

# Utilidad de las fibras de elastina como marcador diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador

F. Rodríguez de Castro, J. Solé Violán\*, A. Rey López\*\*, J.C. Martín González\*, O. Acosta Fernández, J.A. Caminero Luna y P. Cabrera Navarro

Sección de Neumología. \*Servicio de Medicina Intensiva. \*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino. Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

El diagnóstico de la neumonía nosocomial es especialmente difícil en pacientes intubados debido a la escasa especificidad de sus características clinicorradiológicas. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la utilidad diagnóstica de las fibras de elastina (FE) en el broncoaspirado (BAS) como marcador de neumonía en pacientes ventilados.

Se han estudiado prospectivamente 47 pacientes bajo ventilación mecánica (VM) con sospecha de neumonía nosocomial. A todos ellos se les practicó fibrobroncoscopia (FB) con toma de muestras mediante catéter telescópado (CT) y lavado broncoalveolar (LBA). Además, se examinó una porción purulenta del BAS, tras añadir KOH al 40%, para determinar la presencia de FE.

Se observaron FE en 15 casos, de las cuales 11 eran neumonías, siendo 3 de los 4 casos restantes portadores de patología susceptible de producir necrosis pulmonar (sensibilidad del 52% y especificidad del 85%). Diez de los 17 microorganismos aislados en los casos de neumonía con FE positivas fueron gramnegativos, aunque el germen más frecuentemente encontrado fue *S. aureus*. No hubo diferencias en el pronóstico entre los pacientes con neumonía y FE positivas respecto a los que tenían las FE negativas.

En conclusión, una vez descartadas otras neumopatías necrosantes, la presencia de FE en el BAS puede ofrecer un apoyo razonable en el diagnóstico de algunos pacientes con neumonía asociada al ventilador.

*Arch Bronconeumol* 1994; 30:188-191

## Introducción

A pesar de los grandes avances realizados en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones, éstas todavía constituyen uno de los principales motivos de morbimortalidad en los pacientes ingresados en el hospital y muy particularmente de aquellos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dr. F. Rodríguez de Castro. Sección de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino. C/ Ángel Guimerá, 93. 35005 Las Palmas de Gran Canaria.

Recibido: 24-5-1993; aceptado para su publicación: 31-8-1993.

## Usefulness of elastin fibers as a diagnostic sign in mechanically-ventilated patients

The diagnosis of nosocomial pneumonia is especially difficult in intubated patients due to the low specificity of their clinico-radiological signs. The objective of this study was to evaluate the usefulness of basing diagnosis on elastin fibers (EF) in bronchoaspirate (BAS) as an indication of pneumonia in mechanically-ventilated (MV) patients.

Forty-seven MV patients suspected of having nosocomial pneumonia were studied prospectively. Fibrobronchoscopy was carried out on all patients and samples were obtained using a protected catheter brush (PCB) and bronchoalveolar lavage (BAL). A purulent sample of BAS was also examined, after addition of 40% KOH, to determine the presence of EF.

EF was found in 15 patients, 11 of whom had pneumonia while 3 more had necrotizing pneumonia (sensitivity 52%, specificity 85%). Ten of the 17 microorganisms isolated in the cases of EF positive pneumonia were gram negative, although the germ found most often was *S. aureus*. There were no differences in the prognosis for pneumonia patients who were EF positive and those who were EF negative.

In conclusion, once necrotizing pneumopathology has been ruled out, the presence of EF in BAS may offer reasonable support for firm diagnosis in some MV patients with pneumonia.

Varios grupos de investigadores independientes han demostrado que los criterios clínicos son insuficientes para el diagnóstico de neumonía en el paciente sometido a ventilación mecánica (VM), no existiendo ninguna combinación de variables clinicorradiológicas que sea suficientemente exacta para diagnosticar la neumonía<sup>2-4</sup>.

