



MESA 2

Fibrobroncoscopia y BAL en la enfermedad broncopulmonar

M.I. Barrio Gómez de Agüero

Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

Hasta hace unos años la indicación de fibrobroncoscopia en los pacientes con fibrosis quística (FQ) era empleada sólo con fines terapéuticos, generalmente en caso de complicaciones, atelectasias persistentes o mala evolución clínica.

Con el inicio de programas de cribado neonatal nos encontramos ante un nuevo reto, y es que queremos conocer cuál es la verdadera historia del inicio y progresión de la enfermedad para poder evitar o detener la cascada de acontecimientos que inevitablemente van a desencadenar los procesos de infección e inflamación y el daño consecuente a nivel pulmonar, que es el que va a marcar la morbilidad y mortalidad en estos enfermos.

Diversos estudios demuestran la presencia ya en los primeros años de vida de enfermedad pulmonar¹. La función pulmonar puede estar afectada, algunos pueden tener infección pulmonar, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y hay también datos que demuestran que también existe inflamación pulmonar en los primeros años de vida^{2,3}, con un debate aún sin resolver, de si precede a la infección o es simplemente consecuencia, aunque estudios longitudinales en pacientes diagnosticados por cribado neonatal sugieren que la inflamación se debe a una carga infecciosa en estos pacientes⁴. Sin embargo, el diagnóstico de la infección pulmonar en los niños no es fácil, ya que las secreciones orofaríngeas tienen un bajo poder predictivo positivo, en torno a un 41-44%⁵, para detectar infección respiratoria baja con *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que el BAL sería la única forma posible de estudiar los mecanismos de infección e inflamación en los niños afectados de FQ.

Con el fin de optimizar el rendimiento de estos estudios de investigación, en febrero de 2007 la ERS patrocinó una reunión para estandarizar el BAL para la "vigilancia" microbiológica en los niños con FQ⁶, aconsejándose una serie de recomendaciones que se detallan en la tabla I, y siguiendo las indicaciones para la realización de BAL en niños aconsejadas por la Sociedad Respiratoria Europea (ERS Task Force)⁷.

Inflamación y función pulmonar

No está clara la relación entre la inflamación, la infección y el deterioro de la función pulmonar. Se sabe que las infecciones inducen una respuesta inflamatoria aguda y posteriormente crónica, principalmente en las infecciones de vías respiratorias bajas, por *P. aeruginosa* y que la asociación con *S. aureus* empeora la inflamación⁸.

Estudios muy importantes realizados en Australia^{4,6} y EE.UU.¹ demuestran que tanto la inflamación como la infección se detectan desde edades muy tempranas. Los marcadores de inflamación (neutrófilos y citoquinas proinflamatorias) están ya presentes en las primeras semanas de vida y aumentan con la edad y con las infecciones. La infección pulmonar se asocia a detección de elastasa neutrófilica libre y a aumento de mieloperoxidasa en BAL y a marcadores de daño pulmonar por estrés oxidativo (3 clorotiroxina), indicando que las defensas pulmonares antioxidantes y antiproteasas están sobrepasadas en estos pacientes.

En un estudio reciente realizado en niños con FQ⁹ se concluye que hay relación entre la existencia de parámetros de inflamación severa en vías respiratorias bajas, con una mayor afectación en la función pulmonar; sin embargo, otros autores^{10,11}, en estudios en pacientes asintomáticos, no encuentran relación entre la función pulmonar y datos inflamatorios aunque sí ven un deterioro pulmonar a partir de los 6 meses de vida, incluso en ausencia de infección, por lo que se sugiere que habría otros factores que serían responsables del remodelamiento de la vía aérea. Incluso desde una edad tan temprana como los 3 primeros meses ya hay datos de inflamación, infección y alteraciones estructurales¹².

En la actualidad, se están buscando nuevos marcadores inflamatorios que sirvan como biomarcadores y que se pudieran detectar en un futuro incluso de forma no invasiva^{13,14}.

