

## Lavado broncoalveolar

J. Castella<sup>a</sup>, J. Ancochea<sup>b</sup>, L. Llorente<sup>c</sup>, C. Puzo<sup>a</sup>, J. Sanchis<sup>d</sup>, A. Sueiro<sup>e</sup> y A. Xaubet<sup>f</sup>

Departamentos de Neumología. <sup>a</sup>Hospital Clínic i Provincial. <sup>b</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

<sup>b</sup>Hospital de La Princesa. <sup>c</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>d</sup>Hospital de Cruces. Baracaldo. <sup>e</sup>Hospital La Fe. Valencia.

### Introducción

En 1989 se publicó la *Normativa sobre la práctica del lavado broncoalveolar*. Desde entonces, se han producido cambios importantes en las posibilidades y aplicaciones de esta técnica. Como entonces, es cierto que el lavado broncoalveolar (LBA) es una técnica sencilla y bien tolerada, con escasa morbilidad y fácilmente repetible. Permite explorar una amplia extensión de tejido pulmonar, segmento o subsegmento. Puede practicarse en cualquier territorio pulmonar o, incluso, en varios en el curso de la misma broncoscopia.

A finales de los ochenta, la indicación principal del LBA era el estudio de las neumopatías intersticiales difusas. Sucesivos trabajos han confirmado que el líquido del LBA es una buena traducción de la celularidad existente en el alveolo y en el intersticio. Pero, como entonces, el LBA tiene valor diagnóstico en pocas neumopatías. En las más habituales, sarcoidosis o fibrosis pulmonar idiopática, tiene sólo un valor orientativo; sin embargo, junto con la clínica y la moderna radiología, este valor orientativo se convierte en casi diagnóstico. En los últimos años se han estudiado marcadores de la inflamación; estos trabajos son importantes pero aún no son aplicables en la práctica clínica habitual. Los componentes bioquímicos del líquido de LBA también han sido objeto de continuos estudios; pero el escollo de la incógnita de su grado de dilución no se ha solventado de forma satisfactoria, por lo que su determinación todavía pertenece más al campo de la investigación que al de la clínica práctica. Se ha precisado mejor el valor diagnóstico del LBA y se han valorado con mayor objetividad los grados y tipos de alveolitis. En los últimos años parece clarificarse la idea de su escaso valor en la formulación del pronóstico y la indicación terapéutica.

En el diagnóstico de los procesos neoplásicos, sucesivas evidencias apoyan la utilidad del LBA en los procesos malignos difusos. Se continúa discutiendo su indicación en los cánceres bronquiales periféricos.

Un cambio importante ha sido la aplicación del LBA en el diagnóstico de las infecciones broncopulmonares, hasta el punto de que ésta ha pasado a ser la indicación más frecuente de LBA. Repetidas experiencias han demostrado que el LBA es la técnica de elección en el diagnóstico de las infecciones oportunistas del enfermo inmunodeprimido. Por otra parte, el empleo del LBA en el diagnóstico de la neumonía bacteriana, especialmente en el enfermo con ventilación mecánica, se ha convertido en un inagotable tema de discusión. Para aumentar la especificidad del LBA en esta patología se han descrito distintos métodos de LBA protegido.

Como en 1989, la metódica del LBA presenta diferencias entre los diferentes centros, pero los criterios mínimos son generalmente aceptados. En el procesamiento del líquido recuperado se dispone de mayores posibilidades, pero, como se ha dicho, algunos estudios (compuestos bioquímicos, marcadores de la inflamación) pertenecen aún al campo de la investigación. Al igual que entonces, es válido el concepto de la continua evolución del LBA, de sus indicaciones, su técnica y sus posibilidades.

El objetivo de esta normativa es una actualización de la problemática del LBA, un intento de dar respuestas simples a las preguntas que se suelen hacer los que practican esta técnica. La bibliografía se ha procurado limitar a revisiones publicadas desde la primera normativa y a una selección, forzosamente muy incompleta, de trabajos recientes sobre algunos aspectos concretos del LBA.

### Técnica del lavado broncoalveolar

Antes de realizar un LBA, debe disponerse de un estudio clínico adecuado, del que se pueda deducir el motivo del LBA y qué aspectos debe investigar. Son recomendables unas exploraciones previas. Radiografías de tórax correctas, posteroanterior y de perfil, son necesarias para poder decidir el segmento más idóneo donde practicar el LBA; para esta orientación, la TAC es muy útil pues precisa muy bien la topografía de las lesiones y su idoneidad para el LBA: lesiones más indicativas de actividad inflamatoria (alveolitis) o lesiones fibrosas. Para prevenir posibles complicaciones, es aconsejable que al enfermo se le hayan practicado: espirometría, ga-

Correspondencia: Dr. J. Castella.  
Departamento de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,  
Avda. St. Antoni M.<sup>o</sup> Claret, 167.  
08025 Barcelona.

Recibido: 1-4-97; aceptado para su publicación: 8-4-97.

*Arch Bronconeumol* 1997; 33: 515-526

sometría, función renal y estudio de la coagulación. De todas formas, la necesidad de exploraciones previas al LBA depende en gran parte de la indicación; a menudo, en el diagnóstico de infecciones se puede ser más permisivo y satisfacer la urgencia diagnóstica.

Exceptuando algunas indicaciones ocasionales y discutibles (LBA protegido en infecciones bacterianas, LBA terapéutico), el LBA se realiza durante el curso de una broncofibroscopia, con los broncofibroscopios estándar. Aparte del instrumental necesario para la broncofibroscopia, sólo se precisan jeringas (20-50 ml) y frascos de plástico, para la instilación, aspiración y transporte del líquido.

Como líquido de lavado, se emplea suero salino isotónico a temperatura ambiente. El volumen varía, según los centros, entre 100 y 300 ml; la mayoría recomiendan de 150 a 200 ml; en volúmenes inferiores a 100 ml el porcentaje de secreción bronquial puede ser excesivo; en volúmenes superiores a 250 ml puede aumentar la incidencia de complicaciones. En el niño, además del modelo de fibroscopio, el volumen de líquido instilado debe adaptarse a la edad y el peso; se aconseja 1-2 ml por kg en tres aliquotas.

Algunos recomiendan el aporte sistemático de oxígeno; en todo caso, es necesario, como mínimo, el control de la  $\text{SaO}_2$  durante la práctica del LBA.

La broncofibroscopia se practica con la premedicación, anestesia y técnica habituales. La posición del enfermo, sentado o en decúbito, es indiferente, excepto si se pretende hacer un diagnóstico bacteriológico, en cuyo caso es preferible el decúbito para disminuir el flujo de secreciones orofaríngeas al árbol bronquial.

El LBA puede realizarse en cualquier territorio. Si la afectación pulmonar es difusa, se suele elegir el lóbulo medio o la llingula por una más fácil recuperación de líquido y una menor repercusión sobre la  $\text{PaO}_2$ . En caso contrario, debe escogerse el segmento de mayor afectación o de previsible mayor rendimiento (utilidad de una TAC previa).

Generalmente, el LBA se hace antes que otras técnicas (biopsia, cepillado o punción) que pueden provocar hemorragias y falsear los resultados del LBA. Si se pretenden realizar estudios bacteriológicos, el LBA debe practicarse directamente, antes de explorar todo el árbol traqueobronquial y, a ser posible, sin haber aspirado secreciones, para mantener limpio el canal interno del fibroscopio.

La técnica del LBA es bien conocida. El broncofibroscopio se encaja, después de su anestesia, en el bronquio segmentario o subsegmentario elegido y, a través de su canal interno, se instila el suero salino en bolos de 20-50 ml hasta el volumen total deseado. Después de cada instilación, se aspira con la misma jeringa con la presión adecuada para no colapsar las paredes bronquiales. El líquido aspirado se coloca en frascos de plástico. Suele recuperarse más del 40% del líquido instilado. En general, tras la primera instilación se recupera poco líquido. A veces, también se aspira muy poco después de la segunda instilación; este inconveniente puede deberse a la excesiva colapsabilidad de las paredes bronquiales del territorio escogido y, más que insistir en el mismo bronquio, puede ser preferible continuar el LBA en otro

territorio. Se han descrito métodos de aspiración del líquido con sistemas de sifón o de conexión a un aspirador mecánico, pero suelen representar un aumento de la complejidad de la técnica sin ventajas apreciables.

