LBA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS DEL ENFERMO TRASPLANTADO (PULMON EXCLUIDO)

J. Castella, J. Serrano, Mª C. Puzo.
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

En los enfermos trasplantados, debido a su estado de depresión de la inmunidad, las infecciones pulmonares son frecuentes y constituyen una complicación grave[1-4]. Los microorganismos causales más frecuentes en las infecciones pulmonares de estos enfermos son distintos a otros tipos de inmunodepresión; así por ejemplo, se observa una mayor incidencia de infecciones por CMV y hongos, sin el claro predominio de la neumonía por Pneumocystis carinii propio de los enfermos con SIDA. En un trabajo reciente, Baughman cuantifica de 0 a 3 el riesgo de infección por distintos microorganismos; en los trasplantes de órganos sólidos, el CMV que tendría un riesgo de 2. El P. carinii también de 2, el M. tuberculosis de 1 y las bacterias de 2; en los trasplantes de médula ósea, el CMV de 3, el P. carinii de 1, el M. tuberculosis de 1, Candidas y Aspergillus de 2 y bacterias de 2[4]. El riesgo de infección por los diferentes microorganismos también varía según el tiempo transcurrido desde el trasplante[1-3]. En los trasplantes de riñón, durante el primer mes predominan las infecciones bacterianas; del primer al cuarto mes las infecciones por CMV, P. carinii, hongos y micobacterias; a partir del cuarto mes, las infecciones por Cryptococcus neoformans, P. carinii y micobacterias. En los trasplantes de médula ósea, el primer mes se observa neumonía por bacilos gramnegativos y hongos; del primer al cuarto mes, CMV, hongos y P. carinii; después del cuarto mes, S. pneumoniae, S. aureus y virus.

Estos aspectos de probabilidad, junto con la clínica y la radiología, orientan sobre la etiología de las infecciones pulmonares, sin embargo no permiten un diagnóstico de certeza. La gravedad de la infección y la variedad de microorganismos causales, cada uno con su terapéutica propia, hacen que, con cierta frecuencia, esté justificada la práctica de exploraciones invasivas para la identificación de los microorganismos causantes de la infección pulmonar. Pero, el estado de estos enfermos, a menudo precario, y la alta probabilidad de que presenten nuevas infecciones aconsejan que la exploración, aunque invasiva y eficaz, tenga una mínima morbilidad y sea fácilmente repetible. El lavado broncoalveolar (LBA) es la técnica que, teóricamente, mejor cumple esta condiciones y, por ello, numerosos trabajos han estudiado su idoneidad en el diagnóstico de las infecciones pulmonares en el enfermo inmunodeprimido[4-11]. En todos ellos, se comprueba que el LBA es una técnica simple, bien tolerada, con escasa morbilidad y muy eficaz en el diagnóstico de esta patología, con una sensibilidad en general superior al 80%[5-10]. Estas afirmaciones también son aplicables a los enfermos con trasplantes de médula ósea[12-15] y corazón o riñón(12,16-23). Sin embargo, las cifras de sensibilidad del LBA son muy variables; del 23%[19-52] -65%[13-15-17]-1820) e incluso al 80 93%[14-16]. Por otra parte, la especificidad del LBA en diagnóstico de infecciones por patógenos no obligados, como bacterias, virus y hongos puede ser deficiente[4-12-21-22] . En algunos estudios, la biopsia pulmonar transbronquial ofrece una mayor sensibilidad que el LBA en el diagnóstico de algunas infecciones[10-19]. En otros trabajos se recomienda la práctica simultánea de un cepillado protegido (CP) (a través de un doble catéter telescopado con tapón distal reabsorbible), para el diagnóstico de las posibles infecciones bacterianas[5-22].

