

# Utilidad del lavado broncoalveolar para la detección microbiológica, y factores asociados, en receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos: estudio de cohorte retrospectivo

## Usefulness of bronchoalveolar lavage for microbiological detection and associated factors in hematopoietic stem cell transplant receivers: a retrospective cohort study

Agustín Matías Muñoz<sup>1</sup>, Hernán Luis Canale<sup>1,2</sup>, Malena Colombo<sup>3</sup>, Morena Montalvo<sup>3</sup>, Marcos Esteban Caligaris<sup>1</sup>, Verónica Fernández<sup>1,4</sup>, José Daniel Benso<sup>1,4</sup>, Alberto Daniel Giménez Conca<sup>1,5</sup>, Georgina Emilia Bendek<sup>1,5</sup>, Joaquín Maritano Furcada<sup>1,2</sup> y Horacio Matías Castro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Departamento de Medicina Interna, Sección de Neumonología.

<sup>3</sup>Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>4</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Departamento de Medicina Interna, Sección de Infectología.

<sup>5</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Departamento de Medicina Interna, Sección de Hematología.

Conflictos de interés: ninguno.

Financiamiento: no hubo financiamiento externo a la institución.

Recibido: 6 de abril de 2022 (segunda versión: 4 de noviembre de 2022) / Aceptado: 14 de julio de 2023

### Resumen

**Introducción:** Las opacidades pulmonares en receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) representan un desafío diagnóstico y son una causa de morbimortalidad. Existen grandes discrepancias con respecto a la sensibilidad diagnóstica del lavado broncoalveolar (LBA), sus complicaciones, y los factores asociados a la identificación microbiológica. **Objetivos:** Conocer la utilidad del estudio microbiológico del LBA en el diagnóstico, modificación de la conducta médica y estimar las complicaciones y mortalidad asociada al procedimiento, en receptores de TPH con opacidades pulmonares. **Pacientes y Métodos:** Estudio de cohorte, retrospectivo, en adultos receptores de TPH a los que se les realizó una broncoscopia con LBA por presentar opacidades pulmonares, en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 01/01/2011 y el 31/12/2020. **Resultados:** De los 189 procedimientos analizados, en 79 se logró un hallazgo microbiológico (41,8%) y 122 permitieron modificar la conducta médica (64,6%). En 11 casos se observaron complicaciones graves dentro de las 12 horas (5,8%) de efectuado el LBA. La mortalidad intrahospitalaria fue de 16,8% (N = 21/125). El valor de neutrófilos en sangre previo al LBA (p = 0,037) y la presencia de nódulos pulmonares como lesión tomográfica predominante (p = 0,029) se asociaron independientemente

### Abstract

**Background:** Lung opacities are a cause of morbimortality in bone marrow transplant patients, and represent a diagnostic challenge. There are large discrepancies regarding the diagnostic sensitivity of bronchoalveolar lavage (BAL), its complications, and the factors associated with microbiological detection. **Aim:** To know the usefulness of the microbiological study of BAL in the diagnosis, in the modification in medical behavior and to estimate the complications and associated mortality of this diagnostic procedure in patients transplanted with hematopoietic progenitor cells with pulmonary opacities. **Methods:** Retrospective cohort study in bone marrow transplant adult patients who underwent bronchoscopy with BAL due to lung opacities at Hospital Italiano de Buenos Aires between 01/01/2011 and 12/31/2020. **Results:** Of the 189 BAL analyzed, 79 presented a microbiological detection (41.8%) and 122 allowed to modify the medical behavior (64.6%). Severe complications were observed within 12 hours after the procedure in 11 cases (5.8%). In-hospital mortality was 16.8% (N = 21/125). The value of blood neutrophils prior to bronchoalveolar lavage (p = 0.037) and the presence of pulmonary nodules as the predominant tomographic lesion (p = 0.029) were independently associated with global microbiological

### Correspondencia a:

Hernán Luis Canale

hernan.canale@hospitalitaliano.org.ar

al hallazgo microbiológico global. *Conclusiones:* Nuestra investigación apoya la realización del LBA como herramienta diagnóstica en pacientes que reciben un TPH y presentan opacidades pulmonares.

*Palabras clave:* lavado broncoalveolar; broncoscopia flexible; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; precursores hematopoyéticos; opacidades pulmonares; inmunocomprometidos.

detection. *Conclusion:* Our research supports the performance of BAL as a diagnostic tool in bone marrow transplant patients with lung opacities.

*Keywords:* bronchoalveolar lavage; flexible bronchoscopy; hematopoietic stem cell transplantation; lung infiltrates; immunocompromised.

## Introducción

Las opacidades pulmonares son una causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, y representan un desafío diagnóstico debido a la gran cantidad de etiologías involucradas<sup>1</sup>.

El uso de antimicrobianos empíricos se ha asociado a mayor riesgo de una terapéutica inefectiva, desarrollo de resistencia y efectos adversos<sup>1</sup>. El lavado broncoalveolar (LBA) a través de la broncoscopia flexible es utilizado para evaluar opacidades pulmonares; sin embargo, no está exenta de riesgos tales como el compromiso hemodinámico y respiratorio<sup>1</sup>. Por otro lado, existen grandes discrepancias con respecto a su sensibilidad diagnóstica (26-69% según diferentes reportes), utilidad (modificación de conducta terapéutica 11-84%) y tasa de complicaciones (1-52%), explicado por el uso de profilaxis, el inicio de tratamiento empírico antes de la obtención de las muestras microbiológicas y de la heterogeneidad de los estudios microbiológicos solicitados<sup>1-13</sup>.

