/>	Ca. Tímico <input type="checkbox"/>	Mesotelioma <input type="checkbox"/>	T. Fibroso pleural <input type="checkbox"/>
Teratoma <input type="checkbox"/>	T. Germinal (no teratoma) <input type="checkbox"/>	Metástasis pleural <input type="checkbox"/>	Negativo para tumor sin especificar <input type="checkbox"/>
Linfoma Hodgkin <input type="checkbox"/>	Metástasis ganglionar <input type="checkbox"/>	Metástasis en pared torácica <input type="checkbox"/>	Infección <input type="checkbox"/>
Linfoma No Hodgkin <input type="checkbox"/>		Otros <input type="checkbox"/>	TBC <input type="checkbox"/>
Tumor neurogénico <input type="checkbox"/>	Lesión tiroidea <input type="checkbox"/>		
Otros <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (inadecuada) <input type="checkbox"/> Muestra no válida (insuficiente) <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (inadecuada) <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (insuficiente) <input type="checkbox"/>
DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES PULMONARES (EN LOS RESULTADOS DEFINITIVOS)			
Tipo Histológico Malignidad		Tipo Histológico Benignidad:	
Adenocarcinoma <input type="checkbox"/>	Ca. Epidermoide <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	TBC <input type="checkbox"/> Infección <input type="checkbox"/>
Ca. Adenoescamoso <input type="checkbox"/>	Ca. Indiferenciado <input type="checkbox"/>	Fibrosis <input type="checkbox"/>	Negativo para células malignas (sin especificar) <input type="checkbox"/>
Ca Microcítico <input type="checkbox"/>	Ca. Cels grandes <input type="checkbox"/>	Sarcoidosis <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>
Ca. Sarcomatoide <input type="checkbox"/>	Linfoma Hodgkin 1º <input type="checkbox"/>		Muestra no válida (inadecuada) <input type="checkbox"/>
T. Carcinoide/neuroendocrino <input type="checkbox"/>	Linfoma No Hodgkin 1º <input type="checkbox"/>		Muestra no válida (insuficiente) <input type="checkbox"/>

LESIONES METASTÁSICAS PULMONARES: LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO (EN LOS RESULTADOS DEFINITIVOS)			
Origen nódulo pulmonar	Primario Pulmonar <input type="checkbox"/>		Metastásico <input type="checkbox"/>
Localización del Tumor Primario en los <u>nódulos metastásicos</u>			
Mama <input type="checkbox"/>	Colon <input type="checkbox"/>	Recto <input type="checkbox"/>	Próstata <input type="checkbox"/>
Gástrico <input type="checkbox"/>	Páncreas <input type="checkbox"/>	Melanoma cutáneo <input type="checkbox"/>	Ovario <input type="checkbox"/>
ORL <input type="checkbox"/>	Germinales (testículo) <input type="checkbox"/>	Vejiga <input type="checkbox"/>	Riñón <input type="checkbox"/>
Cérvix y Endometrio <input type="checkbox"/>	Linfoma Hodgkin 2º <input type="checkbox"/>	Linfoma No Hodgkin 2º <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES EXTRAPULMONARES (EN LOS RESULTADOS DEFINITIVOS)			
Lesiones mediastínicas		Lesiones pleurales / de pared torácica	
Timoma <input type="checkbox"/>	Ca. Tímico <input type="checkbox"/>	Mesotelioma <input type="checkbox"/>	T. Fibroso pleural <input type="checkbox"/>
Teratoma <input type="checkbox"/>	T. Germinal (no teratoma) <input type="checkbox"/>	Metástasis pleural <input type="checkbox"/>	Negativo para tumor sin especificar <input type="checkbox"/>
Linfoma Hodgkin <input type="checkbox"/>	Metástasis ganglionar <input type="checkbox"/>	Metástasis en pared torácica <input type="checkbox"/>	Infección <input type="checkbox"/>
Linfoma No Hodgkin <input type="checkbox"/>	Lesión tiroidea <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	TBC <input type="checkbox"/>
Tumor neurogénico <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (inadecuada) <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (inadecuada) <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (insuficiente) <input type="checkbox"/>
Otros <input type="checkbox"/>	Muestra no válida (insuficiente) <input type="checkbox"/>		