En el problema concreto del diagnóstico de las infecciones pulmonares del enfermo trasplantado (excluido el trasplante de pulmón), la experiencia disponible evidencia la gran eficacia del LBA. Sin embargo, persisten 3 aspectos importantes todavía discutibles:

I) La sensibilidad real de LBA es difícil de precisar debido a: a) la gran disparidad de los distintos trabajos en tipos de enfermos, técnicas empleadas, valoración de los resultados; b) los microorganismos más a menudo identificados en las secreciones respiratorias de estos enfermos (bacterias, CMV, hongos) no son patógenos obligados y no se dispone de un buen gold standard para ello.

II) Hay amplias divergencias de criterio sobre la autosuficiencia del LBA. Se discute hasta qué punto es conveniente practicar, durante la misma broncoscopia, un CP (para una mayor especificidad en el diagnóstico bacteriano) o una biopsia pulmonar transbronquial (BTB) (para aumentar la sensibilidad de la broncoscopia o hacer un diagnóstico más fiable de virasis y micosis).

III)Técnicas del LBA ¿Convencional, protegida?

En los últimos años se han descrito varias técnicas de lavado broncoalveolar protegido (LBA-P), que pretenden la obtención del fluido alveolar no contaminado por la secreción de vías altas. Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre la utilidad de estos métodos en el enfermo inmunodeprimido.

Con el fin de intentar contestar estas tres preguntas, se ha revisado la experiencia disponible en la literatura y se han estudiado los resultados de 166 LBA practicados a 125 enfermos sometidos a trasplantes de riñón, corazón o médula ósea. En la Tabla 1 se resumen las características de los enfermos estudiados, deben de destacarse dos hechos. A muchos enfermos se les practicó más de una broncoscopia y, a menudo, más de dos. La gran mayoría de enfermos con trasplante de médula ósea recibía tratamiento antibiótico (en general múltiples) en el momento de la broncoscopia. En la Tabla 2, se resumen los microorganismos identificados como causantes de infección pulmonar. Como ya se ha dicho antes, a diferencia de otros tipos de inmunodepresión, hay un número importante de virus (CMV en especial) y hongos. También es destacable la frecuencia de infecciones bacterianas. 1) Sensibilidad de LBA

En las infecciones pulmonares de estos enfermos, es difícil valorar la eficacia diagnóstica de cualquier técnica, pues en muchos casos se carece de un gold standard fiable. En el presente trabajo, los resultados se han calificado de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos según: criterios clínicos radiológicos, evolución, resultado de otras muestras (sangre, orina, etc.) y microorganismos identificados (por ej., se han considerado verdaderos positivos ciertos, los aislamientos de P. carinii, M. tuberculosis, Legionella). Según los dos últimos criterios algunos resultados se han podido calificar de "seguros". Se ha aceptado que una misma muestra tuviese un resultado verdadero para un microorganismo (por ej., verdadero positivo para P. carinii) falso para otro (por ej., falso positivo para bacterias).

En la Tabla 3, se expone la sensibilidad y la especificidad del LBA en los dos tipos de trasplantes estudiados: de órganos sólidos (riñón o corazón) y de médula ósea. Las cifras confirman la alta sensibilidad del LBA, tanto en el conjunto de los casos como el subgrupo de los resultados "seguros". La menor sensibilidad global en el trasplante de médula ósea se podría explicar por el habitual tratamiento antibiótico múltiple en estos enfermos. Las cifras de especificidad son, en cambio, deficientes y sugieren un alto riesgo de contaminación por microorganismos no patógenos, hechos ya señalados por otros[12-21-22].

TABLA 1

LAVADO BRONCOALVEOLAR EN ENFERMOS TRASPLANTADOS

	Riñón	Corazón	Médula ósea
Nº BF/Nº enfermos	23/20	52/40	91/65
Edad Media	49	47	34
Rangos	31-67	12-65	7-63
Sexo M/F	14/6	30/10	49/16
Tiempo desde el trasplante (en meses), Media	11	13	8
Rangos	1-96	0.5-72	0.3-60
Nº BF por enfermo, Media	1.1	1.6	1.5
Rangos	1-2	1-7	1-5
Tratamiento con antibióticos	10	23	82
Ventilación mecánica	7	21	20

(Nº: Número; BF: broncoscopia; M: masculino; F: femenino).

