



Lavado broncoalveolar y tuberculosis

J.A. Caminero Luna y F. Rodríguez de Castro

Sección de Neumología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

La tuberculosis (TB), a pesar de ser una enfermedad tan antigua como la propia historia de la humanidad y de la que se conoce su agente patógeno desde hace más de 100 años, continúa presentando en la actualidad importantes problemas diagnósticos y lagunas en el conocimiento perfecto de su inmunología y patogenia. Aunque en los últimos 50 años ha dado la impresión de que la investigación en TB ha progresado de forma importante, debido fundamentalmente a los logros terapéuticos conseguidos que han llevado a considerarla una enfermedad curable, esta creencia está muy lejos de la realidad. No en vano hay que reseñar que las principales armas utilizadas para su diagnóstico continúan siendo la baciloscopia directa y el cultivo de la muestra, métodos que, aunque perfeccionados, ya se utilizaban a principios de siglo. Además, las lagunas que existen en la comprensión exacta de su patogenia son más importantes de lo que realmente se conoce y, aun hoy, es difícil explicar por qué, a igualdad de inmunocompetencia, unos infectados enferman y otros no.

En los últimos 20 años han sido múltiples las técnicas que se han utilizado para tratar de incrementar la rentabilidad diagnóstica en la TB, técnicas que han ido encaminadas, bien a la consecución de un método más sensible y específico que la baciloscopia¹⁻⁸, o bien la obtención de mejores muestras para procesar en el laboratorio⁹⁻¹⁴. De entre las primeras se pueden destacar por su importancia la microscopia de fluorescencia y los estudios radiométricos^{1,2}, serológicos^{3,4}, cromatográficos^{5,6} y de ampliación genética^{7,8}. Por su parte, dentro del segundo grupo, lo más reseñable ha sido la generalización paulatina que se ha ido adoptando de la utilización del fibrobroncoscopio (FB) para la obtención de distintas muestras en los pacientes con sospecha de TB pulmonar y que no expectoran o cuya baciloscopia directa de esputo es negativa⁹⁻¹⁴.

Aunque la generalización del uso del lavado broncoalveolar (LBA) en otras enfermedades ha corrido paralela a la utilización del FB¹⁵, en TB no se ha analizado su rentabilidad hasta los últimos 5 años^{13,14,16-18} y todavía hoy cuesta incorporarlo como técnica de rutina en los pacientes que requieren la realización de FB^{14,15,19}. Cuando se ha comenzado a realizar trabajos sobre la utilidad del LBA en TB, se ha podido demostrar que, mediante el estudio citológico del mismo (algo que se realiza en el resto de enfermedades desde hace 20 años)¹⁵, también es posible aventurar hipótesis sobre lo que puede ocurrir en esa parte de la patogenia de la enfermedad que se desconoce^{17,18,20-22}. Luego, el estudio del LBA en la TB no sólo puede contribuir a incrementar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas convencionales de laboratorio^{13,14,23,24}, sino que también puede ayudar a conocer mejor la inmunología y patogenia de esta enfermedad.

Por último, también hay que reseñar que durante los 3 últimos años han sido múltiples los trabajos de investigación realizados sobre el LBA de pacientes tuberculosos. Éstos incluyen fundamentalmente la detección de antígenos micobacterianos y de anticuerpos frente a estos antígenos^{25,26}, la utilización de la cromatografía de gases y la espectrofotometría de masas en este fluido²⁷, las determinaciones enzimáticas y su posible relación con la mayor o menor destrucción pulmonar²⁸, los estudios sobre este fluido que hacen sospechar un origen común de la TB y la sarcoidosis^{29,30} y otros múltiples trabajos que revisaremos posteriormente³¹⁻³⁵.

En la presente revisión se trata de actualizar los conocimientos de los que se dispone sobre el estudio del LBA en pacientes afectados de TB y se intenta razonar la conveniencia o no de su realización sistemática en estos enfermos, sobre todo en aquellos que no expectoran o en los que la baciloscopia directa de su esputo es negativa.

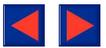
Análisis de las poblaciones celulares del LBA y su aportación a la inmunología de la tuberculosis

La llegada del *Mycobacterium tuberculosis* al alveolo pulmonar suscita una reacción de fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares. Éstos tienen capa-

Correspondencia: Dr. J.A. Caminero Luna.
Sección de Neumología. Hospital Nuestra Señora del Pino.
Ángel Guimerá, 93. 35005 Las Palmas de Gran Canaria.

Recibido: 21-6-93; aceptado para su publicación: 3-2-94.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 251-257



cidad para procesar los antígenos de las micobacterias que transportan y mostrarlos al sistema inmunitario, dando lugar a una proliferación clonal de linfocitos T que se diferencian en tres grandes grupos: linfocito T helper (CD4), linfocito T citotóxico o supresor (CD8) y linfocito T de memoria^{36,37}. El principal papel de los linfocitos T helper es el de producir linfocinas, cuya función primordial es la de transformar las células monocitarias sanguíneas en macrófagos activados. Por su parte, los linfocitos T supresores tienen un papel importante en la lisis directa de los macrófagos no activados y cargados de micobacterias, acción que liberaría *M. tuberculosis* intramacrofágicas que serían luego fagocitadas por macrófagos activados, mucho más efectivos para su destrucción^{36,37}.