COMPLICACIONES DE LOS PROCEDIMIENTOS		
Neumotórax	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Neumotórax que requiere drenaje torácico	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hemorragia pulmonar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hemoptisis	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hemotórax	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Siembra tumoral	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Embolismo aéreo	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Estancia hospitalaria adicional	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Éxitus	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Complicación mayor	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Complicación menor	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL RESULTADO DIAGNÓSTICO FINAL	
Cirugía	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Tipo de procedimiento quirúrgico	Toracotomía <input type="checkbox"/> Toracoscopia (VATS) <input type="checkbox"/> Mediastinotomía <input type="checkbox"/> Mediastinoscopia <input type="checkbox"/>
Otra técnica no quirúrgica	Fibrobroncoscopia <input type="checkbox"/> EBUS <input type="checkbox"/> EUS <input type="checkbox"/>
BAG simultánea diagnóstica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
PAAF simultánea diagnóstica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Repetición del procedimiento	Nueva BAG diagnóstica <input type="checkbox"/> Nueva PAAF diagnóstica <input type="checkbox"/>
Lesiones Malignas	Histología de lesión concordante con neoplasia conocida <input type="checkbox"/>
Lesiones Malignas	Evolución clínica concordante con proceso maligno <input type="checkbox"/>
Lesiones Benignas	Pruebas de microbiología <input type="checkbox"/>
Lesiones Benignas	Seguimiento con resolución <input type="checkbox"/>
Lesiones Benignas	Seguimiento con estabilidad > o = 2 años <input type="checkbox"/>

VALIDEZ Y CONCORDANCIAS	
Validez de muestra (enfoque 1)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Validez diferenciación benigno / maligno (enfoque 2)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No evaluable <input type="checkbox"/>
Validez definitiva para diagnóstico y tto (enfoque 3)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Clasificación ordinal del procedimiento (enfoque 4)	Éxito total (completo) <input type="checkbox"/> Éxito total (“matizado”) <input type="checkbox"/> Éxito parcial (sin repetición del procedimiento) <input type="checkbox"/> Éxito parcial (con repetición del procedimiento) <input type="checkbox"/> Fracaso de muestra (insuficiente o no obtenida) <input type="checkbox"/> Falso positivo <input type="checkbox"/> Falso negativo <input type="checkbox"/>
Motivo del éxito total (“matizado”) o del éxito parcial	Por resultado sin AP específica <input type="checkbox"/> Por resultado con AP no suficientemente especificada <input type="checkbox"/> Por falta de test moleculares <input type="checkbox"/> Por diferente AP (sin cambio en manejo) <input type="checkbox"/>
En las PAAF: concordancia en resultado de AP, en caso de existir otra BAG simultánea	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
En las PAAF: concordancia en resultado de AP, en caso de existir otra BAG / PAAF posterior	Sí, BAG posterior <input type="checkbox"/> Sí, PAAF posterior <input type="checkbox"/> No, BAG posterior <input type="checkbox"/> No, PAAF posterior <input type="checkbox"/>
En las BAG: concordancia en resultado de AP, en caso de existir otra PAAF simultánea	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
En las BAG: concordancia en resultado de AP, en caso de existir otra BAG / PAAF posterior	Sí, BAG posterior <input type="checkbox"/> Sí, PAAF posterior <input type="checkbox"/> No, BAG posterior <input type="checkbox"/> No, PAAF posterior <input type="checkbox"/>
*Comentarios de “texto libre” sobre el caso	

3. Consentimiento informado para realización del procedimiento

Biopsia percutánea

1. Identificación y descripción del procedimiento

La biopsia percutánea tiene como finalidad la toma de una muestra de una lesión localizada en una víscera o estructura ósea determinada para analizarla y obtener un diagnóstico de posible enfermedad.

El procedimiento se realiza con anestesia local en el paciente adulto y con anestesia general en el niño. Primero se estudia con ecografía o Tomografía Computarizada (TAC) el órgano, estructura ósea o lesión para decidir la zona más segura de abordaje. A continuación, a través de un pequeño corte de 2 mm en la piel, y utilizando una aguja de biopsia obtenemos un pequeño fragmento que será analizado, después, por el Servicio de Anatomía Patológica.

El paciente permanece, en reposo, en el hospital durante 24 horas. Al día siguiente se le practica una nueva ecografía, cuando la biopsia es visceral, para garantizar que no ha habido complicaciones.

2. Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

Con esta técnica se pretende una información inmediata e inequívoca acerca de la enfermedad mediante el estudio microscópico de la muestra obtenida.