Antes de retirar el fibroscopio, se hace toser al enfermo, con objeto de eliminar parte del líquido que haya quedado retenido; esta fracción de líquido instilado no se incluye en el procesamiento del LBA.

Algunos autores han recomendado realizar el LBA en dos segmentos diferentes (con un total del 200-300 ml) para obtener una muestra más representativa del parénquima pulmonar. Esta necesidad no se ha confirmado. El LBA practicado en un bronquio subsegmentario con 150 ml puede explorar un millón de alveolos.

#### *Técnicas de lavado broncoalveolar protegido*

En los últimos años, se han descrito algunos métodos de LBA, en los que la instilación y la aspiración subsiguiente se realizan a través de un catéter especial provisto de un tapón distal reabsorbible. La finalidad de estos métodos es obtener fluido alveolar con menor riesgo de contaminación por las secreciones de las vías aéreas superiores. Aquí se describirán brevemente los más utilizados en la actualidad.

Rouby et al publicaron en 1989 los primeros resultados con un método de "microlavado" en el que se introduce, en general directamente a través del tubo de intubación endotraqueal, un doble catéter con tapón distal reabsorbible hasta la periferia pulmonar. Una vez desprendido el tapón distal, a través del catéter interno (0,8 mm) se instilan 20 ml de suero salino y se aspira alrededor de 1 ml. La existencia o no de contaminación se valora según el número de células epiteliales.

En 1991, Meduri et al describieron otra técnica de LBA protegido (LBA-P) con un catéter de 2,3 mm provisto en su extremo distal de un balón hinchable y de un diafragma. El catéter se introduce en el canal de un broncofibroscopio de canal ancho y, bajo control visual, el balón se hincha en el bronquio elegido para aislar el territorio broncopulmonar, se expulsa el diafragma y se practica el lavado alveolar con 150 ml. Actualmente, se comercializan catéteres más delgados utilizables con los broncofibroscopios de canal estándar.

Otra metódica de LBA-P consiste en encajar el broncofibroscopio en el bronquio escogido (como en el LBA convencional), e instilar y aspirar el líquido a través de un doble catéter telescópico con tapón distal reabsorbible (similar al usado con el cepillado protegido o, preferiblemente, tipo Combicath®). Una vez expulsado el tapón distal, el lavado puede realizarse a través del catéter interno (por su pequeño diámetro, es dificultoso y lento utilizar más de 60 ml) o a través del catéter externo (permite la instilación y aspiración fácil de 100 ml o más).

#### *Procesamiento del fluido recuperado*

En el fluido recuperado se pueden analizar sus diversos componentes: células, sustancias químicas en solución, microorganismos y partículas minerales. El líquido debe procesarse dentro de las primeras 4 h; si ello no

es posible, por traslado a otro centro u otro motivo, parece aconsejable mantenerlo a unos 4 °C.

Algunos autores recomiendan filtrar el líquido con gasas para eliminar el moco. Sin embargo, es importante conocer que este filtrado puede disminuir el número de células y está contraindicado si se pretenden investigar células malignas, microorganismos, partículas y fibras minerales o células epiteliales.

Parece evidente que la fracción de líquido aspirado después de la primera instilación de suero salino puede ser, en gran parte, secreción bronquial. Por ello, es aconsejable descartar esta primera fracción para el estudio de bacterias (mayor riesgo de contaminación) o de la fórmula celular (fracción quizá poco representativa del fluido alveolar). En cambio, esta primera fracción sí debe aprovecharse para el diagnóstico de las neoplasias.

**Análisis celular.** El recuento total de células se realiza en una cámara de Neubauer. Con el colorante azul de Tripán se valora de forma sencilla la viabilidad celular; esta determinación es necesaria si se quieren realizar estudios funcionales de las células del LBA. Además, si la viabilidad es inferior al 85% debe sospecharse un posible defecto en la técnica o en el transporte del LBA y, por tanto, interpretar los resultados con cautela.

El recuento porcentual de la población celular es uno de los objetivos principales del LBA en las neumopatías intersticiales no infecciosas. Para determinar la fórmula celular, en primer lugar se separan las células mediante centrifugación: 300-600 g durante 5-10 min (Apéndice). El sobrenadante se utiliza para el estudio de las sustancias químicas en solución. El concentrado celular se resuspende en una solución que no contenga iones calcio

ni magnesio; se pueden emplear suero salino fisiológico, PBS o solución de Hank. La suspensión se ajusta a 1-1,15 millones de células por ml y de 70.000 a 100.000 células de esta resuspensión se utilizan para obtener muestras celulares con citocentrifugación a 500 g durante 5-10 min. En algunos centros, en lugar de la citocentrifugación, se utilizan filtros *millipore* o se practican simples extensiones celulares. Según el método escogido pueden variar algo los porcentajes celulares pero sin influir en la valoración diagnóstica. Después de la tinción con May-Grunwald-Giemsa se hace el recuento porcentual de tipos celulares en un mínimo de 300 células. Además, se pueden realizar otras tinciones para estudios especiales: Papanicolaou para células neoplásicas, de Perls para hemosiderófagos, etc. Para estudios con microscopía electrónica, el concentrado celular se resuspende en glutaraldehído al 3%.

Las subpoblaciones linfocitarias se estudian con anticuerpos monoclonales (tabla I), mediante métodos inmunoenzimáticos o con citometría de flujo. Los primeros se basan en unir el anticuerpo a estudiar con una enzima; los métodos más utilizados son el de la peroxidasa-antiperoxidasa y el de la fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina. Los métodos inmunoenzimáticos tienen estas ventajas: a) se pueden practicar en preparaciones obtenidas con citocentrífuga que se pueden almacenar largos períodos de tiempo (1-2 años); b) no precisan la separación de poblaciones celulares ni la preparación de suspensiones celulares; c) la reacción antígeno-anticuerpo es estable y observable con microscopía óptica, y d) se observa con detalle la morfología celular. Sus inconvenientes son el tiempo necesario, ser un método manual y la dificultad del doble marcaje.

TABLA I  
Antígenos de diferenciación

CD	Sinónimos	Principal expresión celular	Funciones
CD1a	T6	Timocitos; células dendríticas (incluyendo células de Langerhans)	¿Ligando para algunas células T γδ?
CD45	T200; antígeno común leucocitario	Leucocitos	Papel en la transducción de señal
CD45R	Fórmulas de CD45 con expresión celular restringida	CD45RO: células T de memoria/activadas CD45RA: células T <i>naive</i> CD45RB: células B, subpoblación de células T	Véase CD45
CD3	T3; Leu-4	Células T	Transducción de señal como resultado del reconocimiento antigénico por células T
CD4	T4; Leu-3; L3T4	Subpoblación celular T	Receptor HLA clase II; transducción de señal
CD8	T8; Leu-2; Lyt-2	Subpoblación celular T	Receptor HLA clase I; transducción de señal
CD19	B4	Células B	¿Papel en la activación celular B?
CD20	B1	Células B	¿Papel en la activación celular B?
CD25	Cadena α IL-2R; TAC; p55	Células T y B activadas; macrófagos activados	Complejos con IL-2Rβγ de alta afinidad; regulación de la proliferación celular T
CD49a	VLA-1	Células T activas y monocitos	Constituye la integrina α <sub>5</sub> β <sub>1</sub> , implicada en adhesión a colágeno y laminina
CD71	T9; receptor de transferrina	Células T y B activadas, macrófagos, células proliferantes	Receptor de transferrina: papel en el metabolismo del hierro, crecimiento celular
CD16	FcγRIII	Células NK, granulocitos, macrófagos	Receptor Fcγ de baja afinidad: citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente, activación de células NK
CD56	Leu-19	Células NK	Adhesión homotípica (?)
CD57	HNK-1, Leu-7	Células NK, subpoblación de células T	(?)

