DETERMINACIÓN MEDIANTE EL ANÁLISIS DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR DEL PRONOSTICO Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES INFECTADOS POR HIV-1

J. L. de la Cruz Ríos (*), E Martos (**).
(*) Servicio de Neumología. (**)Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

Hace más de una década, y antes de confirmarse la etiopatogenia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, hubo autores que al incorporar la técnica del lavado broncoalveolar (LBA) al diagnóstico de las infecciones oportunistas respiratorias, sobre todo Pneumocystis carinii (PC), indicaron el análisis de la población celular alveolointersticial, y describieron las primeras imágenes de lo que ocurría a nivel del tractor respiratorio inferior, una alveolitis linfocitaria. Esta alveolitis, definida por la presencia de más del 15% de linfocitos en el LBA [(1)], se constituía a expensas de sus poblaciones de linfocitos T con fenotipo CD8+, a pesar de la linfopenia sanguínea[(2-5)]. Esta discrepancia entre la respuesta inmune pulmonar y la expresión en sangre periférica había sido observada con anterioridad en algunas enfermedades pulmonares como la sarcoidosis[(6)].

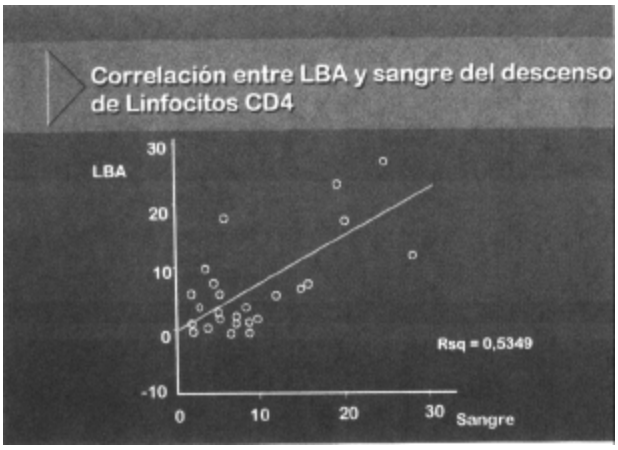
La mayor parte de la historia natural de la enfermedad ocurre antes del inicio de las infecciones por gérmenes oportunistas o neoplasias malignas. En ese momento la población celular del LBA habitualmente expresa una alveolitis linfocitaria[(4)], desde el 54 % de la población seropositiva sana hasta el 72 % de pacientes sin infecciones oportunistas respiratorias ni desarrollo de tumor[(8-11)]. Sin embargo, algunos autores no encuentran una linfocitosis significativa en las etapas iniciales de la enfermedad, posiblemente al utilizar grupo control con más del 15% de linfocitos[(7)]. El significado biológico de la acumulación de linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL) en el espacio alveolar, bien mediante un aumento en el reclutanúento o por proliferación local[(9)], permanece incierto. Inicialmente esta linfocitosis se mantiene sobre cifras del 20%, originando un descenso significativo en el porcentaje de macrófagos, inferior al 70%.

A nivel de subpoblaciones linfocitarias, la relación CD4+/CD8+ presenta una disminución espectacular y significativa en el líquido del LBA (de 0.16 ± 0.2 a 0.10 ± 0.11, según series), mayor que la observada en sangre periférica[(5,12)], 12 . Este hecho se debe al aumento de linfocitos T CD8+ y a la reducción progresiva de los CD4+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ y el cociente CD4/CD8 son menores en el LBA, sobre todo en aquellos pacientes con cifras de CD4 sanguíneas inferiores al 12% de la celularidad total de linfocitos T o de 20 células CD4/ul de sangre[(12)] . Aunque siempre se había considerado que la caída de CD4 pulmonares era un reflejo de la linfopenia sanguínea, se ha especulado que la depleción de linfocitos CD4+ del pulmón puede ser previa a la observada en sangre debido a las características de los linfocitos pulmonares que son fenotipo de memoria y éstas suelen ser las células inicialmente afectadas por el VIH.

Del estudio fenotípico y funcional de las poblaciones pulmonares de linfocitos T CD8+ obtenidas en pacientes en diferentes estadios de la enfermedad se han delimitado dos subpoblaciones: CD8+D44+ y CD8+CD57+. Los primeros, aproximadamente del 30 al 40% de los CD8+, se detectan en mayor número en estadios iniciales de la enfermedad, y actúan como linfocitos T citotóxicos (CTL) sobre todo frente a proteínas VIH al presentar fenotipo de superficie CD8+ y marcador de D44+. Los macrófagos alveolares que son infectados por VIH-1 expresan estas proteínas en su superficie y además liberan una sustancia quimiotáctica para linfocitos (MIP-1). Por lo tanto, la presencia de estos linfocitos indicará una respuesta inicial de defensa del huésped ante la infección pulmonar por VIH-1. La subpoblación linfocitaria CD8+ CD57+, el 20% de los CD8, aumenta en estadios avanzados de infección

VIH[14], y parece que actuarían inhibiendo la fase efectora de la actividad citotóxica alveolar VIH específica de los CD8+D44+ y NK[8](natural killer).