Proporciona una información rápida, segura y suficiente acerca de la enfermedad sin necesidad de intervención quirúrgica para obtención de la muestra. Acorta estancia en el hospital y permite la instauración inmediata del tratamiento oportuno.

3. Alternativas razonables a dicho procedimiento

La única alternativa posible es la quirúrgica con extracción de la muestra. La cirugía permite obtener una mayor cantidad de material de la lesión pero conlleva los riesgos de una intervención y la prolongación de estancia en el hospital.

4. Consecuencias previsibles de su realización

Las indicadas en el apartado de Beneficios.

5. Consecuencias previsibles de su no realización

No se dispone de un diagnóstico de certeza, y no se debe plantear un tratamiento médico o quirúrgico sin conocer, con exactitud, la enfermedad del paciente.

6. Riesgos frecuentes

Es una técnica sencilla pero no está exenta de riesgos. El principal problema que podemos tener es el sangrado. Por ello, previamente, se hace un análisis de sangre para comprobar que no hay alteraciones de la coagulación que favorezcan la hemorragia. No se realiza el procedimiento hasta que las cifras son correctas. Y luego, tras la biopsia se comprime la zona durante, aproximadamente, diez minutos y se practica, más tarde, otra ecografía para descartar estas complicaciones.

En la biopsia de pulmón puede entrar aire (neumotórax) cuando se atraviesa la pleura requiriendo, excepcionalmente, la colocación de un tubo para drenarlo. Puede haber sangrado en el esputo (hemoptisis) generalmente de escasa importancia.

7. Riesgos poco frecuentes

Si se produce el sangrado y no se pudiera controlar, mediante tratamiento conservador, sería necesario realizar cirugía para cerrar los vasos sangrantes. Excepcionalmente puede producirse una embolia aérea, de graves consecuencias.

Las complicaciones severas se presentan en menos del 5% de pacientes y complicaciones mortales en 1 por cada 25.000 biopsias.

8. Riesgos en función de la situación clínica del paciente

Los más frecuentes tienen que ver con una alteración de las pruebas de coagulación de la sangre, más frecuente en determinados pacientes. Por ello se hace los análisis previos ya mencionados.

4. Documento de información para participación en el estudio

Estimado paciente,

Su médico le ha solicitado la realización de una biopsia pulmonar. La punción biopsia de pulmón, consiste en tomar una muestra por abordaje percutáneo de su lesión pulmonar, del mediastino (compartimento situado entre ambos pulmones) o de la pared torácica, para poder analizarla y así intentar dar un diagnóstico de su enfermedad.

Guiados por una técnica de imagen, generalmente la Tomografía Computarizada (TC), se pinchará a través de la piel de forma específica esa zona del pulmón enferma objeto del estudio, empleando una aguja especial de fino calibre por medio de la cual se puede extraer una pequeña cantidad de tejido. Para evitar que le duela, se le pondrá anestesia local en la zona de punción en la piel.

Esta exploración, con todos sus preparativos, dura aproximadamente 25 - 30 minutos.

Aprovechando esta circunstancia, se le ha pedido que participe en un estudio observacional con título **“Evaluación de las técnicas de obtención de muestra percutánea transtorácica de lesiones pulmonares y mediastínicas, guiadas por Tomografía Computarizada (TC), fluoroscopia TC o ecografía: Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y Biopsia con Aguja Gruesa (BAG). Rentabilidad diagnóstica y factores determinantes de las complicaciones”**.

El estudio ha solicitado y obtenido su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, de acuerdo con la legislación vigente. El investigador responsable de la coordinación del proyecto es el Médico Radiólogo Santiago Isarria Vidal (Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia).

Si acepta tomar parte en este estudio, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento adjunto. Por favor, lea detenidamente la información que se le ofrece a continuación. El investigador o alguno de los miembros del personal responsable del estudio responderán a todas a sus dudas y preguntas y le explicarán más detenidamente en que consiste el estudio. Además, usted puede consultar con las personas que considere oportuno, antes de tomar una decisión al respecto de su inclusión. Su participación en este estudio es completamente voluntaria y usted puede decidir no participar o cambiar su decisión de retirar el

consentimiento de participación en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni le produzca ningún perjuicio. No firme el formulario de consentimiento hasta que esté seguro de haber comprendido completamente la naturaleza del estudio y tenga el convencimiento de que desea participar. Se le hará entrega de una copia de esta hoja de información para el paciente y del consentimiento informado por escrito.