Los pacientes oncohematológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) constituyen un grupo particularmente vulnerable por sus patologías de base, lo que impone una necesidad aún mayor de arribar a un diagnóstico específico. En este contexto, algunos investigadores reportaron un mayor sensibilidad del LBA en pacientes no oncohematológicos comparado con pacientes oncohematológicos<sup>14</sup>, y una mayor sensibilidad diagnóstica entre los pacientes neutropénicos versus los no neutropénicos<sup>14</sup>; sin embargo, estos no fueron hallazgos consistentes en todos los estudios, presentando algunos de ellos resultados totalmente opuestos. La neutropenia profunda (< 100 céls/mm<sup>3</sup>) pareció tener el mayor impacto negativo en el rendimiento diagnóstico de pacientes que reciben un TPH, con opacidades pulmonares, situación que era más marcada aún si el LBA era realizado en forma tardía (cinco o más días después de la detección de la opacidad)<sup>4</sup>. En un estudio retrospectivo que evaluó pacientes con enfermedades oncohematológicas y opacidades pulmonares, se detectaron significativamente más infecciones bacterianas y virales en receptores de TPH y se detectaron más virus en pacientes sin neutropenia<sup>12</sup>. La etiología de la inmunosupresión no se asoció significativamente con la sensibilidad diagnóstica en otros estudios<sup>15,16</sup>.

Otros factores que se han visto relacionados a un mayor rendimiento de la prueba son la presencia de síntomas, la instauración y duración de tratamiento antimicrobiano empírico, la presencia de ciertas alteraciones radiográficas y el tiempo de evolución desde la presentación de la opacidad, entre otras, no siendo unánime la literatura médica en estos aspectos<sup>4,15-18</sup>. En el caso de los receptores de TPH, la presencia de enfermedad injerto versus hospedero, las opacidades pulmonares

difusas y la neutropenia confirieron rendimientos diagnósticos significativamente más bajos, particularmente entre los pacientes a los que se les realizó LBA en forma tardía<sup>4</sup>.

## Objetivo

El objetivo primario fue conocer la utilidad del LBA en el diagnóstico microbiológico, la modificación de la conducta médica, la tasa de complicaciones y la mortalidad asociadas al LBA en pacientes receptores de TPH que cursan con opacidades pulmonares. Un objetivo secundario fue identificar los factores asociados a la detección microbiológica.

## Pacientes y Métodos

### Diseño

Estudio de cohorte, retrospectivo, en receptores de TPH a los que se les realizó una broncoscopia con LBA por opacidades pulmonares en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020. Los resultados del estudio fueron clasificados como positivo o negativo de acuerdo a la detección de microorganismos y se evaluaron diversos factores asociados a ello. La unidad de análisis fue el LBA.

### Ámbito

El HIBA es un centro de alta complejidad acreditado por la *Joint Commission International*, que cuenta con dos sedes, una central en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y otra en la Provincia de Buenos Aires. Tiene una historia clínica electrónica integrada que registra los estudios complementarios realizados en la institución, los episodios de consultas ambulatorias, en la central de emergencias, de internación y de seguimiento domiciliario. El HIBA es un centro de derivación de pacientes con enfermedades oncohematológicas, donde entre enero de 2003 y junio de 2019 se realizaron 640 TPH.

### Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes del HIBA receptores de TPH con opacidades pulmonares a los que se les realizó una broncoscopia con LBA con análisis microbiológico posterior
- Edad mayor o igual a 18 años
- Fecha de realización de broncoscopia entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020
- Tomografía computada de tórax de alta resolución (TACAR) con opacidades pulmonares realizada dentro de los siete días previos al LBA.

### **Desenlaces del estudio y variables potencialmente asociadas a la identificación microbiológica**

Se estimó la sensibilidad diagnóstica considerando como positivo al estudio ante la presencia de cualquier hallazgo microbiológico por cualquier método (microscopía directa y cultivos, biología molecular, anatomía patológica, y/o presencia de antígenos). No se consideró como resultados positivos a diagnósticos no indicativos de infección como la hemorragia alveolar difusa. Se definió al cambio de conducta terapéutica como la modificación, cambio en la duración o suspensión del tratamiento antimicrobiano. Se consideró a la complicación asociada al LBA como el traslado a unidad de cuidados críticos, intubación orotraqueal o muerte dentro de las 12 horas de realizado el estudio. La mortalidad intrahospitalaria se definió como aquellos pacientes que fallecieron durante la internación en la que se realizó el LBA. Se analizaron variables demográficas, comorbilidades relacionadas al trasplante, parámetros de laboratorio, manifestaciones clínicas, profilaxis y tratamientos antimicrobianos, y sus características radiológicas, para evaluar factores asociados a la pesquisa microbiológica.

### **Esquemas de profilaxis**

Las profilaxis utilizadas variaron según el tipo de trasplante. En todos los casos se utilizó aciclovir. En trasplantes autólogos no se utilizó rutinariamente profilaxis antifúngica ni para citomegalovirus (CMV), e iniciaron cotrimoxazol únicamente al alcanzar la recuperación hematológica (implante). En trasplantes alogénicos, los pacientes recibieron nebulizaciones con pentamidina como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* cada 21 días, hasta el inicio de cotrimoxazol con el implante, y anfotericina o posaconazol. Los pacientes de alto riesgo recibieron ganciclovir o valganciclovir.

