

COMPORTAMIENTO CLÍNICO, PATOLÓGICO Y
MICROBIOLÓGICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LAVADO BRONCOALVEOLAR EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO



ANDREA PARRA BUITRAGO MD Residente segundo año
Neumología pediátrica

SARAH ANDREA PULIDO FENTANES MD Residente de segundo
año Neumología pediátrica

UNIVERSIDAD EL BOSQUE - FACULTAD DE MEDICINA

FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

BOGOTÁ D.C.

2017

COMPORTAMIENTO CLÍNICO, PATOLÓGICO Y MICROBIOLÓGICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LAVADO BRONCOALVEOLAR EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO

Investigador principal :

ANDREA PARRA BUITRAGO MD Residente segundo año Neumología pediátrica

SARAH ANDREA PULIDO FENTANES MD Residente de segundo año
Neumología pediátrica

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTAS EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Co investigadores :

NIDIA MILENA VILLAMIL OSORIO MD Neumóloga pediatra Hospital fundación la
Misericordia

Asesor temático:

SONIA MARÍA RESTREPO GUALTEROS MD, Neumóloga pediatra Fundación Hospital
de la Misericordia

LINA JARAMILLO BARBERI MD, Patóloga Fundación Hospital de la Misericordia

Asesor Metodológico:

CARLOS RODRÍGUEZ, MD Epidemiólogo Asesor U el Bosque

UNIVERSIDAD EL BOSQUE - FACULTAD DE MEDICINA

FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

BOGOTÁ D.C.

2017

Nota de Salvedad de responsabilidad institucional:

" La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a la Fundación Hospital de la Misericordia y a todos sus integrantes por permitir la realización de este proyecto al tratar de una manera tan completa e integral a todos sus pacientes. Queremos en especial agradecer a los servicios de neumología pediátrica, patología y laboratorio clínico, quienes fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A nuestros docentes del Hospital Santa Clara y de la Fundación Hospital de la Misericordia, por gestar y aportar ideas para nuestro estudio, por guiarnos a través de su desarrollo y por animarnos durante todo el proceso de realización.

A Libia María Rodríguez, Johanna Ramírez, María Fernanda Cortés y Ana María Montañez por todos los aportes realizados a nuestro trabajo.

DEDICATORIA

A nuestros padres y hermanos quienes apoyaron este proyecto y todos los que emprendemos.

A nuestros docentes por su valiosísima guía

A nuestros queridos pacientes por ser la principal motivación para la realización de este trabajo.

1.TABLA DE CONTENIDO

	Pág
TABLA DE CONTENIDO.....	1
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO	9
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGÍA.....	17
PLAN DE ANÁLISIS.....	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS... ..	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS.....	40
ANEXOS.....	46

2. LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

	Pág
Tabla 1 Características demográficas y clínicas de la población de estudio.....	22
Tabla 2. Descripción de los patrones radiológicos de TC torácicas.....	23
Tabla 3. Descripción de los hallazgos microbiológicos en muestras distintas a LBA	24
Tabla 4. Resultados microbiológico de las muestras LBA.....	25
Tabla 5. Frecuencia de microorganismos aislados en muestras de LBA.....	27
Tabla 6. Resultados de patología de las muestras de LBA.....	27
Tabla 7. Descripción del ajuste de los tratamientos antimicrobianos posterior a los resultados del LBA.....	28

3. RESUMEN

Título: Comportamiento clínico, patológico y microbiológico de los pacientes pediátricos con lavado broncoalveolar en un hospital pediátrico

Investigadores: Sarah Andrea Pulido Fentanes, Andrea Parra Buitrago, Nidia Milena Villamil Osorio

Objetivo: Describir los hallazgos microbiológicos y patológicos provenientes de muestras de lavado broncoalveolar tomadas en población pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia durante el 2015

Lugar: Servicio de Neumología Pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia , Bogotá, Colombia

Población : Pacientes pediátricos menores de 18 años, atendidos en la Fundación Hospital de la Misericordia a quienes se les realizó LBA en durante el año 2015

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo

Plan de análisis Para describir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y frecuencias relativas y para las variables cuantitativas se utilizaron la media de tendencia central como la desviación estándar, medianas, rango de los valores y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución de los datos. Los análisis de asociación se realizaron mediante la medición de chi cuadrado para variables categóricas, t de student para muestras independientes.