Los CTL son también capaces de producir un efecto perjudicial sobre el órgano en donde se encuentra asentado el virus. Esta hipótesis está apoyada por la presencia, en algunos pacientes con sólo alveolitis linfocitaria, de síntomas respiratorios y/o alteraciones en el intercambio gaseoso[11]. Se ha sugerido que esta alteración podría inducir cambios en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar. En este sentido, Meignan[15] estudió en 22 pacientes con alveolitis linfocitaria la presencia del daño sobre el epitelio alveolar analizando el aclaramiento de una sustancia marcada inhalada (99TcDTPA) que mide la integridad de la barrera alveolocapilar. Se observó que existe un aumento de la permeabilidad epitelial en la mayoría de los casos, correlacionada de forma significativa con la presencia de una alveolitis linfocitaria muy hipercelular, principalmente linfocitos T CD8+D44+, exhibiendo de forma espontánea una actividad citolítica contra macrófagos alveolares.

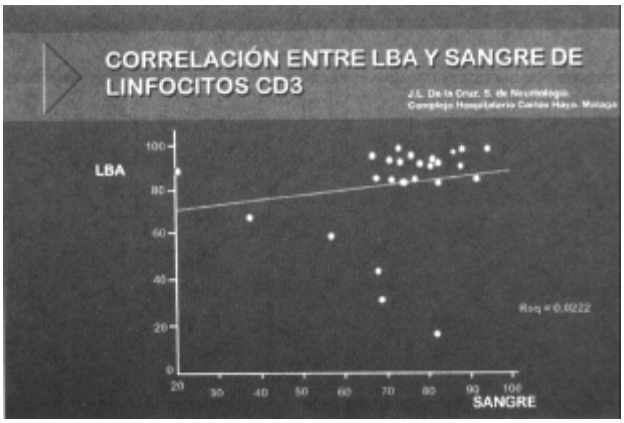


La presencia de esta alveolitis linfocitaria CD8+D44+ se correlaciona de forma lineal con la capacidad de difusión para el monóxido de carbono, KCO, PaO_2 y $A\text{-}aO_2$ en reposo y en ejercicio. Estos datos indican que el conflicto inmunológico que se presenta en el pulmón induce un efecto deletéreo sobre la barrera alveolocapilar. Esta neumonitis habitualmente se resuelve en unos meses sin tratamiento específico. En paralelo con la desaparición progresiva de células citolíticas surge la otra población de linfocitos, CD8+CD57+, que al avanzar la enfermedad llegan a ser las células predominantes en el LBA.

Cuando se ha intentado determinar el papel pronóstico de los hallazgos en el LBA en los estadios iniciales de la enfermedad en pacientes asistomáticos (II y III de la clasificación CDC) se ha observado que la presencia de la alveolitis no se correlaciona con los factores pronósticos habituales de infección por VIH (nivel de linfocitos CD4+ sanguíneos >400/mm^3, beta-2 microglobulina plasmática <3 mg/l y la presencia antigenemia p24), ni con la progresión posterior o no de la enfermedad[8]. Siendo únicamente en estadios avanzados de la enfermedad, al presentarse infecciones oportunistas tipo PC, cuando se ha descrito una probable relación entre el aumento a nivel alveolar de linfocitos CD3+ y CD8+ y un pronóstico peor[9].

Con el propósito de comprobar si las alteraciones inmunológicas pulmonares determinan el momento de aparición de complicaciones pulmonares infecciosas, Agostini y cols.[16] analizan las características fenotipícas y funcionales de los linfocitos pulmonares en pacientes infectados por VIH en estadios IV de la enfermedad. Inicialmente sólo encuentran un descenso significativo en el porcentaje de células CD4+ y no en el número absoluto. Sin embargo, pacientes con SIDA avanzados presentaban una caída significativa de CD4+, un aumento de células CD8+ en porcentaje y número absoluto, y por consiguiente, una marcada disminución del cociente CD4/CD8.