CD: *clusters of differentiation* o grupos de diferenciación. Moléculas de la superficie celular identificables con anticuerpos monoclonales. Información actualizada del 6th International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens (Kobe, Japón; 1996) en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prov>.

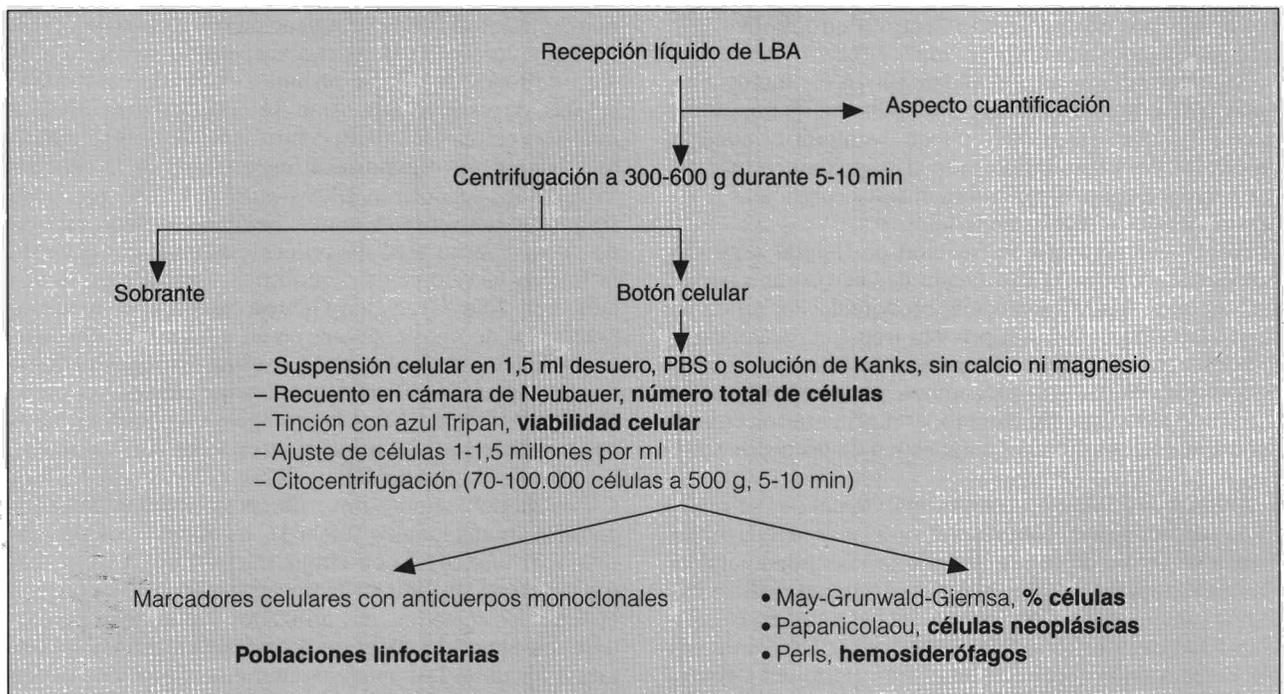


Fig. 1. Procesamiento del líquido del lavado broncoalveolar (LBA) para estudio celular.

La citometría de flujo permite detectar por inmunofluorescencia moléculas de superficie celular mediante anticuerpos monoclonales. El citómetro de flujo consiste, esquemáticamente, en: *a*) fuente de láser; *b*) sistema de flujo laminar en el que las células interactúan con el láser; *c*) serie de detectores y filtros que permiten captar parámetros variados (dispersión de la luz frontal y a 90°, fluorescencia); *d*) amplificación y conversión analógico-digital de las señales, y *e*) ordenador y programas de análisis. Este método aporta información semicuantitativa, precisa y en tiempo real, de la población celular estudiada (reconocimiento y recuento a una velocidad de hasta 5.000 células/s), con posibilidad de doble marcaje. Este método también puede emplearse para la purificación de subpoblaciones celulares mediante técnicas de FACS (*fluorescence activated cell sorting*) que añaden, a los sistemas de medida, dispositivos de separación celular en función de la señal generada por las células en estudio. En la tabla I se muestran los principales antígenos de diferenciación leucocitaria identificados por el uso de anticuerpos monoclonales específicos, cuyo estudio en el LBA presenta interés clínico.

En la figura 1 se resume el procesamiento habitual del LBA para el análisis celular.

**Celularidad en el sujeto normal.** El número total de células obtenido en una persona sana no fumadora oscila entre  $10 \times 10^4$  y  $70 \times 10^4$  por ml. En fumadores sanos, la cifra puede ser hasta cuatro veces mayor.

En el recuento porcentual de células, un 80-90% son macrófagos, un 5-15% son linfocitos, menos de un 3% son polinucleares neutrófilos y menos de un 1%, eosinófilos y basófilos. En los niños, los linfocitos pueden

alcanzar el 60%. En los fumadores, puede ser mayor el porcentaje de macrófagos y/o polinucleares neutrófilos.

A pesar de la aceptación general de estas cifras, es conveniente que cada centro disponga de un grupo control propio de fumadores y no fumadores.

La mayoría de linfocitos que se obtienen con el LBA son linfocitos T (CD3), de éstos hay más cooperadores (CD4) que supresores (CD8). Se consideran normales los márgenes siguientes: CD3: 60-90%, CD4: 40-50%, CD8: 20-30%, cociente CD4/CD8 de 1,4-1,8, linfocitos B: 5-10% y linfocitos *killer*: 5-10%, con un pequeño número de células no etiquetadas. En los fumadores, el cociente CD4/CD8 puede ser menor, ocasionalmente inferior a 1. En los niños, el cociente CD4/CD8 también suele ser bajo: 0,4-1.

**Estudio de las sustancias químicas en solución.** Estos estudios, hasta el momento, se han mostrado poco útiles para la práctica clínica habitual.

Algunas sustancias se hallan en concentraciones tan bajas que sería necesaria la concentración del líquido recuperado, pero esto llevaría a una pérdida importante de algunas en especial de las de mayor peso molecular. Otro problema de la determinación de estas sustancias extracelulares es el desconocimiento del grado de dilución del fluido alveolar en el suero salino instilado. Los intentos de relacionar la sustancia investigada con un control (albúmina, urea, potasio, azul de metileno, isótopos radiactivos), no han aportado resultados definitivos de valor práctico. La exudación de albúmina en el fluido alveolar puede falsear el empleo de esta proteína como valor de referencia. Los compuestos de bajo peso molecular, como la urea o el potasio, difunden con rapi-

dez entre el alveolo, el intersticio y el capilar. El azul de metileno es captado, en proporción indeterminable, por las células epiteliales y puede ser causa de errores en algunas determinaciones analíticas. El empleo de isótopos tampoco ha dado resultados útiles. Otra fuente de discrepancias es el volumen de suero utilizado; se ha visto que la proporción de proteínas es mayor en los LBA realizados con poco volumen, 100 ml, que en los practicados con 250-300 ml. Estas dificultades explican las amplias variaciones en la determinación de los distintos compuestos estudiados, tanto en el sujeto sano como en los diferentes procesos patológicos.

Algunos resultados se expresan como unidades por ml de líquido recuperado. Otros en porcentajes, por ejemplo, cada tipo de inmunoglobulina en porcentaje del total de proteínas. Otras veces, se exponen los cocientes de diferentes sustancias. En todo caso, es aconsejable precisar el volumen de líquido instilado y el de líquido recuperado. Con distintas metodologías, se han estudiado proteínas, lípidos, el sistema del complemento, enzimas, marcadores tumorales, etc., pero los resultados, como se ha dicho, son demasiado variables para ser susceptibles de aplicación clínica.

*Identificación de microorganismos.* El LBA se ha empleado en el diagnóstico de todas las infecciones broncopulmonares. Es controvertido el riesgo de contaminación del líquido de LBA por las secreciones de vías aéreas superiores. Al permitir la obtención de un volumen importante de fluido alveolar es muy eficaz en el diagnóstico de infecciones por microorganismos oportunistas.