TABLA 3

LAVADO BRONCOALVEOLAR EN ENFERMOS TRASPLANTADOS

	Riñón-Corazón (n-75)	Médula-ósea (n-91)	Total (n-166)
Sensibilidad (%)	98	69	83
Especificidad (%)	46	73	55
Resultados "seguros"	(n-36)	(n-26)	(n-62)
Sensibilidad (%)	100	100	100
Especificidad (%)	50	43	46

(Seguro: otra muestra positiva o patógeno obligado).

TABLA 2

INFECCIONES PULMONARES EN ENFERMOS TRASPLANTADOS

	Riñón-Corazón (n-75)	Médula-ósea (n-91)	Total (n-166)
CMV	16	4	20
Otros virus	14	6	20
Hongos	6	8	14
P. Carinii	11	3	14
Bacterias	25	14	39
Micobacterias	-	2	2

II) Asociación al LBA de otras técnicas endoscópicas

a) Práctica simultánea de cepillado protegido (CP).

En una experiencia previa[5] la práctica, durante la misma broncoscopia de CP (para diagnóstico de bacterias) y de LBA (para microorganismos oportunistas) en 151 casos de enfermos inmunodeprimidos, alcanzó una alta sensibilidad, que fue del 100% en los 11 trasplantes cardíacos. Xaubet, et al. también habían obtenido buenos resultados con esta metodología[22]. Del presente estudio sobre 166 broncoscopias en enfermos trasplantados con sospecha de infección pulmonar, en la Tabla 4 se resumen la sensibilidad y la especificidad de tres pautas diagnósticas: LBA no protegido, LBA no protegido con CP y LBA protegido. El LBA sólo presenta una buena sensibilidad una baja especificidad, 57%; el empleo conjunto del CP (para diagnóstico de bacterias) permite mejorar la especificidad hasta el 71%. En este momento, la experiencia disponible sugiere que el CP es útil pues alarga muy poco el tiempo de la broncoscopia y permite valorar mejor la especificidad.

b) Práctica simultánea de una biopsia pulmonar (BTP).

En este problema nuestra experiencia es muy pobre. En los pocos casos en que se ha practicado una BTB en el enfermo inmunodeprimido no ha aumentado la sensibilidad diagnóstica de la broncoscopia. Varios hechos van en contra del empleo de la BTB en estos enfermos: alta eficacia y menor morbilidad de otras técnicas; previsible necesidad de repetir la broncoscopia y, por tanto, búsqueda de la mejor tolerancia posible; colaboración deficiente del enfermo; contraindicación (estado funcional, problemas de coagulación); frecuente realización de la broncoscopia en la cama del enfermo (enfermo con trasplante de médula ósea aislado), donde son imposibles las circunstancias ideales para la práctica de una BTB. Varios autores señalan que, en estos enfermos, la BTB aumenta la morbilidad sin aumentar la eficacia[21-23] significativamente. Sin embargo, en otras experiencias, la BTB sí aumenta la

sensibilidad de la broncoscopia[10-19]. Además, la BTB puede ser indudablemente útil en las infecciones por virus y hongos[4-12], un problema frecuente en los enfermos trasplantados.

Aunque no sea fácil pronunciarse sobre este problema podría decirse que en el enfermo trasplantado (pulmón excluido), la BTB estaría indicada cuando con un riesgo de tolerancia aceptable hubiese la sospecha de virasis o de micosis.

III) Técnicas del LBA ¿Convencional, protegida?

En los últimos años se han descrito diversas técnicas de LBA-P, con la finalidad de disminuir el riesgo de contaminación de la muestra de la secreción de vías altas y, por tanto, mejorar la especificidad[24-30] . Estas técnicas se han valorado, especialmente, en las neumonías bacterianas[24-26]. Sobre su utilización en los enfermos inmunodeprimidos se dispone de menos datos[27].