### **Muestras respiratorias**

En todas las muestras del LBA se solicitó de rutina: revisión directa con tinción de Gram para bacterias, examen en fresco con o sin hidróxido de potasio y calcoflúor para hongos, Ziehl Neelsen para micobacterias y Gram-Weigert/Giemsa para *P. jirovecii*. También galactomanano, reacción de polimerasa en cadena (RPC) para detección de *P. jirovecii*, cultivo de micobacterias, RPC para detección de *Mycobacterium tuberculosis* complex y micobacterias no tuberculosas. La presencia de galactomanano se evaluó a través de una prueba ELISA (Platelia™ *Aspergillus*, Bio Rad). La solicitud de virus respiratorios y la RPC múltiple de vía aérea inferior dependieron del criterio médico y de su disponibilidad. Se utilizó el panel respiratorio por PCR Multiplex GenomeLab GeXP desde el 2011 hasta 2018, examen que detecta virus influenza A, B y C, parainfluenza 1-4, metapneumovirus humano, adenovirus, virus res-

piratorio sincicial y rinovirus/enterovirus. A partir del 2018 se realizaron las determinaciones por Film Array Panel Respiratorio, que agrega al anterior *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* group; *Proteus* spp.; *Moraxella catarrhalis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; coronavirus; además detecta genes de mecanismos de resistencia a meticilina, carbapenemasas y  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Realizamos el diagnóstico de neumonía por CMV en base a la observación de inclusiones intranucleares características o la detección de antígenos específicos por inmunofluorescencia en el estudio citológico del LBA. En el estudio citológico por anatomía patológica, las tinciones realizadas fueron Grocott y Ziehl Neelsen. Los cultivos bacterianos se realizaron en medios sólidos y líquidos, los micológicos en medios selectivos y para micobacterias en medio de Lowenstein-Jensen.

### **Recolección de datos y aspectos éticos**

La recolección de datos se realizó de la historia clínica electrónica del HIBA y fueron recuperados por los investigadores. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del HIBA (protocolo 3779).

### **Procedimiento de muestreo**

Se incluyeron consecutivamente a todos los pacientes a los que se les realizó un LBA que cumplieran con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

### **Análisis estadístico**

Se describieron las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. Se presentaron las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil según distribución observada.

Las prevalencias de los desenlaces de interés se expresaron con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC 95%) con el método asintótico o exacto según supuestos, considerando como denominador el número total de LBA realizados. A diferencia de los anteriores, para calcular la mortalidad intrahospitalaria y evitar un problema de dependencia de los datos, se consideró únicamente el primer LBA realizado a cada paciente, considerando como denominador el número total de pacientes expuestos al procedimiento de interés.

Se evaluó la asociación entre variables categóricas con la prueba de  $\chi^2$  o exacto de Fisher según supuestos, y para las variables continuas con la prueba T de Student o Wilcoxon según distribución observada.

Para el desenlace *detección microbiológica* global, se utilizó un modelo de regresión logística simple para calcular el *odds ratio* crudo con sus IC 95% de variables que presentaron en el análisis bivariado un valor de  $p < 0,20$ . Se continuó con el análisis multivariado a través de un modelo de regresión logística múltiple para calcular el OR ajustado con sus IC 95% de las variables que presentaron un valor de  $p < 0,20$  en el análisis bivariado. No se consideraron para el modelo múltiple las variables relacionadas a los pacientes: edad, sexo, enfermedad de base, antecedentes y tipo de trasplante.

El análisis bivariado y multivariado, se repitió considerando diferentes desenlaces: la detección de bacterias y/u hongos sin virus, la detección exclusivamente de bacterias, y la detección exclusivamente de hongos. En el análisis multivariado del primer evento (detección de bacterias y/u hongos) se incluyeron todas las variables que en el bivariado presentaron un valor de  $p < 0,20$ . En el análisis multivariado del segundo evento (detección solo de bacterias) se incluyeron todas las variables que en el bivariado presentaron un valor de  $p < 0,05$ . En el análisis multivariado del tercer evento (detección solo de hongos) se incluyeron todas las variables que en el bivariado presentaron un valor de  $p < 0,16$ . Se consideraron estadísticamente significativas las probabilidades menores a 5%.

El análisis estadístico se realizó con el software STATA versión 15.0, excepto por las incidencias acumuladas y sus IC 95% que se calcularon con el software R Studio versión 4.0.4.

## Resultados

Durante el período 2011-2020 se registraron 863 LBA en pacientes con enfermedades oncohematológicas. Se excluyeron 674 y se analizaron 189 LBA realizados en 125 pacientes que recibieran un TPH (Figura 1).

La Tabla 1 resume las características generales de la población y según la presencia o ausencia de detección microbiológica global. Los pacientes presentaron una mediana de edad de 56 años (RIC 40-63), mayoritariamente fueron hombres (65%) y receptores de trasplante alogénico (54%). El 22% (N = 42) de las broncoscopias fue realizada en unidades de cuidados críticos y 14% (N = 27) en pacientes en ventilación mecánica. El síntoma más frecuente fue la fiebre (79%, 149/189) seguida de la tos o expectoración (49%, 93/189) y de disnea (26%, 50/189). La mayoría de los pacientes recibió tratamiento antimicrobiano empírico previo a la realización del LBA (79%, 149/189), con una mediana de dos días (RIC 1-5) entre el inicio de los mismos y el LBA. El patrón tomográfico más frecuente fue el vidrio esmerilado (47%) seguido de la consolidación (33%).

De los 189 LBA analizados, en 79 se tuvo un hallazgo microbiológico (41,8%) y en 122 permitieron modificar la conducta médica (64,6%) (Tabla 2). Se registraron 11 complicaciones asociadas al LBA (5,8%, 11/189), todos necesitaron ser trasladados a unidades de cuidados críticos dentro las 12 horas posteriores al procedimiento. No se registraron muertes o necesidad de intubación dentro de las 12 horas posteriores al LBA (Tabla 2). La mortalidad intrahospitalaria fue de 16,8% (N = 21/125, IC95% 11-25). Al comparar la mortalidad entre los que tuvieron y no tuvieron detección de microorganismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (16,7 contra 16,9,  $p = 0,975$ ). Ninguna muerte se asoció al LBA o se produjo dentro de las 48 horas de realizado el mismo.