Para el diagnóstico de infecciones bacterianas, del líquido de LBA se realiza una tinción de Gram y un cultivo cuantitativo. En general, se valoran como significativos los aislamientos de 10.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/ml). La elección de este punto de corte, u otros, es discutible ante el desconocimiento de la dilución de la secreción respiratoria en el líquido recuperado y, si es el caso, la dependencia del punto de corte adecuado del tratamiento antibiótico. La existencia de más de un 1% de células escamosas epiteliales puede ser indicativo de la excesiva contaminación de la muestra por secreciones orofaríngeas. Por otra parte, el hallazgo de bacterias intracelulares es muy indicativo de infección pulmonar; el porcentaje significativo de células con bacterias intracelulares oscila entre el 2 y el 10% según distintas experiencias; actualmente, algunos autores consideran que porcentajes superiores al 2% son diagnósticos de infección pulmonar. Para lograr una mayor especificidad es conveniente hacer el LBA con el canal del fibroscopio limpio de secreciones (no haber aspirado previamente) y descartar el líquido correspondiente a la primera fracción de suero salino instilado (probable secreción bronquial). Para obtener una muestra con menor riesgo de contaminación, se han propuesto varios métodos de LBA-P (véase apartado anterior sobre técnica). La sospecha de infección por *Legionella* se puede confirmar por cultivo o inmunofluorescencia directa.

El diagnóstico de las infecciones por virus se basa en la detección citológica de cuerpos de inclusión, méto-

dos serológicos y cultivo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los anticuerpos monoclonales pueden ser útiles en un futuro próximo. La trascendencia clínica del citomegalovirus (CMV) en el LBA es a menudo difícil de valorar.

Para la identificación de hongos es útil la tinción con metenamina argéntica y el cultivo de Sabouraud. También se han usado anticuerpos monoclonales. En los hongos patógenos no obligados, a menudo es difícil diferenciar entre su carácter patógeno o de simple contaminante. Como en el caso de las bacterias, aquí también pueden ser útiles las técnicas de LBA-P.

Casi siempre es obligado hacer un examen directo de micobacterias, Ziehl-Nielsen o auramina, y un cultivo de Löwenstein-Jensen. Los métodos radiométricos permiten una detección más precoz y la PCR también demostrará, probablemente, su utilidad.

El LBA es muy eficaz en el diagnóstico de la infección por *Pneumocystis carinii*, microorganismo identificable con varias técnicas de tinción: Wright-Giemsa, azul de toluidina y Gomori-Grocott (metenamina argéntica). También se dispone de técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales.

*Detección de partículas minerales.* Los cuerpos ferruginosos se visualizan mediante microscopía óptica con las tinciones habituales de May-Grunwald-Giemsa y Papanicolaou. Sin embargo, para su cuantificación es preciso el filtrado en filtros *millipore* de 5-2 ml del fluido de LBA sin filtrado previo con gases.

Partículas de sílice en el interior de los macrófagos pueden detectarse con microscopía de luz polarizada, pero su determinación no es diagnóstica de silicosis.

Cuando los datos clínicos y radiológicos no son claros, pueden ser útiles las técnicas microanalíticas para la cuantificación de las partículas minerales; los métodos más utilizados son el análisis por energía dispersiva de radiografía (EDXA) y la espectroscopía de electrones activados por radiografía (ESCA).

La identificación de partículas minerales en el líquido de LBA es diagnóstico de exposición pero no de enfermedad. Aunque se ha observado una proporcionalidad entre el número de cuerpos y/o fibras de asbesto y la importancia de la enfermedad, no se han determinado puntos de corte para diferenciar con seguridad la exposición de la enfermedad.

*Citocinas.* Las citocinas (tabla II) desempeñan un papel esencial en la inflamación y en la regulación de la respuesta inmune. Su estudio en el LBA constituye uno de los campos abiertos de investigación más prometedores. Puede permitir profundizar en la patogenia de diversas neumatías, así como en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más selectivas y eficaces. Los métodos de detección de citocinas pueden sintetizarse en tres grupos: a) análisis biológicos; b) inmunoanálisis (RIA, ELISA), y c) técnicas de biología molecular. En la práctica, pueden aplicarse diferentes técnicas para detectar en las muestras de LBA la presencia de ARN específicos para cada citocina, como Northern blot, hibridación in situ y transcriptasa inversa de PCR (RT-PCR).

TABLA II  
Clasificación de las citocinas\*

Citocinas inflamatorias	Citocinas hemopoyéticas	Citocinas que modulan y regulan la activación y efectos linfocitarios	Factores de crecimiento
Interleucina 1 (IL-1) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) Interleucina 6 (IL-6) Interleucina 8 (IL-8) y otras intercrinas Interleucina 12 (IL-12)	Interleucina 3 (IL-3) Interleucina 7 (IL-7) Interleucina 9 (IL-9) Interleucina 11 (IL-11) Factores estimuladores de colonias (CSF) Factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF) Factor estimulador de colonias macrofágicas (M-CSF) Factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) Eritropoyetina (EPO) Factor de crecimiento hemolinfopoyético-1 ( <i>stem cell factor</i> ) (SCM)	Citocinas producidas por linfocitos T colaboradores tipo 1 (TH-1) Interleucina 2 (IL-2) Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) Linfotóxina o factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ) Interleucina 13 (IL-13) Citocinas producidas por linfocitos T colaboradores tipo 2 (TH-2) Interleucina 4 (IL-4) Interleucina 5 (IL-5) Interleucina 10 (IL-10) Interleucina 13 (IL-13)	Factor de crecimiento epitelial (EGF) Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) Factor transformador del crecimiento (TGF) Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) Factor de crecimiento endotelial (ECGF) Factor de crecimiento <i>insulin-like</i> (IGF)

\*La clasificación se basa en el efecto biológico predominante de cada mediador.

TABLA III  
Subpoblaciones linfocitarias en la valoración del lavado broncoalveolar con linfocitosis

CD4/CD8 aumentado	CD4/CD8 disminuido
Sarcoidosis	Alveolitis alérgica extrínseca
Beriliosis	Neumonitis por fármacos
Asbestosis	BOOP
Artritis reumatoide	Silicosis
Otras granulomatosis	Linfangitis carcinomatosa
	Infección por VIH

BOOP: bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa.

### Indicaciones y resultados del lavado broncoalveolar

#### Enfermedades intersticiales difusas no infecciosas

En estas enfermedades, el LBA pretende valorar, aunque sea indirectamente, el tipo de células existentes en el espacio alveolointersticial. En ocasiones, este estudio puede tener valor diagnóstico, pero más a menudo sólo ofrece una orientación diagnóstica. Diversos estudios han confirmado que la celularidad hallada en el LBA es una traducción de la existente en el tejido pulmonar. Parece claro que la alveolitis, acumulación anormal de células en el espacio alveolointersticial, modula la evolución y el tipo de enfermedad. Clásicamente, se diferencian diferentes tipos de alveolitis según el tipo de células, cuyo porcentaje esté alterado de forma predominante. Estas distintas alveolitis se corresponden con diferentes neumopatías; así, la alveolitis neutrofilica suele encontrarse en las fibrosis, la linfocítica en las granulomatosis y la eosinofílica en las eosinofilias pulmonares. En la tabla III se resumen los diagnósticos más probables según el cociente CD4/CD8 esté aumentado o disminuido.

En algunas neumopatías, el LBA tiene valor diagnóstico.

### Eosinofilias pulmonares

En este grupo de enfermedades, el LBA muestra una alveolitis eosinofílica. Los valores más altos de eosinofilia se encuentra en las neumonías eosinofílicas tanto agudas como crónicas, en las que puede llegar al 90%. También puede aumentar el número total y el porcentaje de linfocitos o polimorfonucleares, pero siempre es menor que el de eosinófilos. En la neumonía eosinofílica crónica, junto con una clínica y una radiología compatibles, esta eosinofilia en el LBA es suficiente para el diagnóstico.