En nuestro hospital, se ha ensayado la práctica del LBA-P a través de un doble catéter telescopado con tapón distal reabsorbible (similar al utilizado para el CP o de tipo Combicath). El broncofibroscopio se encaja en el bronquio segmentario o postsegmentario escogido (como en el LBA convencional) y el lavado se hace: a) a través del catéter interno con 60 mL, LBA-Pi, aprovechando todo el líquido aspirado, o b) a través del catéter externo con 100 mL, LBA-Pe, sin aprovechar el líquido aspirado después de la primera instilación de 20 mL. En ambos casos, el catéter se hace protuir ligeramente del extremo distal del broncofibroscopio. En distintas experiencias se ha comprobado que ambos métodos de LBA-P presentan una sensibilidad y especificidad similar similares, del 80-90%. De la serie aquí presentada de LBA en enfermos trasplantados un LBA-P se practicó en 36 casos con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 82%.

En comparación con el LBA-Pi, el LBA-Pe tiene la ventaja de ser técnicamente más fácil y rápido, así como de permitir la recuperación de un mayor volumen de líquido. Hasta el momento, en el hospital, se han practicado 98 LBAPe en enfermos inmunodeprimidos y se ha obtenido una sensibilidad del 84% y una especificidad del 83%. Los datos actualmente disponibles apoyan la idea que este método es una buena alternativa a la práctica simultánea de un CP y un LBA convencional.

CONCLUSIONES

Las consideraciones y experiencias expuestas sugieren las siguientes conclusiones sobre el LBA en el diagnóstico de las infecciones pulmonares del enfermo trasplantado (pulmón excluido):

- El LBA presenta la gran cualidad de ser una técnica bien tolerada con escasa morbilidad y fácilmente repetible.
- Ofrece una alta sensibilidad.
- Su especificidad es discutible; ello parece recomendar el empleo simultáneo de un CP o la utilización de una técnica LBA protegido (el método de LBA-Pe puede ser una buena opción).
- La práctica de una biopsia pulmonar transbronquial sería conveniente siempre que el riesgo y la tolerancia sean aceptables, especialmente si se sospecha de una virasis o una micosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson WR, Cockerill FR, Rosenow EC. Pulmonary disease in the inmunocompromised host (second of two parts). Mayo Clin Proc 1985; 60: 610-31.

2. Marrades RNF, Felez MA, Torres A. Infecciones pulmonares en pacientes inmunodeprimidos. En Libro del Año. Neumología 1992. Coord. Benlloch E, p. 83-114. Saned 1992 Madrid.

3. Aspa J. Infección en el paciente immunosuprimido. En Patología Infecciosa Pulmonar (Curso SEPAR), p. 47-62. Menarini, Cuscó SA 1996 Barcelona.

4. Baughman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the inmunocompromissed host. Thorax 1994; 49: 3-7.

5. Castella J, Puzo Mª C. Lavado broncoalveolar. Aportaciones a la clínica. En Libro del Año. Neumología 1992. Coord. Benlloch E, p. 115-38. Saned 1992 Madrid.

6. Cordinnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bemaudin JF, Fleury-Feith J. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yicld and cellular pattem. Eur Respir J 1994; 7: 114-20.

7. Helmers RA, Pisam RJ. Bronchoalveolar lavage. En Bronchoscopy. Ed Prakash UBS, p. 155-82. Raven Press 1991 New York.

8. Cortese DA, Prakash UBS. Bronchoscopy in pulmonary infections. En bronchoscopy. Ed Prakash UBS, p. 18398. Raven Press 1994 New York.

9. Garofano S, Rivera MP, Stover DE. The non-AIDS inmunocompromissed host. En Textbook of bronchoscopy. Ed Feinsilver SH, Fein AM, p. 242-63. Williams and Wilkins 1995 Baltimore.

10. Stover DE, Zaman MB, Hadjn SI, Lange M, Gold J, Amastrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmory infiltrates in the inmunosuppressed host. Ann Intern Med 1984; 101: 1-7.