En la Tabla 3 se describen los microorganismos identificados. Los rescates bacteriológicos más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (25,8%) y *Staphylococcus aureus* (22,5%). Los virus de mayor prevalencia fueron parainfluenza (31,8%) y rinovirus (22,7%). El hallazgo micológico de mayor frecuencia fue *Aspergillus* spp. (51,5%), por cultivo o galactomanano, seguido por *P. jirovecii* (33,3%).

En el análisis bivariado se observó una asociación entre el hallazgo microbiológico global y el valor de leucocitos ( $p = 0,045$ ) y neutrófilos en sangre ( $p = 0,033$ ), y un patrón nodular pulmonar en la TACAR como lesión predominante ( $p = 0,037$ ) (Tabla 1). No hubo diferencias en las complicaciones graves en las primeras 12 horas post-procedimiento ( $p = 0,76$ ) y en la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,98$ ) entre los grupos.

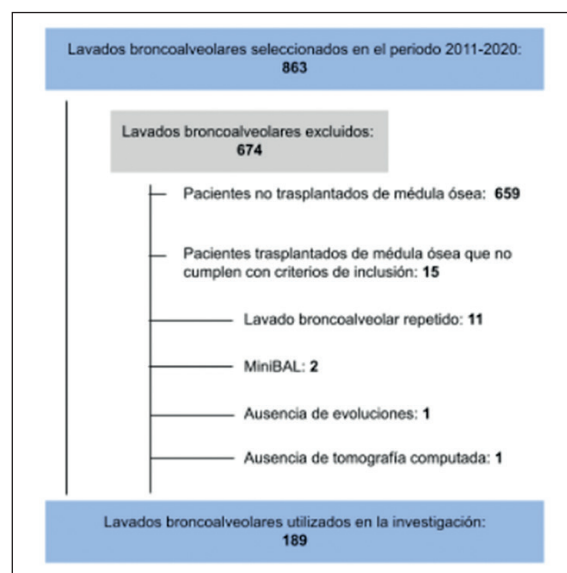


Figura 1. Diagrama de flujo. Lavados broncoalveolares efectuados en pacientes con enfermedades oncohematológicas. Proceso de selección para el análisis de la casuística.

**Tabla 1. Lavado broncoalveolar en pacientes receptores de TPH. Características generales de la población y según la presencia o ausencia de detección microbiológica global**

Características	General (n = 189)	Detección SI (n = 79)	Detección NO (n = 110)	Valor de p
Edad en años Me (P25 -75)	56 (40-63)	54 (39-63)	56,5 (40-6)	0,44
Sexo masculino n (%)	122 (64,55)	54 (68,3)	68 (61,8)	0,35
Antecedentes n (%)				
Diabetes mellitus	24 (12,70)	10 (12,6)	14 (12,7)	0,99
Fumador o ex fumador	67 (35,45)	26 (32,9)	41 (37,2)	0,54
EPOC/ASMA	20 (10,58)	11 (13,9)	9 (8,1)	0,21
Insuficiencia renal crónica	29 (15,34)	13 (16,4)	16 (14,5)	0,72
Cardiovasculares	16 (8,47)	3 (3,8)	13 (11,8)	0,051
Enfermedad de base n (%)				0,93
Linfoma no Hodgkin	34 (17,99)	13 (16,4)	21 (19,0)	
Linfoma de Hodgkin	19 (10,05)	9 (11,3)	10 (9,0)	
Leucemia mieloide aguda	34 (17,99)	17 (21,5)	17 (15,4)	
Leucemia mieloide crónica	2 (1,06)	1 (1,2)	1 (0,9)	
Leucemia linfocítica aguda	19 (10,05)	7 (8,8)	12 (10,9)	
Mieloma/enfermedad de células plasmáticas	57 (30,16)	21 (26,5)	36 (32,7)	
Mielodisplasia	20 (10,58)	9 (11,3)	11 (10,0)	
Otras	4 (2,12)	2 (2,5)	2 (1,8)	
Trasplante n (%)				0,69
Autólogo	87 (46,03)	35 (44,3)	52 (47,2)	
Alogénico	102 (53,97)	44 (55,7)	58 (52,7)	
Ubicación en unidades de cuidados críticos n (%)	42 (22,22)	21 (26,5)	21 (19,0)	0,22
Laboratorio				
Leucocitos/mm <sup>3</sup> Me (P25-75)	3.749 (1.500-6.697)	4.370 (2.043-8.727)	3.517 (1.400-5.608)	<b>0,045</b>
Más de 4.000 leucocitos/ mm <sup>3</sup> n (%)	88 (46,56%)	41 (51,9)	47 (49,7)	0,21
Neutrófilos/mm <sup>3</sup> Me (P25-75)	2.262,4 (877,68 - 4.875)	2.949,45 (975-6.661,12)	1.976,24 (871,5 - 3.806,4)	0,033
Más de 500 neutrófilos n (%)	153 (80,95)	63 (79,75)	90 (81,8)	0,72
Plaquetas/mm <sup>3</sup> Me (P25-75)	43.800 (18.000-111.400)	53.800 (186.000-140.000)	37.850 (17.300-83.700)	0,19
Presentación clínica n (%)				
Fiebre	149 (78,8)	61 (77,2)	88 (80,0)	0,64
Escalofríos	47 (24,8)	15 (18,9)	32 (29,0)	0,11
Tos/expectoración	93 (49,2)	43 (54,4)	50 (45,4)	0,22
Disnea	50 (26,4)	20 (25,3)	30 (27,2)	0,76
Insuficiencia cardíaca	47 (24,8)	16 (20,25)	31 (28,1)	0,21
Síntomas pleuríticos	12 (6,3)	4 (5,0)	8 (7,2)	0,54
Intubación orotraqueal n (%)	27 (14,2)	14 (17,7)	13 (11,8)	0,25
Profilaxis n (%)				
Bacteriana	27 (14,2)	11 (13,9)	16 (14,5)	0,90
Pneumocystis jirovecii	110 (58,2)	51 (64,5)	59 (53,6)	0,13
Hongos filamentosos	27 (14,2)	9 (11,3)	18 (16,3)	0,34
Tratamiento n (%)				
Antibacterianos	149 (78,8)	65 (82,2)	84 (76,3)	0,33
Antimicóticos	66 (34,9)	26 (32,9)	40 (36,3)	0,62
Antivirales	49 (25,9)	16 (20,2)	33 (30,0)	0,13