Resultados: Se revisaron 144 procedimientos de FBC más LBA en pacientes con un promedio de edad de cinco años, cuyos diagnósticos más frecuentes fueron la enfermedad maligna hematológica 44,4%(n=64) seguido de los pacientes con síndromes sibilantes o asma en un 29,2% (n=42) . Los resultados microbiológicos en LBA dieron un diagnóstico infeccioso en 50,7%(n=73) de las muestras siendo los agentes más importantes los virus 23,5% seguido por las bacterias 21,5%. (n=31). Los estudios de PCR realizados en LBA se realizaron en 68% (n=98) de las muestras de LBA y fue positiva en un 3,1% (n=3) para

micobacterias y en 23,5% (n=23) para CMV. Los resultados de patología fueron en su mayoría inflamatorios agudos en 51,4% (n=74) seguidos por un resultado normal en un 20,8% (n=30). Con los resultados del LBA se realizó cambio de tratamiento en la terapia bacteriana o fúngica en un 51,4% de los pacientes (n=74) siendo lo más frecuente para antibiótico la remoción en un 56% (n=37) y para tratamiento antifúngico el cambio completo en un 54,2% (n=13). Se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre tener un resultado de la PCR de Citomegalovirus positivo y recibir tratamiento antiviral. (chi cuadrado: 5,401 p: 0,02)

Conclusiones : Los datos descritos apoyan el uso de LBA en la evaluación de los infiltrados pulmonares, ya que detecta etiología infecciosa en el 50,7% de las muestras y los resultados del LBA contribuyeron a la toma de decisiones clínicas y terapéuticas en el 51,4% de los pacientes tanto al ser negativos como positivos, con adición remoción o cambio de conducta terapéutica. Nuestros resultados apoyan las conclusiones de otros estudios sobre la mejoría diagnóstica al implementar técnicas de detección por PCR y medición de antígenos sobre estudios de tinción e incluso de cultivos.

4. ABSTRACT

Title: Clinical, pathological and microbiological behavior of pediatric patients with bronchoalveolar lavage samples in a pediatric hospital

Researchers: Sarah Andrea Pulido Fentanes, Andrea Parra Buitrago, Nidia Milena Villamil Osorio

Objective: To describe the microbiological and pathological findings from bronchoalveolar lavage samples taken in a pediatric population in the Hospital de la Misericordia during 2015

Place: Pediatric pulmonology service in the Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

Population: Pediatric patients under the age of 18, who were attended at the Hospital de la Misericordia and from whom BAL samples were collected during 2015

Design: Observational, descriptive, retrospective study

Analysis Plan: To describe the qualitative variables we used absolute frequencies and relative frequencies, for the quantitative variables we used the average of central tendency as the standard deviation, medians, range of values and interquartile ranges depending on the distribution of the data. The association analyzes are performed by chi square measurement for categorical variables, t of student for independent samples.

Results: A total of 144 Fiberbronchoscopy with BAL procedures were reviewed in patients with a mean age of five years, the most frequent diagnoses being hematologic malignancy 44.4% (n=64) followed by patients with wheezing syndromes or asthma in 29.2% (n=42). The microbiological results in BAL gave an infectious diagnosis in 50.7% (n=73) of the samples, being the most important agents viruses 23.5% followed by bacterias 21.5%. (N = 31). PCR studies

performed on BAL were performed in 68% (n=98) of the BAL samples and were positive in 3.1% (n=3) for mycobacteria and in 23.5% (n=23) for CMV.