Tabla I Recomendaciones sobre la estandarización del BAL en pacientes con fibrosis quística 2007

| Técnica del BAL |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Se empleará suero fisiológico templado en alícuotas de 1ml/kg con máximo de 20 ml por alícuota • El BAL se realizará en 2 lóbulos. Tres alícuotas en lóbulo medio y otra en llingula o en el lóbulo más afectado • La primera del LM y la alícuota del otro lóbulo se enviarán a estudio microbiológico • La 2.^a y 3.^a del LM se transportarán en hielo para estudios de inflamación, dependiendo de los estudios de mediadores o en análisis proteómicos se requerirá un tratamiento especial del BAL • El recuento se llevará a cabo contando un mínimo de 300 células • Se empleará la concentración más baja de lidocaína (1%) |
| Definición de infección en BAL |
| <ul style="list-style-type: none"> • Infección $\geq 10^5$ CFU/ml (crecimiento profuso) • Colonias aisladas: 10^2-10^4 CFU/ml (crecimiento escaso) • Crecimiento no significativo: $< 10^2$ CFU/ml • Flora mixta oral: múltiples colonias sin organismos predominantes • Se admiten recuentos semicuantitativos ya que algunos centros no pueden disponer de microbiología cuantitativa |
| Estudios de inflamación |
| <ul style="list-style-type: none"> • Debe indicarse el % de líquido recogido • Recuento de células expresadas como n.º de células/ml de BAL • Recuento diferencial de células (macrófagos, neutrófilos, linfocitos, etc.) en cél/ml • Componentes no celulares: marcadores inflamatorios |

Microbiológico

Quizás la mejor justificación de aplicar la FB y BAL en niños con FQ en la actualidad sea la posibilidad de obtener una identificación y tratamiento precoz de la *P. aeruginosa* en niños pequeños que no expectoran.

En un estudio multicéntrico norteamericano¹⁵ en el que se realizaban broncoscopias anuales a niños diagnosticados por cribado neonatal mostraron que al año de vida un 8% había adquirido *P. aeruginosa* en el primer año y casi un 20% al tercer año. En el estudio australiano⁶ encuentran que a los 6 meses, el 3% está infectado por *P. aeruginosa* y el 62% de infecciones detectadas por BAL eran asintomáticas.

Histológico

Se han realizado estudios de biopsia endobronquial en niños^{16,17} para estudiar la existencia de cambios histológicos en la vía aérea proximal a nivel subepitelial o en la matriz extracelular. Este estudio ha sido objeto de críticas desde el punto de vista ético^{18,19}. Pero sus defensores argumentan que habría cambios estructurales desde edades muy tempranas independientes de la infección e inflamación y que podrían beneficiarse de tratamientos especiales, como los macrólidos, para intentar evitar el remodelamiento de la vía aérea.

Conclusiones

- La fibrobroncoscopia y el BAL nos están aportando conocimientos muy interesantes sobre el seguimiento microbiológico y de la patogénesis de la enfermedad pulmonar de la FQ.

- Sigue habiendo dudas sobre la cronología entre la inflamación, infección o alteración de la vía aérea.
- El futuro está en el empleo de marcadores de inflamación y remodelamiento de la vía aérea preferiblemente de forma no invasiva, para poder monitorizar la enfermedad pulmonar y poder actuar lo antes posible con futuros tratamientos desde la primera infancia.

Bibliografía

1. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1075-82.
2. Brennan S, Hall GL, Horak F, Moeller A, Pitrez PM, Franzmann A, et al. Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. *Thorax.* 2005;60(2):159-63.
3. Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):186-91.
4. Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):500-10.
5. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(5):321-8.
6. Brennan S, Gangell C, Wainwright C, Sly PD. Disease surveillance using bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):151-9.
7. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* 2000;15(1):217-31.

8. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, et al. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;154(2):183-8.
9. Peterson-Carmichael SL, Harris WT, Goel R, Noah TL, Johnson R, Leigh MW, et al. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(5):503-11.
10. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1238-44.
11. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):306-11.
12. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.
13. Wolak JE, Esther CR, Jr, O'Connell TM. Metabolomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from cystic fibrosis patients. *Biomarkers*. 2009;14(1):55-60.
14. MacGregor G, Gray RD, Hilliard TN, Imrie M, Boyd AC, Alton EW, et al. Biomarkers for cystic fibrosis lung disease: application of SELDI-TOF mass spectrometry to BAL fluid. *J.Cyst Fibros* 2008 Sep;7(5):352-358.
15. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000;16(4):749-67.
16. Molina-Teran A, Hilliard TN, Saglani S, Haxby E, Scallan M, Bush A, et al. Safety of endobronchial biopsy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(11):1021-4.
17. Regamey N, Hilliard TN, Saglani S, Zhu J, Scallan M, Balfour-Lynn IM, et al. Quality, size, and composition of pediatric endobronchial biopsies in cystic fibrosis. *Chest*. 2007;131(6):1710-7.
18. Mallory GB, Jr. Pitfalls in non-therapeutic research in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(11):1014-6; discussion 1017-20.
19. Colin AA, Ali-Dinar T. Endobronchial biopsy in childhood. *Chest*. 2007;131(6):1626-7.