Patrón tomográfico predominante n (%)				
Consolidación	63 (33,3)	27 (34,1)	36 (32,7)	0,84
Vidrio esmerilado	89 (47,0)	40 (50,6)	49 (44,5)	0,41
Nódulo	23 (12,1)	5 (6,3)	18 (16,3)	<b>0,037</b>
Extensión radiológica n (%)				
Lobar	54 (28,7)	21 (26,58)	33 (30,0)	
Multilobar	135 (71,4)	58 (73,42)	77 (70,0)	
Diferencias entre fechas de interés en días Me (P25-P75)				
Inicio de antimicrobianos y LBA	2 (1-5)	2 (1-4)	2 (0,5-6)	0,90
Realización de la tomografía y LBA	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,93
Inicio de antimicóticos y LBA	1 (0-6)	2 (0-10)	1 (0-5)	0,43
Inicio de la quimioterapia y LBA	82 (21-304)	82 (22-295)	76 (18-344)	0,81
Infusión de células madre y LBA	217 (31-502)	271 (57-491)	187,5 (23-547)	0,40

TPH: precursores hematopoyéticos, Me: mediana, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, LBA: lavado broncoalveolar.

**Tabla 2. Lavado broncoalveolar en pacientes receptores de TPH. Prevalencias de los desenlaces del estudio y sus respectivos intervalos de confianza 95%**

	Número de eventos / número total de LBA realizados	Prevalencia por cada 100 LBA en el periodo 2011-2020	IC 95%
Detección de microorganismo	79 / 189	41,80	34,77 - 48,83
Bacterias	31 / 189	16,40	11,12 - 21,68
Hongos	33 / 189	17,46	12,05 - 22,87
Virus	22 / 189	11,64	7,07 - 16,21
Cambio de conducta*	122 / 189	64,55	57,73 - 71,37
Complicaciones en las primeras 12 horas post- LBA**	11 / 189	5,82	2,48 - 9,16

TPH: precursores hematopoyéticos, LBA: Lavado broncoalveolar, IC 95%: Intervalo de confianza 95%. \*Modificación del tratamiento, cambio en la duración o suspensión del antimicrobiano. \*\*Traslado a unidad de cuidados críticos.

Al construir un modelo multivariado, el valor de neutrófilos previo al LBA (OR ajustado por cada 500 neutrófilos de aumento = 1,04 (1,003-1,08),  $p = 0,037$ ) y la presencia de nódulos pulmonares como lesión tomográfica predominante (OR ajustado = 0,30 (0,10-0,88),  $p = 0,029$ ) continuaron mostrando diferencias estadísticamente significativas; por lo tanto, son variables que pueden ser interpretadas como factores asociados independientes a la detección microbiológica global. A mayor valor de neutrófilos mayor probabilidad de identificación. Ante la presencia de un patrón nodular en la TACAR, menor probabilidad (Tabla 4).

A su vez, se evaluaron los factores asociados a tres resultados distintos (detección de bacterias y/u hongos sin virus, detección de bacterias, y detección de hongos). El análisis bivariado y multivariado se muestra en la Tabla 5.

Luego de realizar el análisis multivariado, el trata-

miento antiviral previo al LBA (OR ajustado = 0,36 (0,16-0,83),  $p = 0,02$ ) y la presencia de escalofríos como manifestación clínica (OR ajustado = 0,44 (0,20-0,99),  $p = 0,05$ ), se asociaron a una menor probabilidad de pesquisa en forma independiente a la detección de bacterias y/u hongos (Tabla 5).

Al considerar la identificación de bacterias en forma exclusiva, tanto el valor de neutrófilos previo al LBA (OR ajustado por cada 500 neutrófilos de aumento = 1,04 (1,007-1,07),  $p = 0,02$ ), la presencia de consolidación en la tomografía computada como lesión predominante (OR ajustado = 2,85 (1,25-6,51),  $p = 0,01$ ) y el tratamiento antiviral previo (OR ajustado = 0,16 (0,03-0,75),  $p = 0,02$ ), se asociaron en forma independiente. A mayor valor de neutrófilos en sangre y ante la presencia de consolidación la probabilidad de detección bacteriana aumentó, mientras que lo contrario ocurrió con el tratamiento antiviral (Tabla 5).

**Tabla 3. Lavado broncoalveolar en pacientes receptores de TPH. Hallazgos microbiológicos**

Microorganismos	n (%)
<b>Bacterias (n = 31)</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (25,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (22,5)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (6,4)
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (6,4)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (6,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (6,4)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (6,4)
<i>Legionella pneumophila</i>	2 (6,4)
<i>Mycobacterium</i> no tuberculosis	1 (3,2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (3,23)
<i>Nocardia</i> sp.	1 (3,23)
Flora polimicrobiana	1 (3,23)
<b>Virus (n = 22)</b>	
Parainfluenza	7 (31,82)
Rinovirus	5 (22,73)
Influenza	3 (13,64)
Adenovirus	3 (13,64)
Virus respiratorio sincial	2 (9,09)
Citomegalovirus	1 (4,55)
Metapneumovirus	1 (4,55)
<b>Hongos (n = 33)</b>	
<i>Aspergillus</i> spp. confirmado (cultivo) o sospecha (galactomanano)	17 (51,52)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	11 (33,33)
Levaduras <sup>#</sup>	5 (15,15)

TPH: precursores hematopoyéticos. <sup>#</sup>Se consideraron contaminantes. Presentaron aislamientos microbiológicos concomitantes.