The pathology results were mostly acute inflammatory in 51.4% (n=74) followed by a normal result in 20.8% (n=30). With the results of BAL, treatment was changed in bacterial or fungal therapy in 51.4% of the patients (n=74), with antibiotic removal in 56% (n=37) of cases, and Antifungal treatment with complete therapy change in 54.2% (n=13) of the cases. We found that there is a statistically significant association between having a positive cytomegalovirus PCR result and receiving antiviral treatment. (Chi square: 5.401 p: 0.02)

Conclusions: The data described support the use of BAL in the evaluation of pulmonary infiltrates, as it detects infectious etiology in 50.7% of the samples and the BAL results contributed to clinical and therapeutic decision making in 51,4% of the patients, despite being negative or positive, through addition, removal or change of therapeutic behavior. Our results support the conclusions of other studies on diagnostic improvement when implementing PCR detection and antigen measurement techniques on staining and even culture studies

5. INTRODUCCIÓN

El panorama epidemiológico en el ámbito mundial se ha transformado en las últimas décadas, dentro de las primeras 10 causas de mortalidad mundial informada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) están las infecciones respiratorias de las vías aéreas inferiores, la tuberculosis (TB) y el cáncer, y cada enfermedad exhibe tasas crecientes de morbilidad. (1,2)

La neumonía es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años y es responsable de 1,4 millones de muertes al año. Durante el periodo de 2009 a 2014, entre el 31,7% al 36,4% de las hospitalizaciones en menores de 5 años en Colombia, se atribuyeron a infecciones respiratorias. (3,4)

La tuberculosis (TB) sigue siendo una amenaza importante para la salud pública en América Latina; Colombia continúa siendo un país endémico, con 11.663 casos reportados en el 2009, según la OMS, y 717 en menores de 15 años, considerándose cifras subestimadas debido a las dificultades del rendimiento de las pruebas diagnósticas en niños.(5)

En los paciente inmunosuprimidos, el pulmón frecuentemente es uno de los órganos más seriamente afectados, porque presentan riesgo de desarrollar neumonía por gérmenes oportunistas y el estudio de la etiología de las opacidades pulmonares en la radiografía de tórax de estos pacientes continua siendo un reto diagnóstico.

El proceso diagnóstico de las afecciones pulmonares agudas y crónicas, se compone de una serie de exámenes pero algunas veces ni los resultados en esputo, hisopado nasofaríngeo ni sangre terminan siendo informativos , por lo cual la fibrobroncoscopia (FBC) como exploración diagnóstica y terapéutica termina siendo una ayuda para múltiples procesos, entre los que se destacan infecciones bacteriana, micóticas o por tuberculosis, las enfermedades pulmonares difusas y malformaciones de la vía aérea entre otras. El lavado broncoalveolar (LBA) es un procedimiento que podrían ayudar en la identificación de microorganismos, y a la identificación de fenómenos inflamatorios e infecciosos pulmonares en la

poblacion pediátrica y a la adaptación de la terapia antimicrobiana, incluso si los cultivos son negativos,(6,7) dejando la biopsia pulmonar como una decisión tardía en el proceso diagnóstico ya que es un procedimiento mas invasivo y se efectúa al final de una secuencia de decisiones y recursos diagnósticos y no como primera opción.

En este estudio, dada la relevancia clínica del uso de la fibrobroncoscopia, se describe la experiencia clínica del lavado broncoalveolar en un hospital pediátrico de cuarto nivel de atención, debido a que la información publicada en su mayoría es extranjera, existiendo escasa información en Colombia y resaltando su utilidad en el diagnostico y en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes pediátricos.

6. MARCO TEÓRICO

El sistema respiratorio de los niños es un blanco primario para diferente tipo de enfermedades. La mayoría de los niños desarrollarán de 3 a 8 enfermedades respiratorias al año como rinofaringitis aguda, aunque este número puede ser incluso mayor en los niños que asisten a guarderías o están expuestos a humo de cigarrillo. La mayoría de los casos son leves, pero alrededor de un tercio de las hospitalizaciones en este grupo de edad se deben a problemas respiratorios, como el asma y la neumonía.