El estudio del tipo de eosinófilos mediante gradientes de metrizamida muestra que los eosinófilos de la neumonía eosinofílica crónica son hipodensos en un porcentaje muy elevado (> 80%), hecho que no se encuentra en otras eosinofilias. Además, se han descrito distintos patrones de activación de los eosinófilos alveolares; así, en la neumonía eosinofílica crónica expresan HLA-DR.

### Histiocitosis X

La fórmula celular del LBA es inespecífica. Puede caracterizarse tanto como neutrofilia y/o eosinofilia moderadas como una, también moderada, linfocitosis con disminución del cociente CD4/CD8. El hallazgo de células de Langerhans es diagnóstico, pero requiere la microscopía electrónica. Varios estudios han demostrado que un porcentaje de células CD1+ (anticuerpo específico para las células de Langerhans) superior al 5% es característico de la enfermedad. En fumadores sanos y en otras neumopatías intersticiales también pueden encontrarse células CD1+, pero en porcentajes inferiores, que no suelen sobrepasar el 1%. Sin embargo, la ausencia de células CD1+ no descarta el diagnóstico, pues sólo están presentes en el 50-70% de los casos, hecho explicable por la distribución parcheada de la enfermedad.

Para detectar las células de Langerhans también se ha utilizado el anticuerpo S-100, pero su eficacia diagnóstica es inferior.

### Proteinosis alveolar

En esta enfermedad, el LBA también tiene valor diagnóstico. Son datos característicos el aspecto macroscópico lechoso del líquido recuperado y la presencia de material extracelular lipoproteínico que es PAS positivo y azul alcian negativo. La microscopia electrónica muestra los característicos cuerpos lamelares en el material extracelular.

Para diferenciar las formas primarias de las secundarias, se ha propuesto el análisis del material lipoproteínico con anticuerpos específicos ante las apoproteínas del surfactante.

### Hemorragia alveolar

El aspecto macroscópico del líquido ya puede ser indicativo, por su color rojizo que aumenta en las alveólas sucesivas. Los hemosideróforos se identifican con la tinción de Perls; aunque es discutido, se acepta que, como mínimo, para que sea significativo, debe haber más de un 15% de hemosideróforos. En todo caso, debe tenerse en cuenta que la ausencia de hemosideróforos no excluye la posibilidad de hemorragia alveolar reciente (menos de 48 h) o remota (más de 12 días).

Se ha descrito un índice de hemosiderina, basado en la intensidad de tinción de la célula con azul de Prusia, que sería útil además para valorar la intensidad de la hemorragia; un valor superior a 50 sería diagnóstico de hemorragia, superior a 100 sería indicativo de hemorragia grave.

En otras neumopatías intersticiales no infecciosas el LBA tiene un valor orientativo.

### Sarcoidosis

En esta enfermedad suele encontrarse una alveolitis linfocitaria, con incremento del número y porcentaje de linfocitos (linfocitos T) y un cociente CD4/CD8 aumentado. Estos cambios del LBA no son diagnósticos, pero se acepta que una linfocitosis con un cociente CD4/CD8 superior a 3,5 es muy indicativo de sarcoidosis; para algunos autores, si coinciden con una clínica y una radiología compatibles, permitirían obviar la biopsia pulmonar.

El marcaje de macróforos que expresan el fenotipo RFD1/RFD2 es útil, ya que más de un 25% de células positivas haría el diagnóstico muy probable.

Si la enfermedad progresa hacia la fibrosis, puede haber un aumento del porcentaje de neutrófilos y un descenso del cociente CD4/CD8. Se ha indicado que un aumento de los mastocitos sería un signo de mal pronóstico, con tendencia a la evolución hacia la fibrosis.

En esta enfermedad se han descrito cambios en los componentes solubles del LBA; concretamente, aumento de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA), de

la fibronectina, del factor activador del plasminógeno, del ácido hialurónico, de las interleucinas 1 y 2, del péptido del procolágeno tipo III y del interferón gamma. Sin embargo, estas determinaciones no permiten establecer el diagnóstico de sarcoidosis y, como ya se ha comentado, el desconocimiento de la dilución del fluido alveolar dificulta la cuantificación de estas sustancias. Parece que la ECA y el péptido del procolágeno tipo III podrían tener cierto valor en la valoración de la actividad y el pronóstico de la enfermedad.

En resumen, por el momento, el LBA no es suficiente para formular el diagnóstico con certeza de la enfermedad, pero, ante un contexto clínico compatible, el conjunto de algunos cambios (linfocitosis, CD4/CD8 superior a 3,5, más de un 25% de macróforos RFD1+/RFD2+) sugieren que el diagnóstico es muy plausible.

En cambio, no se ha demostrado que el LBA sea útil en el pronóstico o en la indicación terapéutica.

### Fibrosis pulmonar idiopática

El análisis celular del LBA se caracteriza por un incremento del porcentaje de neutrófilos, que puede acompañarse de eosinofilia. En algunos casos también aumenta el porcentaje de linfocitos y, raramente, el número de mastocitos. En nuestra experiencia, el cociente CD4/CD8 es normal o bajo. Estos cambios celulares, como en la sarcoidosis, son orientativos pero no diagnósticos. Tampoco está definido con seguridad el papel del LBA en la valoración del pronóstico de la enfermedad, en la indicación terapéutica y en el control evolutivo. Algunos estudios sugieren que la eosinofilia estaría relacionada con un peor pronóstico y una disminución de la supervivencia. Un incremento de linfocitos se asociaría con una mejor respuesta a los corticoides. Por otra parte, otros estudios insinúan que una buena respuesta a los corticoides se acompañaría de un descenso de los neutrófilos, y una buena respuesta a la ciclofosfamida de una disminución de la eosinofilia.

Entre los componentes no celulares, se ha observado una elevación de la histamina y del procolágeno tipo III, sin que se conozca su significado clínico; según algunos trabajos, su aumento, al igual que los incrementos de ácido hialurónico y de mieloperoxidasa, se acompañarían de un peor pronóstico. Recientemente, algunos estudios parecen demostrar que la IL-8 es un factor crucial para la acumulación de neutrófilos en el pulmón, pero se desconoce su papel en la valoración clínica de la enfermedad.

En resumen, en este momento se puede decir que el LBA aporta datos útiles al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Pero son datos que deben valorarse con prudencia y siempre en conjunción con el contexto clínico general del enfermo.

### Alveolitis alérgicas extrínsecas

En estas enfermedades, la característica principal del LBA es la marcada linfocitosis (a menudo superior al 60%), con disminución del cociente CD4/CD8. Suele asociarse un aumento del porcentaje de mastocitos y al-

gunos han observado la presencia de células plasmáticas (hasta un 2%). Sin embargo, esta fórmula celular varía según el tiempo transcurrido entre la exposición al antígeno y la realización del LBA. Así, en las 24 h siguientes a la exposición, se encuentra una neutrofilia que desaparece rápidamente en pocos días. Posteriormente, a partir del primer mes disminuye progresivamente el porcentaje de mastocitos y el cociente CD4/CD8 tiende a normalizarse. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que sujetos asintomáticos expuestos a antígenos causales (cuidadores de aves, granjeros) pueden presentar linfocitosis con inversión del cociente CD4/CD8. Es interesante destacar que el fenotipo de los linfocitos *natural killer* (CD56+, CD57+, CD16-) no se ha observado en otras enfermedades intersticiales.

El análisis de los componentes no celulares del LBA no se ha mostrado útil en la valoración de estas enfermedades.

### Colagenosis

La neumopatía asociada a estos procesos no difiere sustancialmente de la propia de la fibrosis pulmonar idiopática. En el LBA puede encontrarse una alveolitis, linfocítica o neutrofílica, con o sin (alveolitis latente) enfermedad pulmonar manifiesta. Aquí, igualmente, el aumento de neutrófilos o eosinófilos se asociaría con una mayor afectación pulmonar y una tendencia a la fibrosis. El tipo de alveolitis parece variar según la colagenosis y la existencia o no de enfermedad pulmonar clínicamente aparente. En la esclerodermia, dermatomiositis y enfermedad mixta del colágeno, suele encontrarse una neutrofilia, tanto en la alveolitis latente como clínica. Por el contrario, en la artritis reumatoide, lupus eritematoso y Sjögren primario, puede haber una alveolitis latente linfocítica, que se convierte en neutrofílica cuando hay enfermedad pulmonar clínicamente evidente. Todos estos hechos tienen valor conceptual pero son poco útiles, de momento, para el tratamiento del enfermo.