Por último, al considerar la detección de hongos en forma exclusiva, la única variable que independientemente se asoció al resultado fue el tratamiento antimicótico previo al LBA (OR ajustado = 2,38 (1,10-5,16), p = 0,03). La presencia de este último aumentó la probabilidad de pesquisa de hongos (Tabla 5).

### Discusión

El LBA sigue siendo una estrategia muy utilizada en la práctica clínica para el diagnóstico etiológico de los pacientes receptores de TPH con opacidades pulmonares. En nuestro centro, en un periodo de 10 años se realizaron 189 procedimientos de LBA, de los cuales 79 presentaron un hallazgo microbiológico (42%) y en 65% indujeron un cambio en la conducta médica. El procedimiento presentó una baja tasa de complicaciones graves dentro de las 12 horas (5,8%), aunque la mortalidad de esta población dentro del episodio de internación fue elevada (16,8%).

El aporte del LBA en el diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes que recibieron un TPH y cursaron con opacidades pulmonares, en el HIBA, fue similar al descrito por otros estudios con un resultado positivo entre 40 y 55%. Las diferencias pueden estar relacionadas a las características de la población, los estudios solicitados y los esquemas de profilaxis. En la mayoría de los casos incluyeron dentro de la sensibilidad diagnóstica a otras patologías pulmonares como hemorragia alveolar difusa<sup>2-6,11</sup>.

Las prevalencias de detección microbiológica fueron de 41% en los hongos (*Aspergillus* spp. y *P. jirovecii* los más frecuentes), 39% en bacterias (*P. aeruginosa* y *S. aureus*, principalmente) y 27% en los virus (parainfluenza y rinovirus los más destacados). Estos hallazgos son similares a los de otros autores, aunque con mayor reporte de CMV<sup>3-5,11</sup>. Esto último podría deberse a que en nuestro

**Tabla 4. Lavado broncoalveolar en pacientes receptores de TPH. Factores asociados a la detección microbiológica global (bacterias y/u hongos y/o virus). Medidas de efecto crudas y ajustadas con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC 95%)**

Variables	OR crudo (IC 95%)	Valor de p	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
500 neutrófilos/ mm <sup>3</sup>	1,04 (1,01-1,08)	<b>0,019</b>	1,04 (1,003-1,08)	<b>0,037</b>
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	1 (0,99-1)	0,26	1 (0,99-1)	0,84
Escalofríos	0,57 (0,28-1,15)	0,115	0,51 (0,24-1,06)	0,07
Profilaxis de <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1,57 (0,87-2,85)	0,134	1,61 (0,85-3,03)	0,14
Tratamiento antiviral	0,59 (0,30-1,17)	0,134	0,51 (0,25-1,06)	0,07
Nódulos en la tomografía	0,35 (0,12-0,97)	<b>0,044</b>	0,30 (0,10-0,88)	<b>0,029</b>

TPH: precursores hematopoyéticos, IC 95%: Intervalo de confianza 95%, OR: Odds ratio.

**Tabla 5. Lavado broncoalveolar en pacientes receptores de TPH. Factores asociados a la detección de bacterias y/u hongos, solo de bacterias, y solo de hongos. Medidas de efecto crudas y ajustadas con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC 95%)**

Variablis	OR crudo (IC 95%)	Valor de p	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
<b>Desenlace de la detección de bacterias y/u hongos</b>				
Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	1 (0,99-1)	0,08	1 (0,99-1)	0,08
Escalofríos	0,48 (0,22-1,05)	0,07	0,44 (0,20-0,99)	<b>0,05</b>
Tratamiento antiviral	0,38 (0,17-0,85)	<b>0,02</b>	0,36 (0,16-0,83)	<b>0,02</b>
Consolidación en la tomografía	1,83 (0,97-3,45)	0,06	1,39 (0,70- 2,76)	0,35
Nódulos en la tomografía	0,40 (0,13-1,24)	0,11	0,38 (0,12- 1,27)	0,12
<b>Desenlace de la detección de bacterias exclusivamente</b>				
500 neutrófilos/mm <sup>3</sup>	1,03 (1,003-1,06)	<b>0,03</b>	1,04 (1,007-1,07)	<b>0,02</b>
Tratamiento antiviral	0,16 (0,04-0,71)	<b>0,02</b>	0,16 (0,03-0,75)	<b>0,02</b>
Consolidación en la tomografía	2,96 (1,35-6,49)	<b>0,01</b>	2,85 (1,25- 6,51)	<b>0,01</b>
<b>Desenlace de la detección de hongos exclusivamente</b>				
Más de 4.000 leucocitos/mm <sup>3</sup>	1,71 (0,80-3,66)	0,17	-	-
Escalofríos	0,48 (0,18-1,34)	0,16	-	-
Profilaxis antibacteriana	0,34 (0,08-1,50)	0,15	0,30 (0,07- 1,38)	0,12
Tratamiento antimicótico	2,32 (1,08-4,97)	<b>0,03</b>	2,38 (1,10-5,16)	<b>0,03</b>
Extensión radiológica multilobar	2 (0,78- 5,16)	0,15	1,98 (0,76-5,18)	0,16

TPH: precursores hematopoyéticos, IC 95%: Intervalo de confianza 95%, OR: *Odds ratio*.

centro no se realizan de rutina técnicas de aislamiento viral por la baja sensibilidad del mismo y lo dificultoso de la técnica y tampoco RPC de CMV en LBA, ya que la positividad de la misma confirma infección, pero no enfermedad por CMV. Por otro lado, los pacientes receptores de trasplante alogénico tienen seguimiento regular con ADNemia de CMV y se realiza terapia preventiva con ganciclovir o foscarnet en caso de resultar positiva, pudiendo impactar en el descenso de casos de neumonitis. Si las pruebas de virus respiratorios y la RPC múltiple de vía aérea inferior (Panel Respiratorio FilmArray) fueran solicitadas de rutina, el rendimiento diagnóstico podría ser mayor.