El asma es un problema de salud significativo en todo el mundo, y es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia en muchos países. La prevalencia en diferentes países oscila entre el 1- 18 por ciento. En los Estados Unidos, por ejemplo, el asma afecta a más de siete millones de niños. Establecer un diagnóstico de asma implica un cuidadoso proceso con la realización de la historia, examen físico y estudios diagnósticos.(8)

En cuanto a la infección respiratoria es la afección más común en los seres humanos y se le atribuyen alrededor de 4 millones de las muertes ocurridas en la infancia, de las cuales 1,9 millones suceden en los menores de cinco años, además representan entre el 50 y 70% de todas las consultas, y entre el 30 y 60% de todas las hospitalizaciones en los servicios de salud de América Latina. La Organización Mundial de la Salud estima que hay 156 millones de casos de neumonía cada año en niños menores de 5 años. Otras infecciones como la Tuberculosis continua siendo un problema de salud publica y sin un tratamiento adecuado, los niños con tuberculosis, especialmente los menores de 5 años, corren un alto riesgo de muerte. Las causas de la neumonía en huéspedes inmunocomprometidos incluyen gran variedad de microorganismos, sobre todo en pacientes neutropenicos, y los hongos oportunistas, como *Aspergillus* spp y *Fusarium* spp, también son una preocupación en aquellos que reciben terapias inmunosupresoras , incluso las causas virales de la neumonía, puede ser mortal en el huésped inmunocomprometido, especialmente en los pacientes

trasplantados por lo cual es tan importante diagnosticar dichas infecciones oportunamente. (9-10)

Aunque las malformaciones congénitas pulmonares y de la vía aérea (MCPVA) son poco comunes, no son excepcionales. Su importancia clínica radica en que con frecuencia causan grandes dificultades de diagnóstico diferencial y definitivo, también en que su tratamiento generalmente implica la corrección quirúrgica.

En cuanto a la situación nacional, en Colombia, la tasa de mortalidad infantil, pasó en los últimos 26 años de 45.82 defunciones infantiles (menores de 1 año por mil nacidos vivos) en el año 1985 a 14.8 en 2010. Por su parte la mortalidad por Infección Respiratoria Aguda en menores de 5 años ha pasado de más de 35 casos por 100.000 niños menores de 5 años a 16.5 en 2010, según datos de estadísticas vitales del DANE. En general, a pesar de los avances en la última década, en Colombia, la infección respiratoria aguda continúa ocupando lugares importantes de morbilidad y mortalidad en menores de 5 años. (4,11)

Todas las patologías anteriormente descritas requieren un diagnóstico oportuno, para dirigir el tratamiento y disminuir la morbilidad y mortalidad de las enfermedades respiratorias.

La FBC estará indicada siempre que los beneficios que aporten la exploración superen los riesgos que conlleva su realización y siempre que la información que esperamos obtener no puedan ser alcanzados por métodos menos invasivos.

Las indicaciones fundamentalmente persiguen fines diagnósticos, bien mediante la visualización de las vías aéreas ante la existencia de ciertos síntomas o signos respiratorios persistentes, o para la obtención de muestras biológicas como LBA, en caso de difícil diagnóstico, sospecha de infecciones pulmonares o seguimiento de enfermedades. (12)

La Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias recomienda la FBC flexible y el LBA para evaluar tos crónica o sibilancias recurrentes que no responden al

tratamiento habitual. (13,14) Porque la evaluación fibrobroncoscópica en pacientes con sibilancias inexplicables o persistentes evidencia alteraciones en más del 50%, permitiendo además evaluar la presencia de datos anatómicos sugerentes de reflujo gastroesofágico o mediante el estudio de marcadores, como el índice de macrófagos cargados de lípidos, parámetro aún pendiente de validar.(15-17)

Otros estudios sugieren la realización de FBC dentro de las 24 - 48 horas de intubación de los pacientes para aislamiento de agentes infecciosos. Además, como terapéutico en el manejo de atelectasias y eliminación de tapones mucosos de las vías respiratorias. (18,19)

También, aunque puede no ser necesaria para todos los niños con neumonía; los niños con neumonías recurrentes o con asistencia respiratoria mecánica podrían beneficiarse. (18,19)

En los pacientes con cáncer e inmunodeficiencias que tienen alto riesgo de desarrollar infecciones pulmonares y complicaciones no infecciosas, se requiere también una evaluación por medio de FBC y LBA, ya que las infecciones pulmonares son una de las causas más frecuentes de complicaciones en este grupo de pacientes, muchas veces con manifestaciones clínicas y radiológicas atípicas e inespecíficas; donde el diagnóstico de los infiltrados pulmonares continúa siendo un problema crítico. (20,21)

El LBA es un procedimiento sencillo y bien tolerado que permite obtener información acerca de los constituyentes celulares y bioquímicos de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior, a través de la instilación y posterior aspiración de líquido en uno o varios segmentos o subsegmentos pulmonares.