Sin embargo, en estos pacientes el LBA sí puede ser de utilidad para el estudio de la posible toxicidad por fármacos o el diagnóstico de complicaciones infecciosas. El síndrome de Sjögren puede asociarse a trastornos linfoproliferativos diagnosticables con el LBA.

### Neumopatías por fármacos

En estas enfermedades, el LBA acostumbra a mostrar un aumento del número total de células, con cualquier tipo de alveolitis: linfocítica, neutrofílica o eosinófila. Pero, en la mayoría de los casos (> 60%) la alveolitis es linfocítica y se acompaña de un aumento de las células CD8+, con la consiguiente disminución del cociente CD4/CD8. La supresión del fármaco causal se acompaña de una normalización de la linfocitosis, lo que puede tener valor diagnóstico. En la toxicidad pulmonar por metotrexato o nitrofurantoina, el cociente CD4/CD8 puede estar aumentado.

Una hemorragia alveolar, detectable por el LBA, se puede observar en las neumopatías por penicilamina y anfotericina B.

La acumulación de fosfolípidos en los macrófagos alveolares provoca la formación de cuerpos lamelares (bien visibles con microscopía electrónica) y un aspecto espumoso de la célula apreciable con microscopía óptica. Este hallazgo de macrófagos espumosos es inespecífico, pero su asociación con linfocitosis es indicativa de toxicidad por amiodarona.

Algunos fármacos, nitrofurantoina y citostáticos especialmente, pueden provocar formas secundarias de proteinosis alveolar.

Aquí, como en las colagenosis, el LBA es importante para eliminar otros posibles diagnósticos (infecciones, neoplasias) y analizar la patogenia de la enfermedad.

### Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa

En esta enfermedad, en general se encuentra un aumento de la celularidad del LBA, de carácter mixto. Es frecuente un predominio de linfocitos con disminución del cociente CD4/CD8. A diferencia de las eosinofilia pulmonares, el porcentaje de eosinófilos es siempre inferior al de linfocitos.

En algunos casos, pueden apreciarse macrófagos espumosos, mastocitos y células plasmáticas.

### Neoplasias

Teóricamente, el LBA, al explorar los espacios aéreos distales, podría ser útil en el diagnóstico de las neoplasias pulmonares periféricas. Sobre este problema se han realizado diversos trabajos, pero con metodologías y resultados tan dispares que no es posible sentar conclusiones de certeza. En algunas revisiones, la sensibilidad del LBA en el cáncer de pulmón oscila del 14 al 70%.

Como se ha comentado anteriormente, en esta indicación es conveniente no filtrar con gasas el líquido recuperado y aprovechar todo el líquido, incluido el aspirado después de la primera alcuota.

Según la experiencia disponible, el LBA sería especialmente útil en el carcinoma bronquioloalveolar, la linfangitis carcinomatosa y en la afectación pulmonar de las hemopatías malignas.

En las neoplasias periféricas, no accesibles a la visión endoscópica, es posible que la sensibilidad del LBA sea superior a la del broncoaspirado; estaría indicado cuando la pinza, la aguja o el cepillo no han alcanzado el tumor según la visión con fluoroscopia, o en ausencia de ésta.

En los tumores centrales, accesibles a la visión directa con el broncofibroscopio, el LBA no tiene ninguna aplicación diagnóstica.

Se han publicado estudios sobre el posible valor de los marcadores tumorales en el líquido de LBA, pero todavía no hay suficiente evidencia para su aplicación en la práctica clínica.

### Neumoconiosis

El LBA puede estudiar la agresión provocada en el pulmón por la inhalación de partículas minerales; por una parte, puede detectar la existencia de estas partícu-

las en el parénquima (criterio de exposición pero no de diagnóstico); por otra parte, puede valorar la posible alveolitis secundaria.

En la asbestosis, es más frecuente una alveolitis neutrofílica con incremento del porcentaje de eosinófilos. En algunos casos se ha descrito la presencia de linfocitosis con aumento del cociente CD4/CD8. También se ha descrito un incremento del ácido hialurónico.

Tanto en la silicosis como en la neumoconiosis de los mineros de carbón, se ha descrito un ligero aumento del número total de células, con predominio de neutrófilos y disminución del cociente CD4/CD8. En la silicosis, se ha estudiado la acción de los macrófagos en: *a)* liberación de factores quimiotácticos de los neutrófilos; *b)* generación de radicales oxidantes y enzimas, y *c)* secreción de productos estimulantes de la fibrosis, como la fibronectina y otros factores de crecimiento.

En los trabajadores con metales pesados se han descrito aumentos moderados de linfocitos, pero también de neutrófilos o eosinófilos. Se ha calificado de característica la presencia de mayor número de células gigantes.

En la beriliosis, se encuentra una alveolitis similar a la de la sarcoidosis activa: incremento de los linfocitos T y de las células CD4+. In vitro, se puede poner de manifiesto la respuesta proliferativa de los linfocitos CD4 del LBA a las sales de berilio; esta respuesta, más importante en las células del LBA que en las sanguíneas, tendría valor diagnóstico.

En resumen, en las neumoconiosis, el LBA es útil para la identificación de las partículas minerales y el consiguiente diagnóstico de exposición. Asimismo, permite estudiar el tipo y severidad de la alveolitis existente. Sin embargo, con la excepción de la beriliosis, no permite el diagnóstico de enfermedad.

### *Infecciones pulmonares*

En los últimos años, el LBA se ha usado ampliamente en el diagnóstico de las infecciones pulmonares, su sensibilidad y su especificidad varían según: *a)* enfermo inmunocompetente o no; *b)* microorganismo causal patógeno obligado o no; *c)* técnica empleada, y *d)* antibioterapia previa o no.

En la *tuberculosis pulmonar M. tuberculosis* acostumbra pasar a la secreción bronquial y es un patógeno obligado, por lo que su identificación endoscópica no suele plantear muchas dificultades. Es discutible si el LBA reglado ofrece mayor sensibilidad que el simple broncoaspirado después de haber instilado varios bolos de 10 ml de suero salino en el territorio problema.

En la *neumonía bacteriana* el problema es más complejo, al ser trascendente la contaminación o no de la muestra por la secreción de vías altas. Los múltiples trabajos sobre este problema obtienen resultados a menudo contradictorios; en general, todos los estudios son difíciles de valorar debido a la inexistencia de un *gold standard* plenamente satisfactorio. El problema se agrava en el enfermo que recibe antibióticos o está en ventilación mecánica. Según algunos, el aislamiento de una bacteria en espacios aéreos distales, en el enfermo ventilado, tie-

ne tantas probabilidades de representar una verdadera infección como una simple colonización. De todas formas hay una serie de puntos que ayudan a valorar la fiabilidad de la muestra: *a)* premedicación eficaz con atropina; *b)* colocación del enfermo en decúbito supino; *c)* introducción del broncofibroscopio sin aspirar hasta el territorio problema; *d)* eliminación de la fracción correspondiente a la primera alícuota instilada; *e)* utilización de un método de LBA-P (véase antes); *f)* un porcentaje de células epiteliales superiores al 1% traduciría una contaminación excesiva; *g)* realización de cultivos cuantitativos, pero sabiendo (véase antes) que deben valorarse con cautela al desconocerse el factor de dilución y, en su caso, el efecto de los antibióticos, y *h)* determinación de bacterias intracelulares (véase antes).