11. Daniele RP, Dantzker DR, Davis GS, Hunninghake GW, King TE, Metzger WJ, Raukin JA, Reyno1ds HY, Turino GM. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 481-6.

12. Ettinger NA. The role of bronchoscopy in organ trans plant recipients. J Bronchol 1995; 2: 43-54.

13. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernaut JP. Pulmonary complications ocurring after allogenic bone marrow transplantation. Cancer 1986; 58: 1047-54.

14. Milbum HJ, Prentice HG, Dubois RM. Role of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial pneumonitis in recipients of bone marrow transplants. Thorax 1987; 42: 766-72.

15. Springmeyer SC, Hackrnan RC, Holle R, Greenberg GM, Weems CE, Myerson D, Meyers JD, Thomas ED. Use of bronchoalveolar lavage to diagnose acute diffuse pneumonia in the immunocompromised host. J Infect Dis 1986; 154: 604-10.

16. Young JA, Hopkins JM, Cuthbertson WR Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients: diagnosis of cytological examination of bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Pathol 1984; 37: 390-7.

17. Schulman LL, Smith CR, Drussin R, Rose EA, Enson Y, Reemtsma K. Utility of airway endoscopy in the diagnosis of respiratory complications of cardiac transplantation. Chest 1986; 93: 960-7.

18. Sternberg IR, Baughman RP, Dolm MN, First MR. Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed patients. Am J Med 1993; 95: 358-64.

19. Cazzadori A, Di Perry G, Todeschini G, Luzzati R, Boschiero L, Perona G, Concia E. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. Chest 1995; 107: 101-6.

20. Zalacain R, Camino J, Ruíz LA, Gil P, Gaztelurrutia L, Garcia-Riego A, Solís A. El lavado broncoalveolar en pacientes con trasplante renal e infección respiratoria. Arch Bonconeumol 1996; 32 (supl): 24.

21. Heurlin N, Brattström C, Lönnqvist B, Westman L, Lidrnan C, Andersson J. Aetiology of pulmonary diseases in immunocompromised patients. Eur Respir J 1991; 4: 10-8.

22. Xaubet A, Torres A, Marco F, Puig de la Ballascasa J, Fraus R, Agusti-Vidal A. Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients : diagnostic value of telescoping plugged catheter and bronchoalveolar lavage. Chest 1989; 95: 103-5.

23. Rennard SI. Role of bronchoalveolar lavage in the assessment of pulmonary complications following bone marrow and organ transplantation. Eur Respir J 1990; 3: 373-5

24. Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolas MH, De Lassale EM, Cristins S, Grosset J, Viars P. A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. Anesthesiology 1989; 71: 679-85.

25. Meduri GU, Beals DH, Maijub AG, BaseIski V. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretion. Am Rev Respir Dis 199 1; 143: 855-64.

26. Castella J, Ausina V, Puzo MªC, Quintana E, Rodríguez Frojan G, Lunquin M, García-Pachón E, Belda P, García Barceló M. Lavado broncoalveolar protegido: nuevo método endoscópico en el diagnóstico de las neumonías bacterianas. Med Clin (Bare) 1991; 96: 721-6.

27. Jolis R, Castella J, Puzo C, Coll P, Abeledo C. Diagnostic value of protected BAL in diagnosing pulmonary infections in immunocompromised patients. Chest 1996; 109: 601-7.

28. Jolis R, Castella J, Puzo C, Antón A, Burgués C, Vázquez N. La especificidad de diversos métodos de lavado alveolar en el diagnóstico de la neumonías bacterianas. Arch Bronconeumol 1995; 31 (Supl): 40.

29. Gómez J, Castella J, Puzo C, Jolis R, Romero A, Burgúes C, Vázquez N. Nueva técnica de lavado alveolar protegido en enfermos inmunodeprimidos. Arch Bronconeumol 1996; 32 (Supl): 50.