El LBA se ha usado ampliamente en el diagnóstico de las infecciones pulmonares pero su sensibilidad y especificidad varían en función de que se trate de un enfermo inmunocompetente o no, del microorganismo causal, de la técnica empleada y de la utilización, o no, de antibioterapia previa. Por lo que su beneficio clínico alcanzable dependerá del pronóstico de estos pacientes, que generalmente están gravemente enfermos. Sólo los resultados positivos con patógenos que

normalmente no colonizan el tracto respiratorio pueden considerarse diagnóstico. (22)

El rendimiento del LBA se puede esperar que aumente con el uso de antígenos o métodos de detección de genoma para múltiples microorganismos (23).

La utilización del LBA en la obtención de muestras para el diagnóstico de tuberculosis es discutida, dado que no aumenta la sensibilidad del aspirado gástrico. A pesar de ello, cuando se utilizan ambos procedimientos se dobla el rendimiento diagnóstico de lo obtenido en cada uno por separado. (24-26) Técnicas de PCR en lavado broncoalveolar han demostrado su utilidad en diagnósticos muchas veces desafiantes como en tuberculosis pulmonar en el que el uso de Genexpert – MTB ha demostrado en algunos estudios sensibilidad alrededor del 78% y además ha confirmado casos en los que los cultivos de micobacterias habían sido negativos aumentando el campo de diagnóstico en alrededor de 14%, además de que acorta el tiempo diagnóstico y permite un inicio temprano de terapia antituberculosa. (27)

Otros estudios de PCR como el de citomegalovirus, tienen una importante tasa de detección en LBA (82%) y hacen parte de la búsqueda de diagnóstico infeccioso del paciente inmunosuprimido, con importante hipoxemia y con cambios radiológicos, especialmente vidrio esmerilado o consolidación, que puede terminar de manera tan común como hasta en un 47% en falla ventilatoria y es causante de mortalidad en este grupo de pacientes. Su identificación temprana a través de técnicas de PCR en LBA permitiría el inicio de terapia antiviral temprana y la disminución de desenlaces desfavorables. (28)

En el estudio microbiológico no bacteriano, como en el caso de la Aspergilosis broncopulmonar invasiva, situación que en muchos inmunosuprimidos puede amenazar la vida, la detección de antígeno galactomanano en el LBA con un índice de corte mayor a 0.5 tiene sensibilidades , especificidades , valores predictivos negativos y positivos mayores al 80% para su diagnóstico, además de mostrar una correlación positiva con anormalidades en la tomografía de tórax (P

< 0.01) a diferencia de la falta de asociación imagenológica con el cultivo positivo para aspergillus. Por lo cual el antígeno galactomanano es cada vez más una herramienta importante para la decisión terapéutica antimicrobiana. (29)

El uso de FBC con LBA en la investigación de pacientes pediátricos con las indicaciones previas descritas y con infiltrados pulmonares son indispensables y son ahora un procedimiento de rutina en muchos centros.

Los amplios diagnósticos diferenciales y la condición crítica de estos pacientes a menudo llevan a los médicos a empezar una terapia de amplio espectro antes de realizar un procedimiento de diagnóstico definitivo.

Aunque muchos estudios han puesto de manifiesto las ventajas de resultados del LBA positivos en el diagnóstico de las infecciones pulmonares, ha habido pocos informes que examinan el impacto de un resultado negativo en LBA en la gestión clínica con terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro, pero es importante considerar que tanto los resultados positivos y negativos contribuyen a la toma de decisiones clínicas y terapéuticas de los pacientes. (30)

En una revisión de 2836 fibrobronoscopias pediátricas la identificación microbiológica en aquellos con hallazgos macroscópicos fue del 24% y menos del 5% de los pacientes requirieron de más de un lavado para el aislamiento infeccioso, lo que resultó en una terapia antimicrobiana dirigida. (6)