El investigador responsable del estudio es:

Dr. Santiago Isarria Vidal

Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Teléfono: 961622521 / 961622560 e-mail: isarria@comv.es

RESUMEN DEL ESTUDIO (PROYECTO DE INVESTIGACIÓN):

En los estudios que hasta ahora le ha solicitado su médico (radiografías, tomografías computarizadas (TC), Tomografía por emisión de positrones (PET-TC)), se le ha detectado una lesión pulmonar. Esta lesión habitualmente consiste en un nódulo o una masa pulmonar, si bien también puede tratarse de una lesión localizada en el mediastino (compartimento situado entre ambos pulmones) o en la pared torácica. Con las pruebas de imagen que hasta ahora se le han realizado, no podemos saber si esta lesión es benigna o maligna, ni conocemos el diagnóstico exacto de la misma. Por su contexto clínico y las características morfológicas y funcionales de esta lesión en estas pruebas, las guías internacionales proponen como paso siguiente en su estudio la realización de una biopsia. Mediante esta biopsia se quiere obtener una pequeña muestra de esta lesión para poder analizarla en el laboratorio y determinar así en qué consiste exactamente (que enfermedad representa).

Esta biopsia se realiza guiada por una técnica de imagen, generalmente la Tomografía Computarizada (TC) o alternativamente en ocasiones la ecografía, que sirven de control para supervisar la localización de la lesión y de la aguja de biopsia empleada. Para ello, se utilizan unas agujas especiales de fino calibre a través de las cuales se puede extraer una pequeña cantidad de tejido. Tradicionalmente se han utilizado unas agujas de punción aspiración fina

(PAAF), que permitían obtener pequeñas muestras para realizar estudios citológicos. En los últimos años, se ha introducido la realización de estos procedimientos con agujas de mayor calibre, que según los estudios publicados permitirían obtener más cantidad de la lesión para la realización de un diagnóstico más completo y específico, sin aumentar las complicaciones.

Objetivo: Este estudio pretende valorar si estas agujas efectivamente posibilitan un diagnóstico más certero, completo y específico de estas lesiones, lo cual se traduciría en la posibilidad de poder ofrecerle un tratamiento más apropiado para su enfermedad. El estudio quiere también comprobar que esta ventaja puede obtenerse sin aumentar significativamente el número ni la importancia de las complicaciones. Además, pretende identificar cuáles son los factores que hacen que aparezcan estas complicaciones para así poder evitarlas.

Este procedimiento ha sido solicitado por su médico de forma rutinaria, como recomiendan las guías internacionales en el manejo clínico de estas lesiones y no constituye ninguna prueba adicional innecesaria o no indicada. Su médico cuando le solicitó esta prueba, le dio un documento de consentimiento informado para que usted autorizara la realización de esta prueba, donde se le explicaba el procedimiento que se le va a realizar, los beneficios esperados, los posibles riesgos y las alternativas. Sin embargo, usted es libre de realizarse la prueba y a pesar de ello no autorizarnos a utilizar sus datos en este estudio de investigación, sin que ello suponga ningún perjuicio para usted.

BENEFICIOS ESPERADOS

Como se le ha referido, con los resultados del estudio se pretende obtener una información más completa acerca de su enfermedad, que permita a su médico proporcionarle el tratamiento más indicado y apropiado para ella.

RIESGOS DE LA PARTICIPACIÓN DEL ESTUDIO

Los riesgos de la técnica son los que su médico le detalló en el consentimiento informado que le entregó, y que a continuación le expondremos de nuevo. La participación en el estudio, es decir, que usted nos autorice a emplear sus datos de forma voluntaria y manteniendo la confidencialidad para el proyecto de investigación, no supone ningún riesgo adicional.

- Al pinchar la lesión, hay que atravesar dos finas membranas / capas que rodean al pulmón (denominadas “pleura”), pudiendo despegarse por la entrada de aire entre ellas (con aire procedente del pulmón). Esta complicación, que se denomina neumotórax, ocurre aproximadamente en 20 pacientes de cada 100 a los que se les realiza la prueba. Si la cantidad de aire que entra es pequeña, el neumotórax generalmente se resuelve sólo y no hay que hacer nada. Si la cantidad de aire fuera importante sería necesario colocarle un tubo de drenaje torácico para facilitar la salida del aire, quedando ingresado unos días en el hospital (esto último aproximadamente puede suceder hasta en 6 pacientes de cada 100).