Este trabajo aporta datos de un largo periodo que abarca 10 años, por lo que las metodologías diagnósticas no fueron constantes. Algunos biomarcadores o técnicas moleculares no se encuentran aún disponibles en nuestro país (como la detección de  $\beta$ -D glucanos, RPC para *Aspergillus* spp o RPC panfúngica) por lo que el estudio de la muestra respiratoria obtenida por LBA sigue siendo la mejor estrategia para obtener diagnóstico microbiológico. La combinación de técnicas diagnósticas tradicionales de tinciones, cultivo, estudio de sensibilidad *in vitro* a antimicrobianos y anatomía patológica, junto con las más novedosas, arrojan mejores resultados que su uso por separado<sup>19</sup>.

A la hora de analizar el cambio de conducta médica (modificación del tratamiento, cambio en la duración o suspensión), nuestra investigación demostró una proporción por arriba del rango reportado con anterioridad, de 20 a 51%<sup>2,4,5</sup>.

Con respecto a la tasa de complicaciones graves dentro de las 12 horas (6%), no produjeron la finalización anticipada de la fibrobroncoscopia en caso alguno. La tasa de complicaciones graves ha sido reportada en 10% mientras que, en el estudio de Gilbert y cols., se observó una tasa de 30% en las primeras 24 horas con solo 5% de carácter mayor<sup>1-5</sup>. La mortalidad intrahospitalaria fue de 16,8%, pero la identificación de microorganismos desde el LBA no se asoció a una menor mortalidad, aunque seguramente el tamaño muestral de nuestro estudio tiene bajo poder para detectar diferencias en mortalidad entre grupos. Si bien en nuestra investigación no tuvimos en cuenta el tiempo al evento, otros trabajos han demostrado una elevada mortalidad. Hofmeister y cols., comunicaron una mortalidad a los 2 meses de 65% y Burger y cols., 43 y 52%, a los 30 días y 1 año, respectivamente<sup>2-3</sup>, resultado que no parece ser explicada por el procedimiento *per se*, sino por la vulnerabilidad de la población evaluada. La broncoscopia puede ser solo un marcador de la gravedad de la enfermedad o un marcador de diagnósticos subyacentes con peor pronóstico o sin terapias efectivas.

Como factores asociados a la detección microbiológica global se identificaron como variables independientes el recuento de neutrófilos sanguíneos previo al LBA (mayor sensibilidad a mayor cantidad de neutrófilos en sangre) y la presencia de nódulos pulmonares en la tomografía (relacionados con una menor sensibilidad). En el mismo sentido, el estudio de Shannon y cols., encontró a la neutropenia profunda ( $<100$  céls/mm<sup>3</sup>) como la variable de mayor impacto negativo en el rendimiento diagnóstico de pacientes que recibieran TPH en el contexto de opacidades pulmonares, situación que era más marcada aún si el LBA era realizado en forma tardía (5 o más días después de la detección de la opacidad)<sup>4</sup>.

Al considerar la detección de bacterias y hongos sin virus, la presencia de escalofríos y el tratamiento antiviral previo al LBA se asociaron independientemente a una menor sensibilidad. Este último mayoritariamente se trataba de la terapia contra CMV, aumentando la probabilidad de una etiología viral en detrimento de otros microorganismos. Con respecto a la recuperación de bacterias exclusivamente, el número de neutrófilos sanguíneos previo al LBA y la presencia de consolidación en la tomografía se relacionaron independientemente a una mayor sensibilidad, y el tratamiento antiviral previo al LBA, a una menor sensibilidad. Creemos que en los pacientes que estaban con tratamiento antiviral la probabilidad pre test de tener una infección bacteriana era menor. Una sospecha clínica de neumonía viral reduce la chance de tener un hallazgo bacteriano en el LBA. Por su lado, el tratamiento antimicótico previo al LBA se asoció independientemente a la detección de hongos en forma exclusiva. Esto se debería al mayor índice de sospecha por parte del equipo tratante y a una baja mediana de días entre el inicio del tratamiento y la realización del LBA.

Las diferencias en días entre el comienzo de antibacterianos/antimicóticos y el LBA no resultaron ser significativas entre el subgrupo con pesquisa y sin pesquisa microbiológico, y en ambos, la mediana de días fue muy baja (antibacterianos 2 días versus 2 días,  $p = 0,90$ , y antimicóticos 2 días versus 1 día,  $p = 0,43$ ). La realización precoz del LBA en el HIBA, luego del diagnóstico de opacidades pulmonares y el inicio de antimicrobianos, podría representar un marcador de calidad institucional y aumentar la sensibilidad diagnóstica. Shannon y cols., compararon la realización temprana versus tardía del LBA, y demostraron una mayor sensibilidad diagnóstica y supervivencia en los primeros<sup>4</sup>.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Los pacientes

incluidos pertenecen a dos centros privados del Área Metropolitana de Buenos Aires y podrían no ser representativos de otras poblaciones. En segundo lugar, el tamaño muestral es relativamente bajo para justificar el efecto de múltiples características sobre el rendimiento diagnóstico del LBA, lo que dificulta incluir más variables en el modelo multivariado. Por otro lado, tomar como unidad de análisis al LBA permitió aumentar el tamaño muestral y el poder del estudio para buscar factores asociados a la identificación microbiológica, pero en algunas ocasiones se ingresaron los datos del mismo paciente en más de una oportunidad a la base de datos, pudiendo esto producir alguna dificultad en la interpretación de la asociación de las variables edad, sexo, enfermedad de base, antecedentes y tipo de trasplante con el desenlace (se analizaron 189 LBA de 125 pacientes). No todos los pacientes tenían realizado el mismo estudio en la búsqueda del (los) agente(s) etiológico(s). Finalmente, al tratarse de un estudio observacional podemos inferir asociación, pero no causalidad.

Dentro de las fortalezas este es el primer trabajo en Latinoamérica que evalúa el rendimiento diagnóstico del LBA y factores asociados al diagnóstico microbiológico en receptores de TPH, pudiendo obtener información local para guiar la toma de decisiones. El uso de la historia clínica electrónica, a través de un sistema de detección, permitió capturar a todos los pacientes con criterios de inclusión, además de presentar los beneficios ya conocidos en la calidad del registro médico y el nivel del control en la información ingresada.

Se requiere de un estudio multicéntrico prospectivo con mayor tamaño muestral para construir un modelo predictor que permita seleccionar con más precisión a aquellos pacientes que se benefician del procedimiento.

## Conclusiones

Nuestra investigación apoya la realización del LBA como herramienta diagnóstica en receptores de TPH que cursan con opacidades pulmonares, destacándose una elevada proporción de diagnósticos microbiológicos, cambios de conducta médica, y baja tasa de complicaciones graves inmediatas. El número de neutrófilos sanguíneos previo al LBA, el patrón tomográfico predominante, la presentación clínica y la administración de tratamientos antimicrobianos previos, modifican la probabilidad de detección microbiológica.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Choo R, Anantham D. Role of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Ann Transl Med* 2019; 7(3): 49. doi: 10.21037/atm.2019.01.21.
- 2.- Hofmeister C C, Czerlanis C, Forsythe S, Stiff P J. Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(10): 693-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705505.
- 3.- Burger C D. Utility of positive bronchoalveolar lavage in predicting respiratory failure after hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Transplant Proc* 2007; 39(5): 1623-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.02.065.
- 4.- Shannon V R, Andersson B S, Lei X, Champlin R E, Kontoyiannis D P. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(4): 647-55. doi: 10.1038/bmt.2009.203.
- 5.- Gilbert C R, Lerner A, Baram M, Awsare B K. Utilidad de la broncoscopia flexible en la evaluación de infiltrados pulmonares en la población con trasplante de células madre hemopoyéticas: experiencia de 14 años en un solo centro. *Archivos de Bronconeumología* 2013; 49(5): 189-95. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.012
- 6.- Sakata K K, Klassen C L, Bollin K B, Grys T E, Slack J L, Wesselius S J, et al. Microbiologic yield of bronchoalveolar lavage specimens from stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2017; 19(3). doi: 10.1111/tid.12684.
- 7.- Hohenadel I A, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001; 56(2):115-20. doi: 10.1136/thorax.56.2.115.
- 8.- Bissinger A L, Einsele H, Hamprecht K, Schumacher U, Kandolf R, Loeffler J, et al. Infectious pulmonary complications after stem cell transplantation or chemotherapy: diagnostic yield of bronchoalveolar lavage. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52(4): 275-80. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.03.005.
- 9.- Boersma W G, Erjavec Z, van der Werf T S, de Vries-Hosper H G, Gouw A S H, Manson W L. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med* 2007; 101(2): 317-25. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.021.
- 10.- Cordani S, Manna A, Vignali M, Tascini C. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in patients with hematological malignancies and pneumonia. *Infez Med* 2008; 16(4): 209-13. PMID: 19155686.
- 11.- Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 2008; 87(4): 291-7. doi: 10.1007/s00277-007-0391-6.
- 12.- Kim S W, Rhee C K, Kang H S, Lee H Y, Kang J Y, Kim S J, et al. Diagnostic value of bronchoscopy in patients with hematologic malignancy and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 2015; 94(1): 153-9. doi: 10.1007/s00277-014-2172-3.
- 13.- Svensson T, Lundström KL, Höglund M, Cherif H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: are invasive diagnostics still needed? *Ups J Med Sci* 2017; 122(1): 56-60. doi: 10.1080/03009734.2016.1237595.
- 14.- Sampsonas F, Kontoyiannis DP, Dickey BF, Evans SE. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer* 2011; 117(15): 3424-33. doi: 10.1002/cncr.25905.
- 15.- Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga A C, Stoller J K, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125(2): 712-22. doi: 10.1378/chest.125.2.712.
- 16.- Kottmann R M, Kelly J, Lyda E, Gurell M, Stalica J, Ormsby W, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage: determinants of yield and impact on management in immunosuppressed patients. *Thorax* 2011; 66(9): 823. doi: 10.1136/thx.2010.145540.
- 17.- Brownback K R, Simpson S Q. Association of bronchoalveolar lavage yield with chest computed tomography findings and symptoms in immunocompromised patients. *Ann Thorac Med* 2013; 8(3): 153-9. doi: 10.4103/1817-1737.114302.
- 18.- Peikert T, Rana S, Edell E S. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(11): 1414-20. doi: 10.4065/80.11.1414.
- 19.- Feinstein M B, Habtes I, Giralt S, Stover D E. Utility of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage among hematologic transplant recipients in the era of noninvasive testing. *Respiration* 2021; 100(4): 339-46. doi: 10.1159/000512376.