En los *enfermos inmunodeprimidos* se producen infecciones, a veces múltiples, por cualquier microorganismo: patógeno obligado o no, que tiende o no a acantonarse en los alveolos. Por ello, es aconsejable utilizar una técnica (o combinación de técnicas) que permita identificar los patógenos no obligados (bacterias, hongos y virus) y los patógenos que tienden a permanecer en los espacios aéreos distales (parásitos, virus y hongos). Teóricamente, hay dos opciones válidas: *a)* LBA habitual (para estudio de oportunistas) con cepillado protegido (para estudio de bacterias), y *b)* LBA-P con un método que utilice un mínimo de 60 ml de suero salino. Del líquido recuperado con el LBA deben hacerse las técnicas microbiológicas y citológicas necesarias para la identificación de bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (véase antes).

El rendimiento del LBA en estos enfermos es muy alto. Se puede plantear el problema de si la práctica del LBA se debe completar con la biopsia pulmonar transbronquial (BTB). Diferentes trabajos obtienen resultados opuestos; para unos el LBA tendría mayor sensibilidad y la BTB sólo aumentaría la iatrogenia; para otros la BTB sería necesaria para obtener una sensibilidad satisfactoria. En el enfermo VIH+ con profilaxis con pentamida inhalada, se había sugerido que sería necesario hacer una BTB; sin embargo, experiencias posteriores sugieren que si el LBA se practica en el territorio de máxima afectación radiológica, a menudo los lóbulos superiores, su rendimiento es máximo. Pero, por otra parte, es indudable que en las infecciones por virus u hongos, una muestra tisular es más fiable; ante la sospecha de estas infecciones, si no está contraindicada, puede ser aconsejable la práctica simultánea de una BTB. Los aislamientos, en el LBA, de CMV y hongos (*Candida* y *Aspergillus* especialmente) son de interpretación delicada y deben valorarse conjuntamente con los demás datos clínicos.

### *Otras enfermedades*

*Enfermedad de Wegener.* En la forma activa de esta granulomatosis se observa en el LBA un aumento del porcentaje de neutrófilos y la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) de clase IgG, con el mismo patrón de tinción neutrofílica que en el suero.

*Neumonía lipoidea y embolismo graso.* El líquido del LBA puede mostrar un aspecto graso o haber vacuolas de gran tamaño en los macrófagos. La tinción de sudán negro o de sudán rojo es positiva.

En el problema de la embolia pulmonar grasa, el hallazgo de macrófagos con gránulos de grasa es de limitado valor clínico, ya que también se encuentran en politraumatizados sin manifestaciones clínicas de embolia grasa.

*Trasplante pulmonar.* En el trasplante de pulmón, el LBA es útil, como en otros pacientes inmunodeprimidos, para el diagnóstico de las infecciones pulmonares.

En el diagnóstico del rechazo del órgano implantado, el valor del LBA no está definido. El análisis celular se caracteriza por linfocitosis e inversión del cociente CD4/CD8, pero estos mismos cambios pueden ser ocasionados por infecciones pulmonares. Actualmente, se investiga la utilidad de los marcadores de activación linfocitaria en el diagnóstico del rechazo.

*Asma.* El LBA se ha practicado en enfermos con asma leve o moderada, con la necesaria medicación broncodilatadora previa. Se han explorado los espacios aéreos distales y también tramos bronquiales con el empleo de catéteres o fibroscopios provistos de doble balón. Se han estudiado los componentes celulares y diferentes componentes bioquímicos (histamina, proteínas, prostaglandinas, triptasa, etc.) en el enfermo estable y después de la acción de alérgenos u otros agentes desencadenantes de la reacción asmática. Algunos resultados son interesantes para comprender mejor la patogenia del asma, pero, en general, son poco específicos. En este momento, el LBA no está indicado en el diagnóstico del asma ni en su estadificación o monitorización. Como método de investigación, es indudable que el LBA tiene un potencial importante, pero la justificación de su práctica en el enfermo asmático no es fácil.

*Bronquitis crónica, enfisema.* Aquí pueden hacerse consideraciones parecidas a las expuestas en el asma. En los trabajos sobre LBA realizados en estos enfermos también se ha intentado valorar por separado la fracción presumiblemente bronquial (correspondiente a la primera instilación de suero) de la presumiblemente alveolar (últimas instilaciones de suero). En ambas suele encontrarse una neutrofilia. En la fracción "bronquial" se han descrito aumentos de lactoferrina y lisozima, en la fracción "alveolar" incrementos de proteasas y deficiencias de alfa-1-antitripsina. Como en el asma, en este momento, el LBA no está indicado en el manejo clínico de estos enfermos y su justificación como método de investigación tampoco es fácil.

#### *Aplicaciones terapéuticas*

El LBA se ha propuesto para la extracción de cualquier sustancia que ocupe los espacios alveolares.

La proteinosis alveolar fue, y todavía es, la indicación más clara de LBA terapéutico. Desde los estudios de Ramírez en 1963, se ha practicado el lavado de todo

un pulmón, con grandes volúmenes de líquido y con ayuda del broncoscopio rígido o de una intubación bronquial selectiva. Es posible que la práctica de LBA segmentarios sucesivos con el fibrobroncoscopio sea una metódica más fácil y de eficacia similar. La indicación debe valorarse según las posibilidades técnicas y la sintomatología.

La realización de LBA terapéutico se ha propuesto en otros procesos: microlitiasis alveolar, silicosis aguda, asma, fibrosis quística, inhalación de sustancias radiactivas, lipoidosis exógena; pero en todos, la relación riesgo-beneficio es muy incierta.

#### **Complicaciones**

El LBA es una técnica bien tolerada con escasa morbilidad, comparable a la de cualquier broncofibroscopia. Los efectos indeseables son, en general, explicables por defectos técnicos, indicación discutible o incorrecta preparación del enfermo.

La incidencia de fiebre unas horas después del LBA se ha cifrado entre el 3 y el 30%. Parece depender del volumen de líquido instilado, sería infrecuente si no se sobrepasan los 250 ml. No parece tener una causa infecciosa y suele remitir con antipiréticos.

Se ha descrito la aparición de densidades alveolares en el territorio del LBA, que desaparecen espontáneamente; su presencia parece correlacionarse con el volumen de líquido retenido.

Es frecuente que el LBA produzca una afectación de la función respiratoria, disminución de la capacidad vital, de los flujos espiratorios y de la PaO<sub>2</sub>. Estos cambios obligan al adecuado estudio previo de la función respiratoria y, en caso necesario, a la administración de broncodilatadores y oxígeno. Parece que la práctica del LBA en el lóbulo medio o la llingula afectaría menos la PaO<sub>2</sub>.

Otras complicaciones: sangrado, neumotórax, enfisema mediastínico, son excepcionales. En conjunto, el riesgo de complicaciones es proporcional al volumen instilado y número de territorios lavados e inversamente proporcional al volumen de líquido recuperado.

#### **Factores de riesgo y contraindicaciones**

Debido a su buena tolerancia, el LBA puede practicarse en casi todos los pacientes, con muy pocas excepciones. Sus contraindicaciones son, más o menos, las de cualquier broncofibroscopia. Sin embargo, deben valorarse algunos hechos.

Es necesaria una buena colaboración del enfermo para poder encajar bien el broncofibroscopio y lograr una buena recuperación del líquido instilado; la tos incoercible puede impedir la realización correcta de la técnica. En el enfermo con ventilación mecánica, hay que valorar la relación entre el calibre de la vía aérea artificial y el del fibroscopio, mantener una sedación correcta y adecuar los parámetros del respirador.

Se han descrito unos requisitos mínimos para practicar un LBA: FEV<sub>1</sub> superior al 50% del valor teórico o no inferior a 1.000 ml (en caso contrario, además del

riesgo, es previsible una menor recuperación de líquido), SaO<sub>2</sub> superior al 90%, ausencia de agudización asmática reciente, facilidades de reanimación cardiopulmonar y de cuidados intensivos. Asimismo, se han definido unos factores de riesgo: densidades radiológicas que afecten más del 50% de los campos pulmonares, PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mmHg, hiperreactividad bronquial, tiempo de protrombina inferior al 50%, menos de 20.000 plaquetas por ml. También se pueden citar la insuficiencia cardíaca, una arritmia o una cardiopatía química no controladas.

Estos requisitos y factores de riesgo deben valorarse en el contexto del enfermo. Muchos pueden minimizarse con las terapéuticas pertinentes (oxígeno, broncodilatadores, transfusión de plaquetas, ventilación mecánica, etc.), una correcta monitorización, la restricción del volumen de lavado al mínimo necesario y la disponibilidad de una fácil hospitalización y reanimación. Por otra parte, ante determinadas indicaciones (necesidad de diagnóstico microbiológico en un trasplante de médula ósea, por ejemplo) se puede ser más permisivo.

En resumen, reconociendo que el LBA es una técnica con escasa morbilidad, se debe ser exigente en la necesidad de: estudio clínico previo correcto, una valoración lógica de la relación riesgo-beneficio y la capacidad para el tratamiento de las posibles complicaciones.

## APÉNDICE

La velocidad de centrifugación puede expresarse en g o en rpm; la conversión entre los dos valores se hace con la siguiente fórmula:

$$g = 1,118 \times 10^{-5} \times r \times N^2$$

en la que r representa el radio de la centrífuga (cm) y N el número de revoluciones por minuto.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

### Revisiones

- American Thoracic Society. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 481-486.
- Castella J, Puzo C. Lavado broncoalveolar. Aportaciones a la clínica. En: Benlloch E, editor. Libro del año. Neumología. Madrid: Saned, 1992; 115-138.
- European Society of Pneumology Task Group on BAL. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 1989; 2: 561-585.
- European Society of Pneumology Task Group on BAL. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 1990; 3: 937-974.
- Helmerts RA, Pisani RJ. Bronchoalveolar lavage. En: Prakash UBS, editor. *Bronchoscopy*. Nueva York: Raven Press Ltd., 1994; 155-182.
- Helmerts RA, Hunninghake GW. Bronchoalveolar lavage. En: Wang KP, Metha AC, editores. *Flexible bronchoscopy*. Cambridge: Blackwell Science 1995; 160-194.
- Kleeh H, Hutter C, Costabel U. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir Rev* 1992; 2: 8.
- Normativa sobre la práctica del lavado broncoalveolar. Recomendaciones SEPAR n.º 8. Barcelona: Doyma Ed., 1989.
- Pérez Arellano JL, Ancochea Bermúdez J. El lavado broncoalveolar en la enfermedad pulmonar alveolointersticial difusa no infecciosa. En: Actualizaciones SEPAR. Vol. 1. Barcelona: Prous Ed., 1995; 187-236.

- Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. En: Feinsilver SH, Fein AM, editores. *Textbook of bronchoscopy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 49-57.
- The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (Supl 5): S169-S202.
- Wallaert B, De Vuyst P, Israël-Biet D. Le lavage bronchoalvéolaire: des aspects techniques aux règles d'interprétation. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 39-56.
- Workshop on Bronchoalveolar lavage. New insights in research and clinical applications. *Eur Respir J* 1990; 3: 354-378.

### Aspectos puntuales

- Ancochea J, González A, Sánchez MJ, Aspa J, López-Botet M. Expression of lymphocyte activation surface antigens in bronchoalveolar lavage and peripheral blood cells from young healthy subjects. *Chest* 1993; 104: 32-37.
- Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994; 97: 515-522.
- Bellmunt J, De Gracia J, Morales S, Orriols R, Tallada S. Cytologic diagnosis in bronchoalveolar lavage specimens. *Chest* 1990; 98: 513-514.
- Cailes JB, O'Connor C, Pantelidis P. Neutrophil activation in fibrosing alveolitis: a comparison of lone cryptogenic fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 992-999.
- Caminero Luna JA, Rodríguez de Castro F. Lavado broncoalveolar y tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 251-257.
- Castella J, Puzo C, Mota S. Algunos avances en broncoscopia. En: Actualizaciones SEPAR. Vol. 2. Barcelona: Prous Science, 1996; 241-262.
- Chan Ch C, Abi-Saleh WJ, Arroliga AC, Stillwell PC, Kirby TJ, Gordon SM et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of flexible bronchoscopy in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 196-205.
- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231-240.
- Colt HI. How I do it. Bronchoalveolar lavage. *J Bronchol* 1995; 2: 154-156.
- Cook DJ, Brun-Buisson CG, Guyatt GH, Sibbald WJ. Evaluation of new diagnostic technologies: bronchoalveolar lavage and the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 1994; 22: 1.314-1.322.
- Coudert B, Bailly F, Lombard JN, Andre F, Camus PH. Amiodarone pneumonitis. *Chest* 1992; 102: 1.005-1.012.
- De Blasio F, Rotondetto S, Sarno N, Pezza A. Arterial oxygen desaturation as a consequence of different bronchoalveolar lavage techniques. *J Bronchol* 1995; 2: 107-112.
- De Diego A, Compte L, Sanchis J, Enquidanos MJ, Marco V. Usefulness of carcinoembryonic antigen determination in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1991; 100: 1.060-1.063.
- De Gracia J, Curull J, Vidal R et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest* 1988; 93: 329-332.
- De la Cruz Ríos J, Pacheco Galván A, Sanz I, López Manglano C, Sueiro Bendito A. Lavado broncoalveolar. Estudio de la celularidad y proteínas de grupos de población normal. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 842-848.
- De la Cruz Ríos J, Oteo Ochoa L, Burgaleta C, Campos A, Sueiro Bendito A. Toxic oil syndrome. Gallium-67 scanning and bronchoalveolar lavage studies in patients with abnormal lung function. *Chest* 1985; 88: 398-402.
- Drent M, Van Velzen-Blad H, Diamant M, Hoogsteden HC, Van den Bosch JMM. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile. *Chest* 1993; 104: 795-800.
- Drent M, Van Velzen-Blad H, Diamant M, Wagenaar SJS, Hoogsteden HC, Van den Bosch JMM. Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure. *Eur Respir J* 1993; 6: 1.276-1.281.
- Garrard CS, A'Court C. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108 (Supl): 17-25.
- Meduri GU, Johanson SG, International Consensus Conference. Clinical investigation of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1992; 102 (supl 1): 551S-588S.

- 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: 601-607.
- Khan FW, Jones JM, England DM. Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 155-160.
- Martín Juan J, Valenzuela Mateos F, Soto Campos G, Segado Soriano A, Rodríguez Panadero F, Castillo Gómez J. Estudio de calidad y selección de muestras de lavado broncoalveolar (LBA) en neumo-patías difusas. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 332-340.
- Meduri GU, Beals DH, Maijub AG, Baselsky V. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 855-864.
- Mukae H, Kadota J, Kohno S, Matsukura S, Hara K. Increase of activated T-cells in BAL fluid of Japanese patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1995; 108: 123-128.
- Pyrozynski M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. *Chest* 1992; 102: 372-374.
- Poletti V, Cazzato S, Minimie N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2.513-2.516.
- Riedler J, Grigg J, Stone Ch, Tauro G, Robertson CF. Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 163-168.
- Roger N, Xaubet A, Agusti C, Zabala E, Ballester E, Torres A et al. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of fat embolism syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.275-1.280.
- Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolas MH, De la Sale EM, Cristin S, Grosset J et al. A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Anesthesiology* 1989; 71: 679-685.
- Thomas M, Von Eiff M, Brandt B, Heinecke A, Van de Loo J. Immunophenotyping of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1995; 108: 464-469.
- Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, González J, Puig de la Bellacasa J, Hernández C et al. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 378-384.
- Verstraeten A, Demedts M, Verwilghen J et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 560-567.
- Winterbauer RH, Wu R, Springmeyer SG. Fractional analysis of the 120 ml bronchoalveolar lavage. *Chest* 1993; 104: 344-351.
- Xaubet A, Rodríguez-Roisin R, Bombí JA, Maria A, Roca J, Agustí-Vidal A. Correlation of bronchoalveolar lavage and clinical and functional findings in asbestosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 848-854.
- Xaubet A, Torres A, Marco F, Puig de la Bellacasa J, Faus R, Agustí Vidal A. Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. Diagnostic value of telescoping plugged catheter and bronchoalveolar lavage. *Chest* 1989; 95: 130-135.