Con el fin de mejorar la capacidad para reconocer la presencia de neumonía numerosos grupos de investigadores han estudiado una variedad de métodos para obtener y analizar las secreciones respiratorias. La investigación de fibras de elastina (FE) en el aspi-

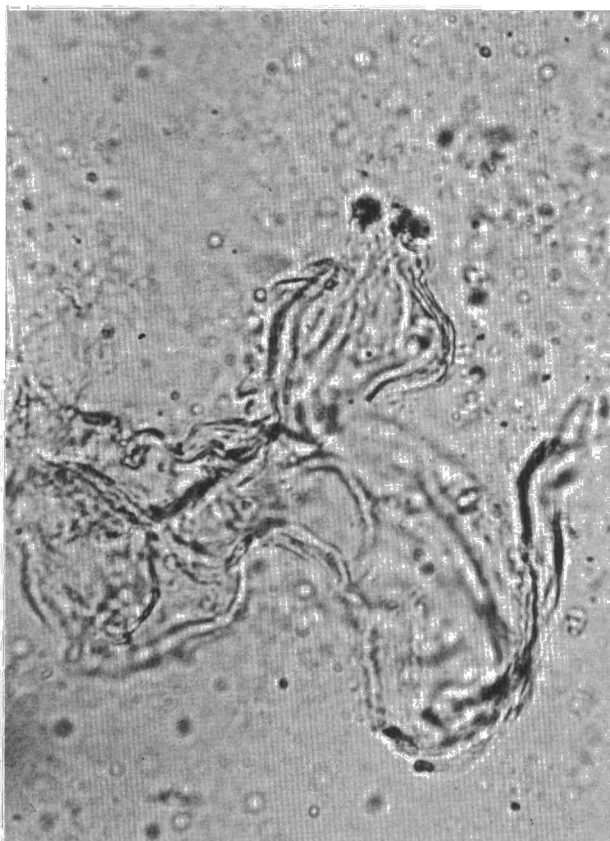


Fig. 1. Ovillo de fibras refringentes, en fresco (x 200).

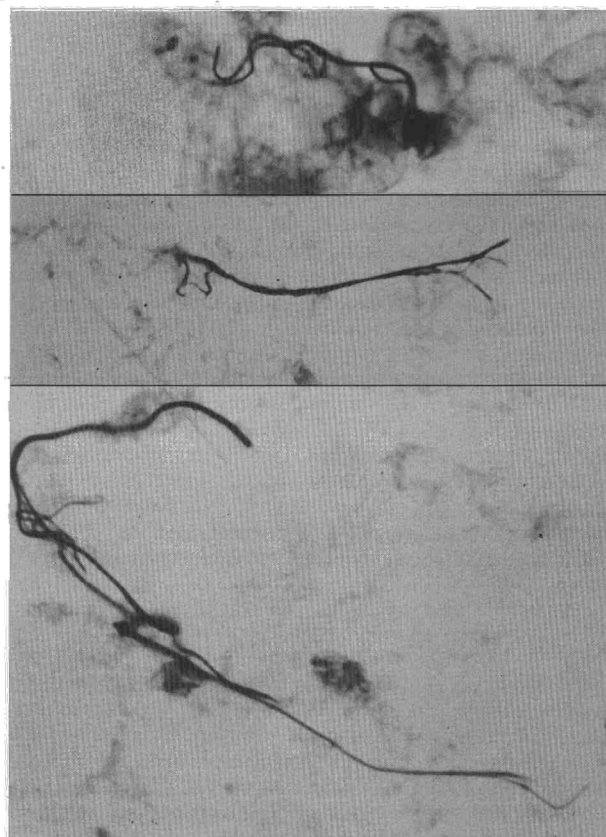


Fig. 2. Tinción de Van Gieson para fibras elásticas. Las fibras elásticas, tras digestión con KOH, muestran grosor uniforme y extremos abiertos (x 200).

rado traqueal ha sido descrito como un marcador altamente específico de la neumonía necrosante que incluso puede preceder a la aparición de infiltrados pulmonares en 48 horas<sup>5</sup>. Esta técnica, aunque ha sido considerada como poco sensible (52%), tiene una especificidad y un valor predictivo positivo de hasta el 100%<sup>6</sup>. A pesar del interés que despertó inicialmente, su especificidad parece disminuir de forma considerable en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)<sup>7</sup>.

En la actualidad existe poca información disponible sobre esta técnica y se precisan más estudios para evaluar su utilidad diagnóstica como marcador de neumonía en pacientes sometidos a VM.

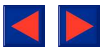
### Material y métodos

Desde julio de 1990 a enero de 1993 se han estudiado de forma prospectiva 47 pacientes ventilados mecánicamente durante más de 48 horas y con sospecha clinicoradiológica de neumonía (fiebre superior a 38 °C; secreciones traqueobronquiales purulentas; leucocitosis o leucopenia, e infiltrado nuevo o progresivo en la radiografía de tórax). Cuando estos pacientes mostraban al menos tres de los cuatro criterios, incluyendo siempre los infiltrados radiológicos, se realizó una fibrobroncoscopia (FB) en las siguientes 24 horas del diagnóstico clínico. Durante el procedimiento endoscópico se efectuó toma de muestras con catéter telescópico (CT) y

lavado broncoalveolar (LBA) por este orden, según procedimiento previamente descrito<sup>8</sup>, tras lo cual se realizó aspiración de secreciones traqueobronquiales (BAS) a través del canal hueco del fibrobroncoscopio. Todas las muestras así obtenidas se procesaron para estudio microbiológico tal y como se ha señalado en trabajos previos<sup>8,9</sup>.

Además del estudio microbiológico, en el BAS se investigó la presencia de FE siguiendo dos procedimientos. En el primero de ellos se coloca una gota del BAS sobre un portaobjetos a la que se añade una gota de KOH al 40%, realizándose una inspección microscópica en fresco en busca de fibras refringentes (fig. 1). En el segundo procedimiento se mezcla una porción del BAS con una cantidad similar de KOH al 40%, se incuba a una temperatura de 37 °C durante 30 minutos y se centrifuga, posteriormente, a altas revoluciones durante 10 minutos. Se desecha el sobrenadante, se sustituye por KOH al 40% y se vuelve a centrifugar durante otros 10 minutos, extendiéndose el precipitado, secado y fijado en etanol de 96°. Posteriormente, se somete a una tinción especial para FE (tinción de Verhoeff) durante 45 minutos y el excedente de colorante es extraído con cloruro férrico al 1%. A continuación, es sometido a una solución de picrofucsina de Van Gieson y se procede a la observación en microscopio de luz estándar a 100 y 400 aumentos (fig. 2).

Se registraron cambios posteriores en la evolución clinicoradiológica y se excluyeron explicaciones alternativas para estos hallazgos, tales como atelectasia o edema agudo de pulmón. Se diagnosticó atelectasia cuando se producía una resolución completa de los infiltrados durante las primeras 48 horas desde su aparición. El edema pulmonar cardiogéni-



co y no cardiogénico se diagnosticó por cateterización de la arteria pulmonar cuando existía un patrón hemodinámico compatible y respuesta apropiada al tratamiento.

El diagnóstico de neumonía se consideró de certeza cuando existía alguno de los siguientes criterios:

1. Existencia de hemocultivos positivos dentro de las siguientes 48 horas de la FB.

2. Cultivos de líquido pleural positivos dentro de las siguientes 48 horas de la FB.

3. Estudio necrópsico, practicado dentro de los 5 días siguientes a la realización de la FB, con evidencia histológica de focos de consolidación y acumulaciones de leucocitos polimorfonucleares en bronquios y alvéolos adyacentes, asociados o no a la recuperación de microorganismos potencialmente patógenos en los cultivos de pulmón.

4. Signos de cavitación radiológica de nueva aparición una vez descartada la neoplasia pulmonar.

5. Recuento  $\geq 10^3$  unidades formadoras de colonias (UFC)/ml y  $\geq 10^5$  UFC/ml para el mismo germen en las muestras obtenidas mediante CT y LBA respectivamente, de acuerdo a nuestra experiencia previa<sup>8</sup>.

La neumonía se consideró definitivamente excluida si se cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

1. Recuperación total del paciente sin tratamiento antibiótico.

2. Ausencia de datos histológicos de neumonía bacteriana en la necropsia, siempre que ésta hubiera sido realizada dentro de los 5 días siguientes a la FB.

No se solicitó autorización de pacientes o familiares puesto que todos los procedimientos se consideraron como práctica clínica rutinaria.

La sensibilidad y especificidad se calcularon según procedimiento habitual. La asociación entre dos variables cualitativas se calculó por la prueba de  $\chi^2$ , considerándose significativo un error alfa ( $p$ ) menor de 0,05.

## Resultados

De los 47 pacientes estudiados, 31 eran varones y 16 mujeres. La edad media fue de 49 años con un rango entre 17 y 80 años. De acuerdo con los criterios establecidos, la neumonía fue el diagnóstico final en 21 casos y se clasificaron los 26 casos restantes como atelectasia ( $n = 13$ ); SDRA ( $n = 6$ ); edema agudo de pulmón ( $n = 5$ ); neumonitis química por broncoaspiración ( $n = 1$ ), y tromboembolismo pulmonar ( $n = 1$ ).

Se detectaron FE en el BAS en 15 casos, de las cuales 11 (73%) fueron neumonías, diagnóstico que se rechazó en las cuatro restantes (27%) ( $p < 0,01$ ). Estos 4 casos correspondieron a un paciente con neumonitis química, tétanos y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en el que se detectaron  $10^3$  UFC/ml de *Haemophilus influenzae* en el LBA; un caso diagnosticado de neumonía cavitada por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria* sp. 30 días antes de la toma del BAS y que finalmente falleció; un caso de SDRA, y una atelectasia en la que se recuperaron  $5 \times 10^2$  UFC/ml de *Acinetobacter calcoaceticus* en el CT y  $10^3$  UFC/ml para el mismo germen en el LBA.

De los 32 casos con FE negativas en el BAS, 10 (31%) eran neumonías y 22 (69%) no neumonías ( $p < 0,01$ ). Existe, por tanto, una asociación estadísticamente significativa entre la existencia de FE en el BAS y el diagnóstico final de neumonía asociada al ventilador ( $\chi^2:5,7$ ;  $p < 0,05$ ).

TABLA I

Evolución de los pacientes en relación con la presencia de fibras de elastina en el broncoaspirado y su diagnóstico final

Presencia de FE	Con neumonía		Sin neumonía	
	Vivos	Fallecidos	Vivos	Fallecidos
Positivas	8	4	3	1
Negativas	5	4	22	0
Total	13	8	25	1

TABLA II

Fibras de elastina y hallazgos microbiológicos en los pacientes con neumonía asociada al ventilador

FE positivas	FE negativas
<i>S. aureus</i> (5)	<i>P. aeruginosa</i> (3)
<i>H. influenzae</i> (2)	<i>E. coli</i> (2)
<i>E. coli</i> (2)	<i>H. influenzae</i> (2)
<i>S. pneumoniae</i> (2)	<i>S. pneumoniae</i> (2)
<i>A. calcoaceticus</i> (2)	<i>S. aureus</i> (1)
<i>E. faecalis</i> (1)	<i>P. mirabilis</i> (1)
<i>N. meningitidis</i> (1)	<i>M. tuberculosis</i> (1)
Salmonela sp. (1)	
Enterobacter sp. (1)	

Entre paréntesis figura el número de veces que el germen fue aislado. En 6 casos la neumonía fue polimicrobiana (cuatro con FE positivas y dos con FE negativas).

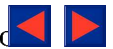
Por otra parte, a pesar de existir una clara asociación entre el diagnóstico de neumonía y la mortalidad ( $\chi^2:7,2$ ;  $p < 0,01$ ), ésta no pudo mantenerse en relación con la positividad o negatividad de la FE (tabla I). Tampoco se pudo relacionar la presencia de FE en el BAS con la cavitación en la radiografía de tórax o con el diagnóstico final de SDRA.

En los 11 pacientes con neumonía y FE positivas se aislaron un total de 17 gérmenes, de los cuales 10 eran gramnegativos. Sin embargo, el agente etiológico más frecuente fue *S. aureus* (tabla II). En los pacientes con neumonía y FE negativas, la bacteria más frecuentemente aislada fue *P. aeruginosa* (25%) seguida de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *E. coli* que fueron la causa de la neumonía en un 17% de los casos cada uno. Es de destacar un caso de tuberculosis cavitada en este grupo de pacientes con FE negativas.

Finalmente, en relación con su rentabilidad como marcador diagnóstico de la neumonía nosocomial en el paciente bajo VM, su sensibilidad global fue del 52% y su especificidad del 85%.

## Discusión

El diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador es, frecuentemente, difícil de establecer con seguridad. Esta dificultad diagnóstica, junto con la severidad asociada a este tipo de procesos, ha despertado en los últimos años un gran interés en busca de una técnica que permita confirmar la existencia de neumonía bacteriana y, si es posible, identificar el germen responsable. Uno de estos procedimientos diagnósticos es la tinción de FE en secreciones respiratorias.



Esta técnica fue descrita en 1846 por Schroeder van der Kolk<sup>10</sup> para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Más recientemente, un mismo grupo de investigadores ha sugerido en tres estudios diferentes<sup>5,11,12</sup> la utilidad del examen microscópico de secreciones respiratorias, tras su digestión con KOH, con objeto de visualizar FE que representarían la evidencia de necrosis pulmonar y que, por tanto, pueden estar presentes en pacientes con neumonía necrosante. Salata et al<sup>5</sup> estudiaron prospectivamente 51 pacientes intubados, en cuyas secreciones traqueobronquiales cuantificaron la tinción de Gram, realizaron cultivos bacterianos y determinaron la presencia de FE. Demostraron que la presencia de estas últimas junto con un gran número de bacterias en el Gram se correlacionaba con la existencia de neumonía. La sensibilidad comunicada por estos autores fue del 52% con un valor predictivo positivo del 100%, apuntando que esta técnica puede proporcionar un diagnóstico precoz de neumonía nosocomial en pacientes intubados, incluso antes de la aparición de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Soto et al<sup>6</sup> encuentran una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100%, sugiriendo, además, que la persistencia de FE en BAS ensombrece el pronóstico.

Desgraciadamente, nuestros resultados no son tan optimistas y, aunque la sensibilidad de la técnica es semejante a la comunicada por Salata et al<sup>5</sup>, la especificidad sólo alcanza el 85%. Sin embargo, es interesante destacar que 3 de nuestros 4 casos falsos positivos presentaban procesos patológicos que pueden producir necrosis del parénquima pulmonar. En cuanto a la baja sensibilidad (52%) podría explicarse, como ya se ha sugerido, por el hecho de que no todas las neumonías nosocomiales son necrosantes. A pesar de ello, hay casos, como la tuberculosis de nuestra serie, en la que existe una evidente cavitación en la radiografía torácica y no se observan FE en el BAS, lo que sugiere la existencia de limitaciones propias de la técnica. De hecho, a diferencia de otros autores<sup>12</sup> que han observado que la presencia de FE en el BAS se relaciona con la evidencia radiológica de necrosis, nosotros no hemos encontrado asociación entre el patrón radiológico de la neumonía y las FE.

En nuestra serie hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de neumonía y la mortalidad. Así mismo, se asocian significativamente la presencia de FE en el BAS y la neumonía. Sin embargo, no pudimos concluir que los pacientes con neumonía y FE positivas presentarán

mayor mortalidad debido, probablemente, a que el germen que con mayor frecuencia se aisló en los casos de neumonía y FE positivas fue *S. aureus*, al contrario de lo comunicado por otros autores que encuentran fundamentalmente *A. calcoaceticus*<sup>6</sup> o *P. aeruginosa*<sup>5</sup>.

En conclusión, los resultados del presente estudio sólo permiten sugerir que esta técnica puede ser utilizada como marcador de neumonía asociada al ventilador, siempre que se descarten otras enfermedades pulmonares necrosantes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sanford JP, Pierce AK. Lower respiratory tract infections. En: Bennet JV, Brachman PS, editores. Hospital Infections. Boston: Little, Brown and Company, 1979; 255-286.
- Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. Chest 1981; 80:254-258.
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. Am Rev Respir Dis 1988; 138:110-116.
- Chastre J, Viau F, Brun P, Pierre J, Dauge MC, Bouchama A, Akesbi A, Gibert C. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1984; 130:924-929.
- Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. Am Rev Respir Dis 1987; 135:426-432.
- Soto L, Soler T, Gajardo G, Zagolin B. Fibras de elastina en la secreción traqueobronquial y su correlación con la neumonía nosocomial en la UCI. Medicina Intensiva 1992; 16:535-541.
- Shepherd K, Lynch K, Wilson R, Zapol W. Diagnosis of pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome. Chest 1988; 98:45.
- Solé J, Rodríguez de Castro F, Caminero J, Bordes A, Manzano JL. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically-ventilated patients. Chest 1993; 103:386-390.
- Rodríguez de Castro F, Solé J, Lafarga B, Caminero J, González B, Manzano JL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically-ventilated patients. Crit Care Med 1991; 19:171-175.
- Schroeder van der Kolk JLC. The presence of elastin fibers in the sputum of phthistics as a sure sign of a necrotic process. Ned Lancet 1845-1846; 46; 2:401-434.
- Shlaes DM, Lederman MM, Chmielewski R, Tweardy D, Wolinsky E. Elastin fibers in the sputum of patients with necrotizing pneumonia. Chest 1983; 83:885-889.
- Shlaes DM, Lederman MM, Chmielewski R, Tweardy D, Krause G, Saffai C. Sputum elastin fibers and the diagnosis of necrotizing pneumonia. Chest 1984; 85:763-766.