Se ha especulado que algunas formas graves de la enfermedad tuberculosa podrían estar mediadas por una gran actividad supresora con una débil respuesta de los linfocitos helper, lo que determinaría una gran liberación de MT con escasa respuesta de celularidad específica^{38,39}.

La mayoría de los estudios enfocados a conocer el número y actividad de los linfocitos CD4 y CD8 en la TB humana han sido realizados en sangre y líquido pleural³⁸⁻⁴². En la sangre de pacientes con enfermedad avanzada o diseminada se ha podido demostrar una disminución de los linfocitos CD4 y un incremento relativo de los CD8^{38,39,43}. Por su parte, la gran mayoría de los autores han podido encontrar que en líquido pleural los CD4 se hallan marcadamente incrementados con respecto a su número en sangre, siendo el cociente CD4:CD8 muy superior al encontrado en esta última muestra y en los pacientes control^{17,43-45}. Sin embargo, el comportamiento de estas poblaciones linfocitarias en el pulmón ha sido escasamente analizado^{14,17,18,46-48}, ya que sólo se podría realizar mediante el estudio de muestras de biopsia de la zona afectada o mediante el análisis del LBA.

Aunque son escasos los estudios en los que se han analizado las poblaciones celulares en el LBA de pacientes tuberculosos, de ellos se pueden extraer una serie de conclusiones. Parece que en este fluido existe un incremento del número total de linfocitos, tanto en la forma de afección local como en la miliar^{14,17,18,46-48}. Sin embargo, este dato no es unánime y en algunas series sólo se ha encontrado en el 55-60% de los enfermos¹⁷, lo que sugiere una variación individual en la respuesta inflamatoria a la infección por *M. tuberculosis*^{17,18}. También se ha encontrado en algunos trabajos un incremento del porcentaje de neutrófilos^{14,18,47} y una disminución del número y porcentaje de macrófagos alveolares (en contraste con el incremento del número de monocitos en sangre periférica)¹⁸. Esto podría estar también en relación con la diferente respuesta inflamatoria, como si pudiese producirse un incremento de los neutrófilos (no se ha objetivado cuando el LBA se realiza en zonas del pulmón no afectadas por las lesiones tuberculosas) en la fase aguda de la enfermedad, hecho al que contribuirían los macrófagos, para pasar posteriormente a un aumento de los linfocitos en la fase subaguda o

crónica^{14,17,18}. Por último, en una reciente publicación también se han referido 3 casos con un predominio claro de eosinófilos, desapareciendo en dos de ellos al finalizar de forma exitosa el tratamiento²¹.

Respecto a la intensidad de la respuesta linfocitaria a nivel pulmonar, Ainslie et al¹⁷ no la han encontrado relacionada con la mayor o menor extensión de las lesiones en la radiografía de tórax, ni con la duración de los síntomas ni con el grado de desnutrición del enfermo, así como tampoco se han hallado diferencias en los pacientes afectados de TB que a la vez están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁴. Sin embargo, Dhand et al⁴⁷ encontraron un relativo incremento del número total de linfocitos y del número total de células del LBA en pacientes con TB desnutridos, aunque hay que destacar que en enfermos con malnutrición no tuberculosos se ha descrito un incremento de los linfocitos CD8, con una disminución clara del cociente CD4:CD8⁴⁹. Este hecho también se ha encontrado en pacientes de edad avanzada⁵⁰, aunque, en ambos casos, se ha acompañado de una reducción en el número total de linfocitos^{49,50}. En LBA realizado a animales de experimentación que se encontraban en marcada desnutrición se pudo objetivar, además de un cambio en la composición de los fosfolípidos, una disminución del número total de células, así como de las poblaciones de linfocitos, neutrófilos y macrófagos^{51,52}. Todos estos hallazgos sugieren que la desnutrición puede desempeñar un papel importante en las posibles reactivaciones de personas infectadas por *M. tuberculosis*.

Por su parte, la relación CD4:CD8 en el LBA de pacientes con TB ha sido muy poco estudiada y los resultados ofrecidos por los diferentes autores no ofrecen unanimidad. Por un lado, Ainslie et al¹⁷ hallaron que este cociente estaba disminuido con respecto a la relación que encontraban en la sangre de los mismos enfermos y con respecto a la hallada en los controles no enfermos, descenso que objetivaron tanto en la TB miliar como en las formas localizadas de la enfermedad, siendo destacable que se mantenía así aun cuando el LBA se realizaba en lóbulos no afectados por la enfermedad. Esta disminución del cociente CD4:CD8 se debía fundamentalmente al incremento de los linfocitos CD8 más que a la disminución de los CD4, e incluso encontraron una relación inversa entre la posibilidad de recuperación de la TB miliar y el número de linfocitos CD8 al inicio de la terapéutica. Si estos linfocitos CD8 estuviesen incrementados a nivel pulmonar y tuvieran una función supresora, estarían sirviendo para disminuir la regulación de la proliferación de los CD4, con el consiguiente daño para la defensa del huésped y la eliminación más retardada de las micobacterias que ello conllevaría¹⁷. En este trabajo¹⁷ también se encontró que con la efectividad del tratamiento se producía un incremento paulatino del número total de linfocitos hallados en el LBA, aumento que se producía fundamentalmente a expensas de los CD4, hecho que, unido a la disminución progresiva de los CD8, elevaba notablemente la relación CD4:CD8. Además de este estudio, también en



otro³³ ha sido referida una mayor relación CD4:CD8 en los pacientes con baciloscopia del LBA negativa, con respecto a los que presentaban esta prueba positiva.

Sin embargo, en el lado opuesto, Sharma et al²⁰ observaban que el número de linfocitos CD4 y la relación CD4:CD8 estaban significativamente incrementados en el LBA de los pacientes con TB con respecto a los controles, lo que contrastaba con la disminución del número total de linfocitos T y de los CD4 que se objetivaba en la sangre de estos mismos enfermos. Este hecho, similar al que se encuentra en el derrame pleural tuberculoso y en el LBA de los pacientes con sarcoidosis, sugiere a los autores una distribución selectiva y diferente de los linfocitos según los distintos lugares de inflamación. También Ozaki et al¹⁸ encontraban una relación CD4:CD8 elevada en el LBA cuando éste se realizaba en las zonas donde existía la lesión tuberculosa, aunque el porcentaje de los CD4 con respecto al total de linfocitos no se encontraba incrementado cuando se comparaba con el grupo control.

De todas estas observaciones quizás se puede concluir que el papel central en la inmunología de la TB lo tienen los linfocitos CD4 y que el número de los CD8 que se encuentren en el LBA puede tener un factor pronóstico importante.

También se ha encontrado un incremento de las inmunoglobulinas en el LBA y en sangre, que sugería una hipergammaglobulinemia policlonal. Además, el hecho de que en el LBA de estos enfermos también se encontrase aumentado el número de linfocitos B sugería que estas inmunoglobulinas eran producidas en el propio pulmón²⁰. Al igual que ocurre con la alveolitis linfocítica que se produce en la TB¹⁷, los niveles de IgG e IgA permanecen elevados incluso después de la finalización del tratamiento.

Rentabilidad del LBA en el diagnóstico microbiológico de la tuberculosis

Microscopia directa y cultivo

Hace más de 10 años que se empezaron a publicar las primeras series en las que se demostraba la utilidad del estudio microbiológico de las muestras obtenidas mediante el FB en pacientes con sospecha de TB que no expectoraban o con baciloscopia directa de esputo negativa^{9,10}. Sin embargo, en estos trabajos tan sólo se valoraba la rentabilidad del aspirado bronquial e, incluso en alguna serie, de la biopsia transbronquial, pero el LBA, a pesar de que se venía usando en el diagnóstico de otras enfermedades desde principios de los años setenta¹⁵, había sido escasamente utilizado.

Recientemente han sido varios los trabajos que han valorado la rentabilidad del LBA como muestra en el diagnóstico microbiológico convencional de la TB^{11,13,14,23,24}. Los resultados, aunque siempre aceptables, no son uniformes. Así, los mejores resultados han sido comunicados por De Gracia et al¹³, que

encuentran la mayor rentabilidad diagnóstica de todas las muestras estudiadas (incluían LBA, aspirado bronquial y esputo post-FB) con el LBA, que en el cultivo les proporcionaba el diagnóstico en 15 de los 17 pacientes (88%) afectados de TB a los que se realizó FB. Este porcentaje era muy superior al 53% otorgado por el aspirado bronquial y al 46% del esputo post-FB. Además, mientras el aspirado bronquial por sí mismo sólo otorgaba el diagnóstico en un enfermo, el LBA era la única muestra positiva en 7 de los 17 afectados de TB. Sin embargo, aunque Baughman et al¹⁴ concluyen opinando que el LBA es muy útil en el diagnóstico de la TB, lo cierto es que tan sólo en uno de sus enfermos esta fue la única muestra positiva, mientras que el aspirado bronquial proporcionó el diagnóstico en 7 enfermos. De los 50 enfermos con TB a los que se realizó BF, sólo en 29 se pudo obtener a la vez muestras de aspirado bronquial y LBA para realizarles baciloscopia y cultivo, siendo la rentabilidad conjunta de ambas superior al 90%, porcentaje que se incrementaba en el grupo de enfermos cuya radiografía de tórax mostraba una enfermedad más avanzada. Pero, como hemos observado, en este trabajo la aportación del LBA fue muy escasa con respecto a los resultados obtenidos por el aspirado bronquial y, quizás, no justifiquen su uso reglado. Respecto a la explicación a tan dispares resultados, se puede aceptar la que, posteriormente, expusieron De Gracia et al¹⁶, al razonar que la metodología empleada en la toma del aspirado bronquial era diferente. Así, mientras este grupo¹³ realizaba la toma de aspirado antes de realizar el LBA, Baughman et al¹⁴ incluían en esta muestra el líquido aspirado después de realizar el LBA, por lo que gran parte de la buena rentabilidad atribuida al aspirado bronquial se podía deber al LBA.

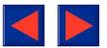
En este apartado también hay que destacar que los estudios que han comparado la rentabilidad del LBA y de la biopsia transbronquial²³ no demuestran que esta última supere significativamente los resultados del LBA, por lo que no estaría indicado su uso rutinario por su mayor morbilidad.

Métodos radiométricos

Para intentar mejorar la rentabilidad y, sobre todo, para poder ofrecer un mayor porcentaje de diagnósticos rápidos, se han utilizado diversas técnicas entre las que destaca el uso de los métodos radiométrico (BACTEC) que^{31,32}, aunque se ha mostrado como una técnica sensible, no es específica para *M. tuberculosis*³². Así, en el trabajo de Russell et al³² sobre lavados bronquiales de pacientes con TB y afectados de otras micobacteriosis, el sistema BACTEC era incapaz de diferenciar colonización de enfermedad clínica en el segundo grupo de enfermos.

Detección de antígenos, anticuerpos y complejos inmunes

La utilidad de la detección de antígenos micobacterianos en LBA, utilizando los anticuerpos monoclonales



les 60.15, 61.3, 105.10 y 2.16, se ha demostrado en pacientes con sospecha de TB pulmonar y resultados negativos de los estudios microbiológicos convencionales⁵³. Así mismo se ha demostrado la rentabilidad de la técnica de aglutinación de látex para detectar antígenos micobacterianos (hidratos de carbono) en el LBA de pacientes tuberculosos⁵⁴.

También el estudio de los complejos inmunes en este fluido ha servido para diferenciar claramente entre la TB y las demás enfermedades inflamatorias del pulmón⁵⁵. En el primero de los casos se han detectado antígenos micobacterianos, que también se observaban en enfermos con TB residual pero que no se encontraron en las restantes enfermedades inflamatorias.

Sin embargo, quizás el estudio más significativo en este apartado fue el que llevaron a cabo Raja et al²⁵ sobre el LBA de 42 pacientes, nueve con TB, cuatro infectados con otras micobacterias distintas de *M. tuberculosis*, 4 histoplasmosis, 8 sarcoidosis y 17 controles. Detectaron por un lado la cantidad de IgG e IgA que se ligaban al antígeno 5 y a un filtrado de cultivo de MT y, por otro, la detección de anticuerpos micobacterianos en estos LBA. Utilizaron la técnica ELISA directa y la indirecta. Aunque los títulos de ambas Ig que se ligaban a ambos antígenos (eran inferiores los aportados por antígeno 5) eran más elevados que los de los pacientes control, y que incluso con antígeno 5 existían diferencias estadísticamente significativas, no se podía establecer un punto de corte claro que diferenciara todas las enfermedades estudiadas (aportaban títulos similares a la TB) de los controles. Por su parte, la detección de antígenos micobacterianos utilizando placas sensibilizadas con cultivos de MT filtrados y con antígeno 5 aportaba un gran número de falsos positivos entre los controles.

La escasa rentabilidad demostrada en el trabajo anterior contrasta con los buenos resultados obtenidos por Levy et al²⁶ sobre lavados bronquiales, que comunican una sensibilidad del 72,7%, aunque con una especificidad de sólo el 82,2%.

Cromatografía de gases y espectrofotometría de masas en el LBA

La detección del ácido tuberculoesteárico en LBA mediante cromatografía de gases y espectrofotometría de masas se ha mostrado como una técnica altamente sensible (cercana al 90% en algunos estudios) y específica en pacientes no expectorados o en los que la baciloscopia de su esputo era negativa²⁷. La sensibilidad de esta técnica se ha demostrado muy superior a la baciloscopia directa del mismo LBA, y la especificidad es también mayor que la determinación de este ácido en esputo, muestra en la que se ha demostrado la aparición de falsos positivos por posible contaminación. Por todo ello, ésta debe ser una técnica que tiene que valorarse para el futuro.

También ha sido demostrada la rentabilidad de esta técnica en el broncoaspirado y líquido pleural^{56,57}, aunque la sensibilidad encontrada en estas muestras

(70%) ha sido inferior a la encontrada en LBA. En estos estudios^{56,57} también se pudo comprobar que la especificidad de la técnica en el esputo era igualmente inferior a la encontrada en broncoaspirado y líquido pleural.

Técnicas de ampliación genética en el LBA de pacientes con tuberculosis

Saboer et al²⁹, en su reciente trabajo sobre sarcoidosis y TB, han utilizado la reacción en cadena de la polimerasa en el LBA de 13 pacientes con el diagnóstico de TB activa y en 49 en los que el juicio final fue de TB residual. La sensibilidad de esta técnica en los pacientes activos fue del 61% (la del cultivo fue sólo del 38%), pero la prueba también resultó positiva en 16 de los 49 sujetos con TB residual (32,6%) y como posteriormente veremos en 10 de los 20 pacientes con sarcoidosis (50%) y en 2 de los 22 controles (9%). Por lo tanto, aunque la sensibilidad fue muy superior a la mostrada por el cultivo, la especificidad resultó muy importante.

Nuevos trabajos de investigación sobre LBA de pacientes con tuberculosis

Cuando se analizan la multitud de recientes trabajos de investigación que se están realizando sobre LBA de pacientes con TB, se puede apreciar que esta técnica está despertando gran interés entre los distintos grupos. Los más destacados se pueden agrupar en los apartados que se exponen a continuación.

Detección de enzimas en el LBA

Se ha podido apreciar que en el LBA de pacientes afectados de TB estaban incrementados los niveles de fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida y gammaglutamiltranspeptidasa, con respecto al LBA de controles sanos que eran Mantoux negativo. Este incremento era mayor cuanto más avanzada y severa era la TB, sugiriendo que estas enzimas podrían contribuir a la lesión tisular en la enfermedad²⁸.

También se ha determinado la actividad de la adenosindeaminasa (ADA) en este fluido y su relación con la sangre en pacientes con TB⁵⁸. Se observó que en ambas muestras, sangre y LBA, la ADA estaba incrementada con respecto a pacientes con carcinoma broncogénico, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa. Sí existía, por el contrario, una buena correlación entre los niveles de sangre y LBA y, sobre esta última muestra se llegó a obtener una sensibilidad del 77% y una especificidad del 82%⁵⁸.

Estudios comparativos entre tuberculosis y sarcoidosis

Existen varios trabajos sobre LBA que, aunque encuentran signos citológicos, citoquímicos y microbiológicos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre la sarcoidosis y la TB diseminada, sugieren que ambas enfermedades pueden tener un origen co-



mún^{29,30,59,60}. Quizás el más significativo de todos es el que logró demostrar la existencia de formas ultrafinas del MT en el LBA de 67 de los 87 pacientes (77%) con sarcoidosis estudiados⁵⁹.

También existen dos recientes trabajos que han utilizado la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de ADN micobacteriano en LBA de 2 grupos de pacientes, unos con TB y otros con sarcoidosis. Como hemos reseñado previamente, es sorprendente el resultado encontrado por Saboor et al²⁹, que encuentran ADN micobacteriano en el 70% de las 20 sarcoidosis a las que realizaron LBA, un 50% correspondiente a ADN de *M. tuberculosis complex* y el otro 20% a otras micobacterias distintas del MT. Destaca que este porcentaje era ligeramente superior al encontrado en los casos con sospecha clínica de TB. En un contexto similar se han expresado los resultados obtenidos por Bocart et al³⁰, que opinan que alguna especie micobacteriana desempeña un papel importante en la etiología de la sarcoidosis, aunque los fragmentos de ADN encontrado en muy pocas ocasiones pertenecían al MT y, además, los estudios necesitaban realizarse sobre extractos de tejido granulomatoso, no siendo reproducibles sobre otras muestras biopsicas o LBA.

Otros trabajos de investigación

También se ha valorado la protección local que tenían los pulmones de pacientes que padecían una TB avanzada o complicada. Esto se realizó mediante la detección en LBA de IgA, IgM, IgG, proteínas totales, albúmina, lisozima, fibronectina, actividad de las proteasas, alfa-1-antitripsina, posibilidad de producir interferón por las células del LBA y la actividad funcional de los macrófagos alveolares³³. Se ha observado un incremento de la IgG, IgA, proteínas totales, albúmina, lisozima y alfa-1-antitripsina en el LBA de estos enfermos, persistiendo los valores elevados de IgG e IgM hasta después de finalizar el tratamiento. La alfa-1-antitripsina se encontraba elevada en la fase activa de la enfermedad, mientras que la lisozima se hallaba aumentada en los estadios inactivos de la misma³³. También se ha podido apreciar que la protección local del pulmón estaba disminuida en los pacientes con procesos inflamatorios bronquiales no específicos, sobre todo en los que padecían endobronquitis purulenta, por lo que se ha sugerido que a este grupo de enfermos se le debía administrar terapia inmunocorrectora⁶¹.

Otros trabajos de investigación han demostrado (por radioinmunoanálisis en el LBA) que existe una hiperproducción de prostaglandina (PG) E en los pacientes con TB, tanto de los lóbulos afectados por la enfermedad como los considerados normales, aunque los mayores niveles se encontraban en las zonas enfermas³⁴. También los niveles de PGF₂ se encontraban incrementados, aunque éstos sólo se hallaban en los lóbulos afectados por la enfermedad y no en los demás³⁴. También se ha comunicado que la tensión muscular del árbol bronquial está estrechamente liga-

da al radio de ambas PG (E respecto a F₂); y así, en los enfermos en los que existía obstrucción bronquial se apreciaba una disminución de la PGE en las zonas intactas del pulmón y una alta concentración de la PGF₂ en la cercanía de las zonas afectadas de TB⁶².

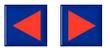
También existe un estudio que demuestra que el contenido de magnesio y de calcio en el lavado bronquial de pacientes con TB es menor que el encontrado en los enfermos con carcinoma broncogénico³⁵. En sangre, por el contrario, se encontró que los niveles de ciñc, magnesio, manganeso, potasio y calcio eran superiores en los pacientes con TB.

Conclusiones

De la revisión efectuada creemos que se puede concluir que estamos ante una técnica que ha sido escasamente utilizada en TB y que debe seguirse investigando en este aspecto por los resultados tan prometedores que se están ofreciendo. Opinamos que se debe realizar LBA de forma rutinaria a todos los enfermos con sospecha de TB activa que no expectoren o cuya baciloscopia directa de esputo sea negativa. El incremento en la rentabilidad diagnóstica unido a la sencillez de la realización de la técnica y a su prácticamente nula morbilidad así lo aconsejan. Además, en este grupo de enfermos a los que se realice LBA se les debe solicitar estudio citométrico completo para, en un futuro, poder consolidar hipótesis sobre lo que ocurre en ese lado aún oscuro de la inmunología y patogenia de esta enfermedad. Por último, en los centros en los que se disponga de los recursos y material suficiente se deben incentivar proyectos de investigación sobre la verdadera rentabilidad de las nuevas técnicas diagnósticas (radiométricas, cromatográficas, ampliación genética, detección de antígenos y anticuerpos, etc.) en este fluido y si supera a la ofrecida por el esputo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ausina V. Actualidad de la tuberculosis. Una visión crítica de las nuevas técnicas diagnósticas. *Enf Infec Microbiol Clin* 1992; 10: 249-254.
2. Casal M, Gutiérrez J, Ruiz P, Font P. Evaluación preliminar de un nuevo sistema de cultivo bifásico (MB-Check®) para el aislamiento de micobacterias. *Rev Esp Microbiol Clin* 1989; 715-717.
3. Caminero Luna JA. Diagnóstico serológico de la tuberculosis y otras micobacteriosis. I. Consideraciones generales. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 187-195.
4. Caminero Luna JA. Diagnóstico serológico de la tuberculosis y otras micobacteriosis. Estado actual de los estudios serológicos de estas enfermedades. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 426-436.
5. Daffé M, Lanéelle MA, Asselineau C, Lévy-Frébault V, David H. Intérêt taxonomique des acides gras des mycobactéries: proposition d'une méthode d'analyse. *Ann Microbiol (Paris)* 1983; 134 B: 241-246.
6. Luquin M, Ausina V, López F, Belda F, García M, Celma C, Prats G. Evaluation of practical chromatographic procedures for identification of clinical isolates of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 120-130.
7. Brisson-Noel A, Azuar C, Churedu C, Nguyen S, Pierre C, Bartoli M et al. Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation. *Lancet* 1991; 338: 364-366.



8. Sjöbring V, Mecklenburg M, Andersen AB, Miorner H. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 1990; 28: 2.200-2.204.
9. Jett JR, Cortese DA, Dines DE. The value of bronchoscopy in the diagnosis of micobacterial disease: a five year experience. Chest 1981; 80: 575-578.
10. Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD. Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum negative pulmonary tuberculosis. Thorax 1982; 37: 598-601.
11. Norman E, Keistinin T, Uddenfeldt M, Rydstrom R, Lundgren R. Bronchoalveolar lavage is better than gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Scand J Infect Dis 1988; 20: 77-80.
12. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange MI, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann Intern Med 1984; 101: 1-7.
13. De Gracia J, Curull V, Vidal R et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. Chest 1988; 93: 329-332.
14. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest 1991; 99: 92-97.
15. American Thoracic Society. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 481-486.
16. De Gracia J, Curull V, Vidal R, Morell F. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest 1992; 101: 292.
17. Ainslie GM, Solomon JA, Bateman ED. Lymphocyte and lymphocyte subset numbers in blood and in bronchoalveolar lavage and pleural fluid in various forms of human pulmonary tuberculosis at presentation and during recovery. Thorax 1992; 47: 513-518.
18. Ozaki T, Nakahira S, Tani K, Ogushi F, Yasuoka S, Ogura T. Differential cell analysis in bronchoalveolar lavage fluid from pulmonary lesions of patients with tuberculosis. Chest 1992; 102: 54-59.
19. Cary JF. Usefulness of bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Chest 1992; 101: 292-293.
20. Sharma SK, Pande JN, Singh YN et al. Pulmonary function and immunologic abnormalities in miliary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1.167-1.171.
21. Vijayan VK, Reetha AM, Jawahar MS, Sankaran K, Prabhakar R. Pulmonary eosinophilia in pulmonary tuberculosis. Chest 1992; 101: 1.708-1.709.
22. Grange JM, Stanford JL, Beck JS. Lymphocyte and lymphocyte subset numbers in blood and bronchoalveolar lavage and pleural fluid in various forms of human pulmonary tuberculosis. Thorax 1992; 47: 1.085.
23. Miro AM, Gibilara E, Powell S, Kamholz SL. The role of fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS. Chest 1992; 101: 1.211-1.214.
24. Chang HS, Sun AJ, Hoheisel GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. Lung 1990; 168: 215-220.
25. Rajta A, Baughman RP, Daniel TM. The detection by immunoassay of antibody to mycobacterial antigens and mycobacterial antigens in bronchoalveolar lavage fluid from patients with tuberculosis and control subjects. Chest 1988; 94: 133-137.
26. Levy H, Wade AA, Feldman C, Rabson AR. Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* in bronchial washings and serum. Chest 1988; 83: 762-766.
27. Pang JA, Chan HS, Chan CY, Cheung SW, French GL. A tuberculoestearic acid assay in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. A prospective study of bronchoscopic aspirate and lavage specimens. Ann Intern Med 1989; 111: 650-654.
28. Gupta N, Garg UC, Dhand R, Kaur A, Ganguly NK. Enzyme levels in bronchoalveolar lavage fluid and serum of active pulmonary tuberculosis patients. Enzyme 1989; 41: 108-111.
29. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 1992; 339: 1.012-1.015.
30. Bocart D, Lecossier D, Lassece A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1.142-1.148.
31. Neff TA. Bronchoscopy and Bactec for the diagnosis of tuberculosis. State of the art, or a brief dissertation on the efficient search for the tubercle bacillus? Am Rev Respir Dis 1986; 133: 962.
32. Russell MD, Torrington KG, Tenholder MF. A ten-year experience with fiberoptic bronchoscopy for mycobacterial isolation. Impact of the Bactec system. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1.069-1.071.
33. Fukushima K, Hiratani K, Kadota G, Komori K, Hirota M, Hara K. Analysis of cellular and biochemical contents of bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary tuberculosis. Kekkaku 1991; 66: 589-598.
34. Khomenko AG, Omarov TO, Kaminskaia GO, Blonskaia GI, Lovacheva OV. The use of prostaglandin E2 (prostenon) in broncho-obstructive syndrome of patients with pulmonary tuberculosis. Klin Med (Mosk) 1991; 69: 43-46.
35. Piatnochka IT, Sikora VZ. Chemical elements in the blood, bronchial lavage fluid and lung tissue of patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Probl Tuberk 1991; 7: 35-37.
36. Collins FM. The immunology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 42-49.
37. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 1.062-1.071.
38. Bhatnagar R, Malaviya A, Narayanan S, Rajgopalan P, Kumar R, Bharadwaj OP. Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 207-212.
39. Swanson Beck J, Potts RC, Kardjito T, Grange JM. T4 lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. Clin Exp Immunol 1985; 60: 49-54.
40. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. Ann Intern Med 1978; 89: 932-933.
41. Shimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, Maeda F, Ito Y. Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 822-824.
42. Fujiwara H, Okuda Y, Fukuwara T, Tsuyuguchi I. In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. Infect Immunity 1982; 35: 402-409.
43. Shiratsuchi H, Tsuyuguchi I. Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after in vitro stimulation with purified protein derivative of tuberculin. Clin Exp Immunol 1984; 57: 271-278.
44. Simon MR, Desai SG, Jennings J, Engel D. T cell differentiation antigens and antigenic lymphocyte reactivity in pleural effusions. Asian Pac J Allergy Immunol 1986; 4: 19-27.
45. Shimokata K, Kishimoto H, Takagi E, Tsunekawa H. Determination of the T cell subset producing gamma-interferon in tuberculous pleural effusion. Microbiol Immunol 1986; 30: 353-361.
46. Sharma SK, Pan JN, Verma K. Bronchoalveolar lavage (BAL) in miliary tuberculosis. Tubercule 1988; 69: 175-178.
47. Dhand R, De A, Ganguly NK, Gupta N, Jaswal S, Malik SK, Kohli KK. Factors influencing the cellular response in bronchoalveolar lavage and peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. Tubercle 1988; 69: 161-173.
48. Venet A, Niaudet P, Bach JF, Even P. Study of alveolar lymphocytes obtained by bronchoalveolar lavage. Ann Anest Franc 1980; 6: 634-636.
49. Chandra RK. Lymphocyte subpopulations in human malnutrition: cytotoxic and suppressor cells. Pediatrics 1977; 59: 423-429.
50. Chandra RK, Joshi I, Au B, Woodford G, Chandra S. Nutrition and immunocompetence of the elderly. Effect of short term nutritional supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets. Nutr Res 1982; 2: 223-232.
51. Rook GAW. The immunological consequences of antigen overload in experimental mycobacterial infections in mice. Clin Exp Immunol 1975; 19: 167-178.
52. Chida K, Sato A. Activation and metabolic changes of macrophages in immunology of tuberculosis. Kekkaku 1989; 64: 671-678.
53. Barbolini G, Bisetti A, Colizzi V, Damiani G, Migaldi M, Vis-



- mará D. Immunohistologic analysis of mycobacterial antigens by monoclonal antibodies in tuberculosis and mycobacteriosis. *Hum Pathol* 1989; 20: 1.078-1.083.
54. Cambiaso CL, Van Vooren JP, Farber CM. Immunological detection of mycobacterial antigens in infected fluids, cells and tissues by latex agglutination. Animal model and clinical application. *J Immunol Methods* 1990; 129: 9-14.
 55. Abramovskaia AK, Saveleva SV, Lavor ZV, Tamashakina G. Antigenic composition of immune complexes in the blood and bronchoalveolar lavage fluid of patients with tuberculosis and specific inflammatory diseases of the respiratory organs. *Probl Tuberk* 1989; 8: 54-58.
 56. Muranishi H, Nakashima M, Isobe R, Ando T, Shigematsu N. Measurement of tuberculoestearic acid in sputa, pleural effusions and bronchial washings: a clinical evaluation for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13: 235-240.
 57. Muranishi H, Nakashima M, Ando T, Shigematsu N, Isobe R. Basic and clinical evaluation of rapid diagnosis of tuberculosis by detecting tuberculoestearic acid. *Kekkaku* 1990; 65: 39-42.
 58. Pushpakom R, Ong-Ajyooth S, Bovornkitti S. The association of adenosine deaminase activity with T-lymphocytes and subsets in pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma. *J Med Associ Thai* 1990; 73: 244-248.
 59. Khomenko AG, Golyshevskaja VI, Elshanskaia MP, Filipov VP. The etiologic significance of ultrafine forms of the causative agent of tuberculosis in the development of sarcoidosis of the respiratory organs. *Probl Tuberk* 1989; 6: 3-7.
 60. Nikolaeva GM, Dorozhkova IR, Bolotov PN. The complex cytologic and bacteriologic study of the bronchoalveolar lavage fluid for the purpose of differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk* 1989; 11: 33-37.
 61. Shesterina MV. Bronchopulmonary local defense in nonspecific endobronchitis in patients with tuberculosis. *Probl Tuberk* 1989; 5: 28-32.
 62. Kaminskaja GO, Blonskaia GI, Omarov TO, Lovacheva OV. Level and ratio of prostaglandins group E and F2 (alpha) in bronchoalveolar washes in pulmonary tuberculosis patients. *Vopr Med Khim* 1991; 37: 71-73.

FE DE ERRORES

En el artículo "Entrenamiento al esfuerzo como técnica terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)", de R. Güell Rous y P. Casan Clarà (*Arch Bronconeumol* 1994; 30: 89-93) figuran varias incorrecciones que en su día no pudieron ser subsanadas. A continuación se detallan tal y como deberían haber aparecido.

– En la página 91, segunda columna, segundo párrafo, *donde dice* "o incremento de la PaCO₂ con disminución de la PaO₂" *debe decir* "o incremento de la PaO₂ con disminución de la PaCO₂".

– En la página 92, primera columna, último párrafo, *donde dice* "Nuestra opinión coincide con la expresada por el grupo de Casaburi y Wasserman³¹, probablemente el efecto máximo se consigue con un entrenamiento mixto y global: entrenamiento físico general para conseguir una mejor tolerancia al ejercicio y entrenamiento específico de los músculos ventilatorios para mejorar la capacidad ventilatoria" *debe decir* "Nuestra opinión coincide con la expresada por el grupo de Casaburi y Wasserman³¹, probablemente el efecto máximo se consigue con un entrenamiento *mixto y global: entrenamiento físico general para conseguir una mejor tolerancia al ejercicio y entrenamiento específico de los músculos ventilatorios para mejorar la capacidad ventilatoria.*"

– En el artículo "Terapia ocupacional en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica", de R. Coll et al (*Arch Bronconeumol* 1994; 30: 101-104) en el pie de la figura 1, *donde dice* "Tomada de A.J. McSweeney et al¹⁰" *debe decir* "Tomada de A.J. McSweeney et al¹". Así mismo, en los pies de las tablas I y II, *donde dice* "Tomada de R. Coll et al¹¹" *debe decir* "Tomada de D. Glodegett¹²".