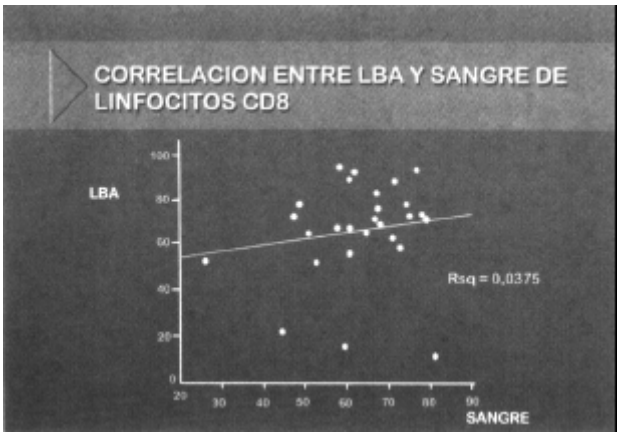
Otras subpoblaciones de linfocitos, de células con carácter HNK-1 y las que presentan CD16, también estaban aumentadas en pulmones con infección VIH avanzada. Estas poblaciones celulares tienen carácter citotóxico por su capacidad de lisar in vitro una variedad de células tumorales sin restricción alguna de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Las células CD16+ llegan a representar el 14% y su número absoluto se incrementa de forma significativa (3.7±1.2 vs. 0.5± 0.1, x 1000 cel/ml). Sin embargo, estas células no son funcionalmente competentes y no desarrollan actividad NK, hecho que explicaría la tendencia de estos pacientes a desarrollar sarcoma de Kaposi pulmonar e infecciones oportunistas. La alveolitis linfocitaria disminuía en pacientes con enfermedad avanzada (grupo IV, CDC), y sólo la encuentran en el 25% de los casos.



En el curso de infección respiratoria por gérmenes oportunistas, la linfocitosis alveolar se llega a representar en el 85% de los pacientes, con una media de 38 ± 2% linfocitos el líquido del LBA. Caracterizada por un aumento significativo de células T, células T activadas y células supresoras/citotóxicos en el LBA, además de mayores niveles de IL-2, que aquellos pacientes VIH+ sin neumonía. Esta elevación de niveles de células CD8+ citotóxicos (CD8+/CD16+) se correlaciona de forma significativa (p=0.015) con el aumento de IL-2 a nivel alveolar. El número absoluto de células CD4+ a nivel alveolar es similar al de sujetos VIH. Además se ha determinado un incremento en el número de células T CD8+ que representan IL-2R y HLA-DR. Estos hallazgos han llegado a sugerir que no es la pérdida de células CD4+ el requisito para el desarrollo de neumonía por gérmenes oportunistas, sino que podría deberse al daño pulmonar originado por el reclutamiento o un aumento local de células citotóxicos[(17)]. Sin embargo, otros autores como Kagi MK y cols.[(18)] al estudiar pacientes con VIHy neumonía por Pneumocystis carinii, encuentran que existe una caída a nivel porcentual y absoluto de células T CD4+ pulmonares. Los linfocitos T CD4+ han demostrado ser vitales en la protección frente al PC en modelos animales, y posiblemente sea el deterioro progresivo de la función local de estos linfocitos lo que determine el desarrollo de neumonía PC en individuos infectados por VIH.

Se ha especulado si el estudio detallado del macrófago alveolar (MA) aportaría algún dato en relación al pronóstico de esta enfermedad. Lipman MC y cols.[(13)] han desarrollado en un reciente trabajo esta idea. Estudian a 22 pacientes con serología VIH positiva, sintomáticos en estadios II y III de CDC, con linfocitos CD4 > 400/ul en sangre y sin recibir tratamiento antirretroviral. Determinan mediante LBA los fenotipos de las distintas subclases de macrófagos alveolares y encuentran que únicamente hay un incremento significativo en la expresión del antígeno leucocitario humano tipo DR (HLA-DR, determinante polimórfico relacionado con moléculas de Clase II del complejo mayor de histocompatibilidad) en todos los pacientes, sin relación con cambios en las subpoblaciones macrofágicas. Concluyen en que estos hallazgos podrían ser el reflejo de un aumento en la producción de interferón y la tendencia de estas células a estimular la proliferación lifocitaria en las fases iniciales, ya que al avanzar la enfermedad hay una

pérdida de expresión de HLA-DR y de otros antígenos de superficie asociados con la función macrofágica (RFD1 y RFD7).



Por otra parte, existe una diferencia entre los MA de los pacientes infectados por VIH-1 en relación al hábito tabáquico. Se ha observado que los MA de los fumadores liberan menos citoquinas IL-6 e IL-1 y ello origina que significativarnente estos sujetos desarrollen con menos frecuencia alveolitis linfocitafia[19]. Sin embargo, y aunque de momento no se conoce si esta reducción se corresponde con un curso más favorable, ya hay estudios que orientan hacia una progresión de la enfermedad al SIDA más rápida en los fumadores[20].