- Sangrado en el esputo (hemoptisis), es relativamente frecuente y no necesita tratamiento alguno ya que generalmente cede en pocos minutos de forma espontánea. Mucho más difícil, es que se produzca una hemorragia importante en el pulmón, que necesitaría tratamiento.

- Entrada de aire en una vena o arteria pulmonar. Esta complicación se denomina embolia aérea y es absolutamente excepcional (0,06% de los casos), pero muy grave porque podría causar la muerte.

- Como se utiliza TC o fluoroscopia TC como técnica de guiado, por la complejidad del procedimiento, en algunos casos es posible que se tengan que emplear unos niveles altos de radiación. El riesgo potencial de la radiación incluye una ligera elevación del riesgo de padecer cáncer con el tiempo. Este riesgo es muy bajo en comparación con la incidencia normal del cáncer. Para evitarlo, los procedimientos son realizados con programas de baja dosis de radiación y siguiendo los principios de seguridad en el uso de las radiaciones, con el criterio de un uso “tan bajo como sea razonablemente posible” (principio ALARA, del inglés “As Low As Reasonably Achievable”).

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.

CONFIDENCIALIDAD

El uso de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en **la Ley Orgánica 15 / 1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal**. De acuerdo a lo que se establece en la legislación mencionada, Ud. puede

ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico (investigador principal del estudio).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el médico investigador encargado del estudio y sus colaboradores, podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna, salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cuando sean transmitidos a terceros los datos recogidos para el estudio, en ningún caso contendrán información que le puedan identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de SIP, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad, como mínimo, con el nivel de protección establecida por la legislación vigente en el estado español.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

No recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio ni supondrá gasto alguno para usted.

PARTICIPACIÓN /ABANDONO VOLUNTARIO

Destacar que su participación es completamente voluntaria, si no desea participar del presente proyecto de investigación, su negativa no traerá ninguna consecuencia para usted. De la misma manera, si lo estima conveniente usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento de éste. Su decisión de participar o no participar en el estudio no le afectará / perjudicará en modo alguno, actualmente ni en el futuro.

Contará con el tiempo y ocasiones suficientes para realizar las preguntas que desee acerca de los detalles del estudio. Una vez iniciado el estudio, si decide retirarse, será suficiente con comunicarlo al investigador principal.

DATOS DE CONTACTO PARA CUALQUIER PREGUNTA O ACLARACIÓN

Para cualquier pregunta, duda o aclaración que necesite, puede ponerse en contacto con el investigador principal responsable del estudio (Santiago Isarria Vidal), bien sea presencialmente en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Universitario Dr. Peset, en horario laboral (de 8 a 15 horas, de lunes a viernes), o bien telefónicamente en los teléfonos del servicio de radiodiagnóstico de dicho centro hospitalario (961622521 / 961622560), o bien vía e-mail (isarria@comv.es).

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Al respecto, declaro:

- Que he sido informado por el médico de las ventajas, inconvenientes y complicaciones para la realización de la punción biopsia de pulmón.
- Que además he sido informado sobre el estudio para el cual se me pide la participación, con la descripción necesaria y la explicación suficiente y satisfactoria para entender el propósito del estudio.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.
- Que comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que repercuta en mis cuidados médicos.

**EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE
EL PROCEDIMIENTO DE BIOPSIA PULMONAR**

Yo (nombre y apellidos):

Con DNI:

Que me ha explicado el médico

Firma del paciente:

Firma del médico:

Fecha y lugar:

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D./Dña..... DNI..... Parentesco
(padre, madre, tutor, etc).....

Firma del representante legal:

Firma del médico:

Fecha y lugar:

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de 2..... y no deseo proseguir el
procedimiento propuesto de que doy en
esta fecha por finalizado

Yo (nombre y apellidos):

Con DNI:

Firma de la paciente:

Firma del médico:

Fecha:

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D./Dña..... DNI..... Parentesco
(padre, madre, tutor, etc).....

Firma del representante legal:

Firma del médico:

Fecha:

**CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR LIBREMENTE EN EL ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN:**

“Evaluación de las técnicas de obtención de muestra percutánea transtorácica de lesiones pulmonares y torácicas extrapulmonares guiadas por Tomografía Computarizada (TC), fluoroscopia TC o ecografía: Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y Biopsia con Aguja Gruesa (BAG). Rentabilidad diagnóstica y factores determinantes de las complicaciones” y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en el documento informativo.

Indicar (con una cruz): Sí (autorizo a participar):

No:

Firma del paciente o representante legal:

Firma del médico:

Fecha y lugar:

