



Neutrofilia en el lavado broncoalveolar de pacientes con sida y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Consideraciones sobre su valor pronóstico en nuestro medio

J. Sauleda*, J. Gea, X. Aran, E. Gimferrer**, M. Conangla** y J.M. Broquetas

Servicios de Neumología y **Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona.

*Servicio de Neumología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Se analiza el valor pronóstico en nuestro medio de la neutrofilia (> 5%) en el lavado broncoalveolar (LBA) de 21 pacientes con sida y neumonía por *Pneumocystis carinii*.

La neutrofilia no parece revelarse como un buen marcador pronóstico en nuestro entorno. Así hemos hallado que sólo el 33% de nuestra población tenía neutrofilia, con una cifra media de $6 \pm 4\%$. La sensibilidad de dicho parámetro respecto al riesgo de fallecer fue muy baja (25%), con una moderada especificidad (65%).

Contrastando con lo referido en algunos trabajos precedentes del ámbito anglosajón, la neutrofilia en el LBA es probablemente de escasa utilidad pronóstica en nuestro medio. Ello sería fruto de diversos factores, entre los que cabría destacar el tipo de población (en su mayoría adictos a drogas por vía parenteral, ADVP) y la modalidad terapéutica utilizada (tratamiento empírico y precoz).

Arch Bronconeumol 1994; 30:192-195

Neutrophilia in the bronchoalveolar lavage of patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Reflections on its prognostic value in our context

The prognostic value of neutrophilia (> 5%) in bronchoalveolar lavage (BAL) in our context is studied in 21 patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia.

Neutrophilia does not seem to be a good prognostic indicator in our context. We have found this condition, with a mean of $6 \pm 4\%$, in only 33% of our sample. The sensitivity of this parameter with respect to risk of death was very low (25%), while specificity was moderate (65%).

In contrast with what has been reported in studies done with Anglo-Saxon populations, neutrophilia in BAL is probably of little prognostic use in our context. This may be due to various factors, among them the type of population (most being intravenous drug users) and the therapeutic protocol (early empirical treatment).

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) es una de las infecciones más frecuentes en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)¹. A pesar de los recientes avances en los campos del diagnóstico, la prevención y la terapéutica, afecta a un 60% de estos enfermos y su mortalidad es de un 20 a un 30%^{2,3}. Por estos motivos se han intentado identificar diversos factores pronósticos. Entre ellos se ha propuesto la utilidad de la cifra de neutrófilos en el lavado broncoalveolar (LBA). Un valor superior a un 5% se asociaría a un peor pronóstico²⁻⁵.

Correspondencia: Dr. J. Sauleda Roig.
Servicio de Neumología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

Recibido: 7-1-1993; aceptado para su publicación: 31-8-1993.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la neutrofilia en el LBA como marcador pronóstico en pacientes con sida y NPC en nuestro medio. Éste se caracteriza fundamentalmente por: a) mayoría de pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP); b) retraso del paciente en acudir al centro hospitalario en relación al inicio de la semiología, y c) instauración de un tratamiento empírico y precoz ya en la hospitalización.

Pacientes y métodos

En nuestro centro se han diagnosticado 27 pacientes con NPC entre julio de 1989 y mayo de 1991. De éstos se han incluido 21 en el estudio (17 varones y 4 mujeres; edad media \pm DE, 30 ± 5 años), habiéndose excluido los restantes por motivos que se exponen más adelante. De los pacientes estudiados (tabla I), 17 (81%) eran ADVP, 3 homosexua-



TABLA I
Características clínicas, radiológicas, analíticas y evolución

Paciente número	Edad (años)	Sexo	Grupo de riesgo	Duración (semanas)	Tos	Disnea	Fiebre	Radiología	PaO ₂ (Torr)	AaO ₂ (Torr)	Neutrófilos (LBA, %)	Mortalidad
1	38	V	ADVP	16	+	+	+	DD	68	46	5	-
2	26	V	ADVP	3	+	+	+	AL	71	47	10	-
3	27	V	Homosexual	8	+	+	+	AL	63	57	8	-
4	30	M	ADVP	8	+	+	+	ID	ND	ND	8	-
5	30	V	ADVP	8	-	+	+	ID	58	59	2	-
6	33	V	ADVP	3	+	+	+	AL	44	66	5	-
7	22	M	PVIH	4	+	-	+	ID	ND	ND	1	+
8	19	V	ADVP	1	+	+	-	ID	94	8	5	-
9	45	V	Homosexual	2	+	-	+	ID	92	23	2	-
10	32	V	ADVP	1	+	+	-	AD	59	49	1	-
11	32	V	ADVP	2	+	+	+	ID	70	38	20	-
12	33	V	ADVP	4	+	+	+	ID	86	28	5	+
13	31	M	ADVP	4	+	+	+	ID	ND	ND	3	+
14	28	V	ADVP	8	+	+	-	ID	59	52	3	-
15	27	V	ADVP	3	+	+	-	MD	50	51	5	-
16	38	V	ADVP	1	+	-	+	ID	68	46	5	-
17	27	V	ADVP	1	+	+	+	ID	59	28	2	-
18	32	V	ADVP	4	+	+	-	ID	ND	ND	2	-
19	31	V	ADVP	4	+	+	+	ID	ND	ND	10	-
20	28	M	ADVP	4	+	+	+	ID	62	56	10	-
21	30	V	Homosexual	3	+	+	+	AD	40	70	11	+

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral. PVIH: compañera sexual de un paciente infectado por el VIH. DD: destructivo difuso. AL: alveolar localizado. ID: intersticial difuso. AD: alveolar difuso. MD: mixto difuso. ND: no disponible.

les (14%) y la restante era compañera sexual de un sujeto infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Todos los pacientes, excepto uno (paciente 5) presentaron el primer episodio de NPC.

Los criterios de inclusión fueron: a) presencia de anticuerpos frente al VIH; demostrados inicialmente por la técnica de ELISA y confirmados posteriormente por Western blot; b) clínica y radiología características de neumonía, y c) demostración del *Pneumocystis carinii* en el LBA.

La fibrobroncoscopia con LBA se efectuó siempre en los primeros 3 días del ingreso. El LBA se realizó en lóbulo medio o lingula según la localización de los infiltrados pulmonares. Se instilaron a través del fibrobroncoscopio 150 ml de suero fisiológico (solución al 0,9%) en fracciones de 25 ml. Después de cada instilación se recogieron de 15 a 20 ml, desechando la fracción correspondiente a la primera instilación. Se desechó esta primera fracción del LBA ya que ésta puede ser más representativa de secreciones bronquiales que de alveolares. Por tanto, sería igual para identificar microorganismos pero no sería útil para el recuento celular diferencial. El LBA se dividió en dos partes: una parte fue procesada para microbiología (bacterias, micobacterias y hongos), mientras que la otra parte se remitió al laboratorio de anatomía patológica. Esta última fue filtrada sin reconstituirse. Parte del sedimento se procesó en la citocentrífuga (Cytospin-2, Shandon) a 450 rpm durante 8 minutos. Posteriormente se fijó en alcohol y se procedió a las tinciones de Papanicolaou y de Gomori. En la primera de ellas se realizó el recuento celular diferencial mediante un microscopio óptico (BH-2 Olympus), a partir de 200 células procedentes de diversos campos escogidos aleatoriamente. El recuento diferencial incluyó macrófagos, polimorfonucleares, linfocitos y eosinófilos. Se consideró como neutrofilia una cifra superior al 5% de neutrófilos.

Se excluyeron del estudio los pacientes de las características ya mencionadas que presentaban alguna de las siguientes: a) otra patología pulmonar concomitante (tuberculosis pulmonar en 3 casos); b) problemas técnicos en la realiza-

ción del LBA (un paciente), y c) enfermos que fallecieron con anterioridad a la realización del LBA (diagnóstico efectuado en dos ocasiones por punción pulmonar necrópsica).

A todos los pacientes se les practicó analítica de ingreso incluyendo gasometría arterial (FIO₂, 0,21) y biología general: hemograma completo, función renal, ionograma, biología hepática y enzimática muscular, entre otras.

Se inició tratamiento empírico de la NPC con cotrimoxazol en todos los pacientes, cambiándose a pentamidina en aquellos enfermos en que apareció leucopenia durante el curso de tratamiento con cotrimoxazol. El tratamiento se inició de modo empírico, y habitualmente en las primeras horas del ingreso hospitalario.

Tratamiento estadístico. Las diferentes variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar de ésta ($\bar{X} \pm DE$). Para el cálculo de la sensibilidad de la neutrofilia en el LBA respecto a la probabilidad de fallecer se ha utilizado el cociente de número de pacientes con neutrofilia que fallecieron / número total de fallecidos. Para el cálculo de la especificidad se ha utilizado el cociente número de pacientes sin neutrofilia que sobrevivieron / número total de supervivientes. Para determinar correlaciones entre las distintas variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Resultados

Los síntomas más frecuentes fueron la tos (95%), disnea (86%) y fiebre (76%) con una duración media de la semiología de 4 ± 3 semanas (tabla I). Todos los pacientes eran fumadores activos excepto los pacientes 9 y 15. El patrón radiológico más frecuente (tabla I) fue el intersticial (14 casos, 67%); en segundo lugar el alveolar (5 casos, 24%; de éstos, tres eran localizados y dos bilaterales). Los 2 casos restantes correspondían a patrón mixto (alveolointersticial) y destructivo difuso, respectivamente. Fallecieron 4 pa-



cientes (3 ADVP y un homosexual), lo que supone una mortalidad global del 19%. Estos pacientes fallecieron a los 9 ± 4 días del ingreso hospitalario.

Por lo que respecta a los resultados de la gasometría arterial (que no se pudo efectuar en 5 casos) (tabla I) se halló una cifra media de PaO_2 de 65 ± 15 Torr ($8,7 \pm 2$ kpa). El gradiente alveoloarterial de O_2 (Aa-PO_2 , asumiendo un cociente respiratorio de 0,8) fue de 45 ± 16 Torr (6 ± 2 kpa). Trece pacientes (81%) presentaron hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 80$ Torr); de éstos, siete (44%) mostraron insuficiencia respiratoria. Sólo 3 pacientes tuvieron una gasometría arterial totalmente dentro de la normalidad.

La cifra de neutrófilos, macrófagos y linfocitos en el LBA fue de $6 \pm 4\%$, $80 \pm 10\%$ y $14 \pm 9\%$, respectivamente. Siete pacientes presentaron neutrofilia, falleciendo uno de ellos (14%). Del resto de enfermos fallecieron tres. Los 4 pacientes que murieron mostraban valores de 1, 3, 5 y 11% de neutrófilos, respectivamente.

La sensibilidad de la neutrofilia en el LBA como factor pronóstico en nuestra serie fue muy baja: 25%. La especificidad, por el contrario, alcanzó valores del 65%.

No se encontró correlación entre el grado de afectación gasométrica (evaluada a través de la PaO_2 y del AaPO_2) y el número de neutrófilos en el LBA.

Discusión

En los últimos años se han descrito varios marcadores pronósticos en pacientes con NPC y sida. Entre éstos destacan el grado de afectación radiológica inicial⁶, la cifra de AaPO_2 ^{6,7}, unos niveles elevados de LDH en plasma o en el LBA⁸⁻¹⁰, y la neutrofilia en el LBA²⁻⁵. En concreto, este último parámetro ha sido correlacionado con una mayor morbilidad y mortalidad².

Se han propuesto varias posibilidades para explicar la presencia de neutrofilia en el LBA de pacientes con NPC severa². En primer lugar, la inflamación de las vías aéreas conllevaría la acumulación de este tipo celular. Por otra parte, la presencia de neutrófilos en el tracto respiratorio podría reflejar una infección adicional. Una vez establecida la neutrofilia, el fracaso respiratorio se podría explicar por la acumulación de neutrófilos a nivel alveolar, que supondría una agresión tisular probablemente por liberación de sustancias proteolíticas de los lisosomas⁴; a esto se tendría que añadir la lesión producida por la propia presencia de numerosos trofozoitos y quistes de *Pneumocystis carinii*¹¹. La ausencia de una correlación directa entre la PaO_2 y neutrofilia se explica por la etiología multifactorial de la hipoxemia en las neumonías. Los neutrófilos pueden tener un papel en alguno o varios de sus mecanismos causales, pero sin duda no son el único determinante. Hoy se conoce que la hipoxemia observable en las neumonías se debe fundamentalmente a la persistencia de flujo sanguíneo a unidades alveolares nula o escasamente ventiladas (*shunt* y cocientes ventilación/perfusión reducidos, respectiva-

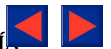
mente)¹². Esto implicaría la existencia de un fracaso parcial del fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica, y podría hallarse en relación con la liberación de sustancias vasodilatadoras en el curso de la inflamación¹³. Aún no se conoce el eventual papel desempeñado por los neutrófilos en este proceso. Por otra parte, se ha sugerido que la acumulación de células leucocitarias en el foco pulmonar podría incrementar el consumo local de O_2 , constituyendo un factor adicional de hipoxemia¹⁴. Sin embargo, este mecanismo no ha podido ser evidenciado en humanos¹⁵. Por último, y al tratarse de una patología intersticial, pueden también hallarse implicados fenómenos de dificultad a la difusión alveolocapilar de O_2 , tanto en ejercicio como en reposo¹⁶.

Como hemos dicho, diversos autores sugieren que un porcentaje de neutrófilos superior al 5% en el LBA comporta un peor pronóstico². Para estos autores, este sería un parámetro con buena sensibilidad (alrededor del 90%) y aceptable especificidad (aproximadamente el 75%), constituyendo el marcador más útil en la evaluación inicial de la gravedad de un episodio de NVC.

En nuestra serie, por el contrario, aunque la neutrofilia fue un hallazgo relativamente frecuente (7 pacientes, 33%) no se asoció a un peor pronóstico. Sólo falleció un enfermo con esta alteración. Por el contrario, en 3 de los 4 pacientes que fallecieron, el LBA realizado presentaba cifras inferiores al 5%. Es decir, la sensibilidad de la prueba fue baja (25%) y la especificidad sólo del 65%, expresando un porcentaje importante de falsos positivos.

Como consecuencia de la baja sensibilidad, las medidas encaminadas a prestar una monitorización a enfermos con neutrofilia inicial, posiblemente serían de escasa utilidad dado que sólo se beneficiaría un pequeño porcentaje de ellos. Por otra parte, se escaparían de dicha monitorización hasta un 21% de pacientes graves, lo que podría repercutir en la mortalidad global.

Existen diferentes alternativas para explicar la disparidad de resultados entre nuestra serie y los previamente publicados por otros autores². En primer lugar¹⁷, el grupo de riesgo para la infección por VIH. En la mayoría de series anglosajonas predomina la homosexualidad, mientras que en nuestra población predomina la drogadicción. No hay estudios que comparen el LBA en ambos grupos de pacientes, con y sin enfermedad pulmonar. En segundo lugar¹⁸, podrían hallarse las diferencias metodológicas en la realización y procesamiento del LBA. Sin embargo, en nuestro centro se realiza esta técnica con una metodología muy similar a las de otros estudios, por lo que no parece una explicación adecuada. Finalmente, y creemos que es el factor más importante, nuestros pacientes recibieron tratamiento empírico en las primeras horas del ingreso; a diferencia de otras series que lo desaconsejan por la potencial toxicidad que ello comporta¹⁹. En nuestra población los efectos indeseables han sido de escasa trascendencia como ya se ha expuesto en un trabajo precedente²⁰. El tipo de conducta terapéutica



mencionada podría explicar que la mortalidad global de nuestro grupo fuera del 19%, inferior a la de otros autores.

En conclusión, creemos que la neutrofilia en el LBA pierde parcialmente su valor pronóstico en la NPC de pacientes con sida en el contexto de una terapia empírica, precoz y agresiva. En nuestro medio, esta variable se revela como portadora de una baja sensibilidad y moderadamente aceptable especificidad. Se hace necesario acotar uno o varios marcadores pronósticos alternativos que prueben su utilidad en nuestro entorno.

Por otra parte, a pesar de la potencial toxicidad que podría comportar el tratamiento antes mencionado, somos partidarios de este tipo de conducta ante la sospecha clínica de NPC. Con ello pensamos que se puede contribuir a disminuir la mortalidad global de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control. Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-USA MMWR 1986; 35:17-21.
- Mason GR, Hashimoto CH, Dickman PS, Foutty LF, Cobb CJ. Prognostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1.336-1.342.
- Smith RL, El Sadr WM, Lewis ML. Correlation of bronchoalveolar lavage cell populations with clinical severity of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 1988; 93:60-64.
- Kaner RJ, Stover DE. Prognostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1.322-1.324.
- Young KR, Rankin JA, Naegel GP, Paul ES, Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage cells and proteins in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Intern Med 1985; 103:522-533.
- Brenner M, Ognibene FP, Lack EE et al. Prognostic factors and life expectancy of patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1.199-1.206.
- Garay SM, Greene J. Prognostic indicators in the initial presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 1989; 95:769-772.
- Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am Rev Respir Dis 1988; 137:796-800.
- Kagawa FT, Kirsch CM, Yenokida GG, Levine ML. Serum lactate dehydrogenase activity in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 1988; 94:1.031-1.033.
- Smith RL, Ripps CS, Lewis ML. Elevated lactate dehydrogenase values in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 1988; 93:987-992.
- El-Sadr W, Simberkoff MS. Survival and prognostic factors in severe *Pneumocystis carinii* pneumonia requiring mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1.264-1.267.
- Gea J, Rodríguez-Roisin R, Roca J et al. Ventilation-Perfusion inequality in patients with pneumonia. Effects of 100% oxygen and postural changes. Am Rev Respir Dis 1988; 137:A 271.
- Hanly P, Sienko A, Light RB. Role of endogenous prostaglandins in the hemodynamic changes during acute experimental pseudomonas pneumonia with bacteriemia. Am Rev Respir Dis 1986; 133:A 77.
- Light RB. Intrapulmonary oxygen consumption in experimental pneumococcal pneumonia. J Appl Physiol 1988; 64:2.490-2.495.
- Gea J, Agustí A GN, Roca J et al. Lack of intrapulmonary oxygen consumption in patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1990; 141 Supl:A 929.
- Agustí A GN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R. Mechanism of gas exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1991; 143:219-225.
- Kaner RJ. Prognostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS: Effects of an aggressive therapeutic approach. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1.081.
- Mason GR. Prognostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS: Effects of an aggressive therapeutic approach. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1.081.
- Stover DE. Presumed *Pneumocystis carinii* pneumonia should be treated empirically in patients with the Acquired Immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138:1.076-1.077.
- Soler-Bel J, Tapiz A, Miralles R, Garcés Jarque J.M. Efectos adversos del cotrimoxazol y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Rev Clin Esp 1989; 184:85-86.