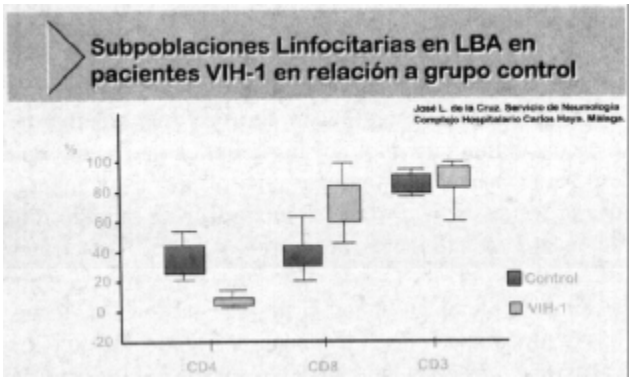
Hay autores[21-22] que han propuesto que el incremento en el LBA de neutrófilos indica un peor pronóstico, sobre todo en aquellos casos que presentan un cuadro de IO en el traeto respiratorio inferior en relación a este hecho, Agostini y cols[9] han analizado la utilidad del estudio morfológico e inmunológico de las poblaciones celulares del LBA en la determinación del riesgo de mortalidad. El seguimiento fue realizado durante una media de 28 meses (8 a 40 meses). Sobre una población de 115 pacientes infectados con VIH-1, observan que de 73 pacientes con infección oportunista (la mayoría por P. carinii) 40 fallecen. Presentando un aumento significativo de neutrófilos en relación a los que sobreviven, con una estrecha correlación ($p < 0.001$) (valor predictivo positivo de 91.7 y valor predictivo negativo de 63.3, con $p=0.001$). Del grupo de 42 casos sin IO, fallecieron 11 pacientes, estos últimos presentan un incremento significativo de linfocitos CD3+ (55 ± 17 vs. 19 ± 5 cel/ml) y CD8+ (51 ± 16 vs. 18 ± 5 cel/ml) en el LBA con respecto a los que sobreviven, y además la alveolitis linfocitaria mostraba un valor predictivo negativo significativo en relación a la supervivencia. En pacientes sin IO, el análisis de variables como el número de células recogidas, el número de neutrófilos y macrófagos alveolares y el numero de células CD4+ y CD57+ no tuvieron un valor predictivo relevante. Estos resultados sugieren que la evaluación de las poblaciones celulares del LBA puede ser útil en predecir el riesgo de mortalidad junto con otro parámetro ya conocido como es la disminución de linfocitos sanguíneos CD4+. Llama la atención que estos cambios no suelen observarse en sangre.

Los mecanismos responsables del aumento de riesgo de muerte en pacientes con IO y neutrofilia en el lavado no han sido definidos. Si bien es posible en teoría que la acumulación alveolar de estas células, junto a la liberación de enzimas intracelulares, radicales libres y otras moléculas proteolíticas, pudiera implicarse en los principales hechos que se desarrollan en relación a la progresión del deterioro respiratorio[5]. Como confirmación a esta interpretación, Smith y cols.[23] habían publicado en 1988 un trabajo en el que se demostraba claramente que el número de estas células estaba estrechamente relacionado con el daño pulmonar, con un incremento en el gradiente A-a en los 19 pacientes con PCP[23]. Por el contrario, Plaza y cols.[10] no encuentran correlación entre el grado de neutrofilia en el lavado y la severidad de la enfermedad en pacientes con SIDA, y alegan el escaso número de casos, la presencia de diferentes estadios de enfermedad, y los diferentes factores predisponentes (ADVP) de su serie.

Sólo un año después Gregory Massin y cols.[24] estudian a 93 pacientes con infección por VIH con factores de riesgo para PCP para conocer si se puede utilizar la información sobre datos clínicos y la fórmula celular del lavado broncoalveolar de forma pronóstica, e identificar los posibles mecanismos de la neutrofilia en el LBA. En 60 pacientes con PCP confirmada, la mortalidad fue del 18%, con una supervivencia media de 13,5 ± 7,8 días.

En un segundo grupo de 33 pacientes, que tenían signos o síntomas sugestivos de PCP, pero sin confirmación histológica o citológica, la mortalidad fue del 15%. Aunque se encontró en la mayoría de las muestras histológicas recogidas (sobre 20 biopsias transbronquiales realizadas de 60 casos con PCP) proliferación de células tipo II, edema intersticial, y cambios inflamatorios crónicos intersticiales y alveolares, no hubo diferencia en la incidencia o severidad de estos parámetros en relación a la presencia o no de neutrofilia en el LBA. E

stos hallazgos, sugieren la ausencia de correlación entre la neutrofilia del LBA y los cambios histológicos sugestivos de PCP, aunque se aprecien neutrófilos en la muestra histológica.



El porcentaje de neutrófilos en el BAL en PCP presenta un valor predictivo positivo del 56% y un valor predictivo negativo del 97% en relación a la morbimortalidad. Por lo que, a pesar de que el papel de la inflamación neutrofílica pulmonar en PCP continúa siendo motivo de especulación, el porcentaje de neutrófilos en el LBA puede servir de ayuda al clínico al permitir determinar qué pacientes deberán continuar controlados por el hospital, en base, sobre todo, a la naturaleza indolente de la PCP en el SIDA, lo complicado en establecer el tiempo requerido para lograr una respuesta definitiva a la terapia y que continúa causando el 20 al 30% de la mortalidad.

En el caso de la asociación tuberculosis y SIDA también existe un aumento similar en el porcentaje de neutrófilos en el LBA[10].

En los escasos datos descritos de SIDA que cursan con bronquiolitis obliterante y neumonía organizada (BONO) la neutrofilia del lavado, que suele ser del 10 al 40% (similar a la de pacientes sin VIH) puede llegar a ser en algunos casos del 100% lo que orientará hacia un origen infeccioso sobreañadido[25].

Otros autores[26] han encontrado significación pronóstica en relación al número de macrófagos alveolares en el LBA, obteniendo una estrecha correlación entre un curso clínico satisfactorio y un número de macrófagos alveolares normal o ligeramente elevado en el LBA en pacientes con infección VIH y Pneumocystis carinii, llegando a mejorar

con tratamiento antibiótico la mayoría de los pacientes. Sin embargo, cuando el número de macrófagos se reduce el curso clínico es impredecible.

PORCENTAJE DE ALVEOLITIS LINFOCITARIA EN PACIENTES VIH-1 SIN I.O.

AUTOR	Nº CASOS	ESTADIO	% ALV. LINFOC.	% CD8
YOUNG K. y cols (1985)	15	IV	53,3	79,7 +/- 2,9
GUILLON J. y cols (1988)	91	II - III	70	80,7
AGOSTINI C y cols (1991)	42	IV	50,7	59,1 +/- 2.9
QUINT L. y cols (1992)	32	II - III	62,5	64,3 +/- 3,5

VALORACIÓN DE OTROS HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS EN EL LBA EN RELACIÓN AL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

En primer lugar y en relación con el citomegalovirus (CMV), Miles y cols.[27] sugieren la ausencia de respuesta celular específica ante la presencia de CMV en el tracto respiratorio inferior. Tras estudiar 79 sujetos con infección VIH en donde el CMV se encontraba en más de la mitad de los pacientes, detectados la mayoría de las veces por cultivo, y otros 116 inmunodeprimidos por otro tipo de enfermedades llegan a la conclusión de que la presencia de CMV en el LBA no presenta asociación con la hipoxemia, alteraciones con la Rx de tórax, leucopenia o incremento a plazo corto de la mortalidad en pacientes con infección VIH. A pesar de presentar su serie de pacientes VIH un aumento en porcentaje de neutrófilos y linfocitos de LBA, no observaron diferencias importantes en la neutrofilia del LBA en relación a la presencia o no de CMV y P. carinii. únicamente el porcentaje de linfocitos fue mayor si el P. carinii estaba presente.

Esta falta de asociación puede justificar el que con frecuencia sea difícil decidir cuándo el CMV es un patógeno en el paciente con SIDA, probablemente debido a la alta prevalencia de CMV en pacientes VIH+, lo cual oscurece la contribución del CMV al análisis de morbilidad y mortalidad.

Sin embargo, cinco años después el mismo grupo de trabajo[28] realiza un nuevo diseño para evaluar la mortalidad tras un seguimiento ambulatorio más amplio en pacientes con VIH+ con CMV. Establece tres grupos: el primero, de pacientes con citología positiva para inclusiones de CMV; un segundo grupo con cultivo de LBA positivo pero con citología negativa; y un tercer grupo que no tenía evidencia de infección por CMV en el LBA. Informan de que la presencia de CMV en el LBA en pacientes infectados en el VIH se asocia con una mortalidad significativarnente mayor a los 3 y 6 meses. Observan que 17 de 36 pacientes del primer grupo, así como 17 de 38 pacientes del segundo y únicamente 6 de 40 pacientes del tercer grupo habían falllecido. Ambos fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, no hubo relación en la incidencia de mortalidad cuando se presentaban neumonía por PC (18, 20 y 17 casos neumonía por PC en cada grupo, respectivamente), ni en función del número CD4+ en sangre periférica. La inmunofluorescencia indirecta resultó no ser útil para predecir la mortalidad. El propio Hayner llama la atención sobre el hecho de que estos resultados difieren de los obtenidos por otros autores que no encuentran diferencias en la mortalidad a dos meses en pacientes con citología del LBA positiva para CMV.

Aunque como hemos visto el pulmón es un importante órgano diana para la infección por patógenos oportunistas en pacientes con SIDA, poco se conocía la infección VIH-1 en el pulmón, si bien había sido detectada en él y se había aislado en el LBA[29-30].

Se han utilizado diferentes técnicas en células del LBA, tales como la PCR-DNA, hibridación in situ o detección de una proteína de HIV, la p 24, con el fin de buscar VIH- 1 en la población celular pulmonar. Mediante estos métodos se ha llegado a demostrar la integración del genoma del virus en macrófagos alveolares, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales. Se creyó que quizás la detección de VIH-1 en muestras del LBA podría presentar una asociación con la progresión de la enfermedad y la supervivencia. En este sentido, Clarke JR y cols.[31] utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el provirus DNA de VIH-1 en las céulas del LBA de pacientes con SIDA y síntomas respiratorios, analiza la supervivencia de 78 pacientes en los que se detecta (65% de toda la serie), y lo compara con aquellos pacientes, 40 casos, en los que no detecta el DNA de VIH- 1 en los pulmones. Tras un período de 21 meses post-FB la supervivencia fue claramente mayor en el grupo en que no se detectó. El 60% de los individuos del primer grupo habían fallecido, en comparación con el 44% que fallecieron en el mismo período del segundo grupo. Si bien, el análisis de regresión indica que la progresión fue lineal para ambos grupos. No hubo diferencias en relación al tratamiento antirretroviral recibido, ni a la presencia de infecciones oportunistas, pero se encontró que sí existen diferencias en función del número de linfocitos CD4+ en sangre. Así, cuando estos disminuyen por debajo de 200x1000000/l la frecuencia con la que el VIH-1 puede ser detectado y aislado se incrementa del 17 al 70% y del 10 al 61%, respectivamente. El hecho de que el virus no se aisle habitualmente del LBA en sujetos con un número de CD4+ en sangre >= 300x1000000/l, sugiere que el VIH-1 puede que se encuentre latente en el pulmón durante las fases iniciales de la enfermedad, o bien que sean pocas las células pulmonares que se infectan cuando el contaje de CD4+ es elevado.

A pesar del avance experimentado a través del LBA en conocer el importante papel que juega el pulmón en la infección por VIH-1 y la elevada frecuencia de insuficiencia respiratoria observada en estos sujetos todavía se mantiene sin contestar la pregunta, de cuándo el estudio de células y productos celulares del LBA proporcionan una información adicional que sea relevante para la supervivencia de los pacientes infectados con VIH-1.

Se hecha en falta en esta revisión estudios longitudinales del LBA con una amplia casuística de pacientes con VIH1, que se inicien en estadios sintomáticos hasta el diagnostico de SIDA con el fin de definir claramente el curso natural de la enfermedad respiratoria.

Como se comenta en unas revisiones recientes[32-33], la creación de parámetros de referencia que incluyan la determinación del recuento y tipo de poblaciones celulares del LBA, sus niveles de carga viral, los niveles de citoquinas en el líquido del LBA, la presencia de gérmenes oportunistas en el tracto respiratorio inferior, además de factores demográficos y de riesgo de los pacientes sería útil para desarrollar programas eficaces que pauten medidas preventivas para frenar la progresión de la infección, además de tratamientos necesarios para estos pacientes infectados por VIH-1; todos estos datos desarrollarían un sistema de puntuación, con el fin de establecer las medidas terapéuticas más adecuadas y reconocer aquellos casos que presentan inicialmente un elevado riesgo de fallecer.

En nuestro hospital se revisaron de modo retrospectivo las historias y los datos de sangre y LBA de 39 pacientes HIV+ estudiados entre enero de 1993 a diciembre de 1995. Como grupo control se seleccionaron 10 pacientes sin patología infecciosa ni intersticial pulmonar. Se recogieron aquellas variables clínicas y microbiológicas de interés. Se analizaron los datos a través de análisis univariante y correlación lineal. Se utilizó el paquete estadístico EPIINFO 6.0 (Atlanta, Georgia).

De los 39 pacientes, 33 eran varones (84.6%), la edad media fue 35.2 ± 8. Veintiún pacientes tenían antecedentes de adición a drogas vía parenteral (56.8%), 8 persistían en el hábito, 2 homosexualidad y 12 (32%)

otros. Veintiún pacientes (74.4%) eran fumadores de tabaco y 9 (23.1 %) consumidores de droga inhalada. Veintiún pacientes cumplían criterios clínicos de SIDA antes del ingreso.

Durante el ingreso se diagnosticaron 16 pacientes (41%) de tuberculosis (4 casos asociados a neumonía bacteriana y 3 casos asociados a neumonía por Pneumocystis carinii), 9 pacientes (23.1%) de neumonía por Pneumocystis carinii, 12 pacientes (30.8%) de neumonía bacteriana, 2 pacientes (5.1%) de sinusitis y 1 paciente de bronquitis purulenta (2.6%), coexistiendo con frecuencia más de una infección oportunista, así en 12 casos (30.8%) coexistían 2 patógenos respiratorios.

El recuento medio de CD4 en sangre fue 91±156/mm^3.

Se encontró correlación entre los niveles de CD4 en sangre y LBA (r: 0.73; r2: 0.53; IC: 0.5-0.87), no así en los niveles de CD8 (r: 0.19; r2: 0-0.4; IC: -0.19-0.53), ni CD3 (0.15; r2: 0.02; IC: -0.25-0.5). El porcentaje de linfocitos CD4 en el LBA fue menor en los pacientes con respecto a los controles (5.7% versus 33.1%, p=<0.0001), el de linfocitos CD8 fue superior en los pacientes (68% versus 46%, p=0.016) y el de linfocitos CD3 fue similar (82% versus 85%, p=0.86).

Durante el ingreso fallecieron 9 pacientes (23%), no encontrándose correlación entre el recuento de subpoblaciones linfocitarias en el LBA y la mortalidad. Los porcentajes de subpoblaciones linfocitarias no difirieron entre los pacientes con y sin IO pulmonar.

Como conclusiones en nuestras serie aparece; 1). En pacientes con infección VIH avanzada en el descenso de CD4 en el líquido del lavado se correlaciona con el descenso en sangre periférica. 2). Los niveles de CD8 se encuentran elevados en el LBA en pacientes con HIV y no se correlacionan con los porcentajes en sangre periférica. 3). No existe relación entre presencia de infección oportunista o mortalidad y los recuentos de sus poblaciones linfocitarias CD3, CD4 ni CD8 en el LBA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Eur Respir J 1989; 2: 561-85.

2. Venet A, Dennewald G, Sandron D, Stem M, Jaubert F, Leibowitch J. Bronchoalveolar lavage in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1983; vol II nº 8340: 53.

3. Rankin JA, Walzer P1), Dwyer JM y cols. Immunologic alterations in bronchoalveolar lavage fluid the acquired immunodeficieney syndrome (AIDS). Am Rev Respir Dis 1983; 128: 189-94.

4. Wallance JM, Barbers RG, Oishi JS y Prince H. Cellular and T-lymphocyte subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acquires immunodeficiency syndrome and pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 786-90.

5. Young KR Jr, Rankin JA, Naegel GP, Paul ES, Reyno1ds HY. Bronchoalveolar lavage cells and proteins in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 103: 522-33.

6. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocytes at sites of disease activity. N Engl J Med 1981; 305: 429-34.

7. Jonhson JE, Anders GT, Hawkes CF, LaHate LJ, Blanton HM. Bronchoalveolar lavage findings in patients seropositive for the human immunodeficiency virus (HIV). Chest 1990; 97: 1066-71.

8. Quint L, Autran B, Guillon JM y cols. Lymphocytic: alveolitis in the early stages of HIV infection: correlation with biological and pronostic factors. Rev Mal Respir 1992; 9: 155-62.

9. Agostini C, Zambello R, Trentin L, y cols. Prognostic significance of the evaluation of bronchoalveolar lavage cell populations in patients with HIV-1 infection and pulmonar involvement. Chest 1991; 100: 1601-6.

10. Plaza V, Jiménez P, Xauber A y cols. Bronchoalveolar lavage cell analysis in patients with human immunodeficiency virus related diseasses. Thorax 1989; 44: 289-91.

11. Guillon JM, Autran B, Denis M, y cols. Human immunodeficiency virus-related -lymphocytic alveolitis. Chest 1988; 94: 1264-70.

12. Fernández E, León P, Blanquer R, Marín M, Artero A, Pinilla A. Comparación de poblaciones linfocitarias de sangre y lavado broncoalveolar en pacientes con sida. Arch Bronconcumol 1996; 32: 271-4.

13. Lipman MC, Jonhson MA, Bray DH, Poulter LH. Changes to alveolar macrophage phenotype in HIV infected individuals with normal CD4 counts and no respiratory disease. Thorax 1995; 50: 777-81.

14. Sadat-Sowti B, Parrot A, Quint L, Mayaud C, Debre P, Autran B. Alveolar CD8+CD57+ lymphocytes in human immunodeficiency virus infection produce an inhibidor of cytotoxic: funtions. Am J respir Crit Care Med 1994; 972-80.

15. Meignan M, Guillon JM, Denis G, y cols. Increased lung epithelial permeablity in HIV-infected patients with isolated cytotoxic T-lymphocytic alveolitis. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1241-8.

16. Agostini C, Poletti V, Zambello R y cols. Phenotypical and functional analysis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with HIV infection. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1609-15.

17. Beglino A, Forno B, Pollono AM, Ghio P, Albera C. Alveolar immune mediators in HIV-related pneumonia: different role of IL-2 anf IL-1 in inducing lung damage. Chest 1993; 103: 439-43.

18. Kagi MK, Fierz W, Grob PJ, Russi EW. High proportion of gamma-delta T cell receptor positive T cells in bronchoalveolar lavage and peripheral blood of HIV-infected patients with Pneumocystis carinii pneumonias. Respiration, 1993. 60**(3)**: 170-7.

19. Twigg HL III, Soliman DM, Spain BA. Impaired alveolar macrophage accesory cell function and reduced incidence of lymphocytic alveolitis in HIV-infected patients who smoke. A1DS 1994; 8: 611-8.

20. Nieman RB, Fleming J, Coker R.I, Harris JRW, Mitchell DM.The effect of cigarette smoking on the development of AIDS in HIV-1 seropositive individuals. A1DS 1993; 7: 705-10.

21. Jensen BN, Lisse IM, Gerstoft J, Borgeskov S, Skinhoj P. Cellular profiles in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients with pulmonary symptoms: relation to diagnosis and prognosis. AIDS. 1991; 5: 527-33.

22. Mason GR, Hashimoto CH, Dickrnan PS, Fouty LF, Cobb CJ. Pronostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and AIDS. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1336-42.

23. Smith RL El Sadr WM, Lewis ML. Correlation of bronchoalveolar cell populations with clinical severity of Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 1988; 92: 60-4.

24. Mason GR, Hashimoto CH, Dickrnan PS, Foutty LF, Cobb CJ. Prognostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and AIDS. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1336-42.

25. Sanito NJ, Morley TF, Condoluci DV. Broncholitis obliterans organizing pneumonia in an AIDS patient. Eur Respir J 1995; 8: 1021-4.

26. Huhn C, Nerl C, Siebert A, Hogl L, Doering W, Kaboth W, Eichenlaub D. The prognostic significance of lymphocyte, subpopulations and macrophages in peripheal blood and in bronchoalveolar lavage in AIDS patients with suspected Pneumocystis carinii pneumonia. Klin Wochenschr 1990; 68 **(17)**: 853-6.

27. Miles PR, Baughman RP, Linnemann CC. Cytomegalovirus in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with AIDS. Chest 1990; 97: 1072-6.

28. Hayner CH, Baughman RP, Linnemann CC, Dohn MN. The relationship between cytomegalovirus retrived by bronchoalveolar lavage and mortality in patients with HIV. Chest 1995; 107: 735-40.

29. Clarke JR, Krishnan V, Bennett J, Mitchell DM, Jeffries DJ. Detection of HIV-1 in human lung macrophages using the polymerase chain reaction. AIDS 1990; 4: 1133-6.

30. Rose RM, Krivine A, Pinkston P, Gillis JM, Huang A, Hammer SM. Frequent identification of HIV-1 DNA in bronchoalveolar lavage cells obtained from individuals with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 199 1; 143: 850-4.

31. Clarke JR, Taylor IK, Fleming J, Nukuma A, Williamson JD, Mitchell DM. The epidemiology of HIV-1 infection of the lung in A1DS patients. A1DS 1993; 7: 555-60.

32. Agostini C, Semenzato G. Does analysis of bronchoalveolar lavage fluid provide a tool to monitor disease progression or to predict survival in patients with HIV-1 infection? Thorax 1994; 49: 848-51.

33. Agostini C, Trentin L, Zambello R, Sementazo G. HIV-1 and the lung: infectivity, pathogenic mechanisms, and cellular immune responses taking place in the lower respiratory tract. Am rev Respir Dis 1993; 147: 1038-49.