Descripciones de Latinoamérica en Perú determinaron que las causas infecciosas fueron el 40% de las indicaciones de fibrobronoscopia, pero no hay reporte del rendimiento microbiológico de lavado broncoalveolar ni si determinó cambios en la conducta. (31)

En la serie chilena, los pacientes que tuvieron FBC junto a LBA presentaron cultivos positivos en 43% de los casos, siendo de mayor utilidad en el grupo de inmunosuprimidos. (32)

En Colombia, existe reporte solo de 23 pacientes en quien la realización de la broncoscopia flexible contribuyó en forma significativa al manejo clínico de la

causa que originó su realización en el 97.2% pero no conocemos la caracterización microbiológica de una gran variedad de patologías respiratorias pediátricas ni su correlación con la aparición en imágenes de infiltrados pulmonares.(33) Razón por la cual se describe la experiencia de la FBC y el LBA su utilización y caracterización microbiológica del paciente pediátrico con diversas causas de inmunosupresión, con síntomas recurrentes o con enfermedades de difícil diagnóstico que no han logrado control con la terapia habitual.; para lo cual se reportará 1 año de experiencia en Broncoscopia flexible en pediatría con el fin de resaltar su utilidad, puntualizar los hallazgos y describir los cambios en la conducta terapéutica.

7. JUSTIFICACIÓN

A través de La fibrobroncoscopia (FBC) se puede durante inspección de las vías aéreas proporcionar información anatómica y dinámica de las mismas, como también realizar recolección de muestra de LBA para procesar estudios patológicos y microbiológicos con fines diagnósticos que permiten un beneficio adicional a la descripción anatómica y dinámica y en conjunto impacta en la toma de decisiones clínicas que puede variar entre un 5% al 70% según la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias y hasta 80% según la Sociedad americana de tórax y la sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) porque depende la terapéutica local, algoritmos diagnósticos, terapéuticos y del pronóstico global de los pacientes severamente enfermos.

Por esta razón este estudio servirá de base para en un futuro realizar estudios de correlación y análisis multivariado con nuestros datos locales que permitan determinar el impacto y rendimiento real del estudio del LBA en nuestra población.

Así mismo nos permitirá describir en nuestra población la presentación clínica y hallazgos radiológicos más comunes de los pacientes sometidos a LBA.

Describiremos los hallazgos patológicos y microbiológicos clásicos, y también por primera vez en nuestra población el resultados del uso de técnicas más recientes como medición de antígenos o métodos de detección de genoma para múltiples microorganismos que por reportes de literatura mundial sabemos pueden lograr un diagnóstico mas temprano y certero que impacte en los desenlaces clínicos de los pacientes, y que con estos nuevos datos locales servirán para más adelante proponer estudios que sean específicamente de esta rama.

Adicionalmente se logrará de manera secundaria tener una herramienta para mejorar los protocolos institucionales logrando así una mejor calidad en la atención.

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo General

Describir los hallazgos microbiológicos y patológicos provenientes de muestras de lavado broncoalveolar tomadas en población pediátrica del Fundación Hospital de la Misericordia durante el 2015

Objetivos Específicos

- 8.2.1** Describir las características socio demográficas, antropométricas, clínicas de la población de estudio.
- 8.2.2** Detallar los hallazgos microbiológicos y de laboratorio clínico de los pacientes sometidos a LBA a partir de los diferentes diagnósticos de base de los pacientes.
- 8.2.3** Especificar las características clínicas de los pacientes sometidos a LBA
- 8.2.4** Determinar los hallazgos tomográficos más frecuentes de los pacientes sometidos a LBA
- 8.2.5** Definir los hallazgos del estudio citológico del LBA a partir de los diferentes diagnósticos de base de los pacientes
- 8.2.6** Describir la formulación de los antimicrobianos a partir de los resultados de las muestras LBA

9. METODOLOGÍA

9.1 Tipo de estudio y diseño general

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en donde los datos fueron obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas, reportes microbiológicos y de laboratorio de los pacientes a los que se les realizó lavados broncoalveolares en la Fundación Hospital de la Misericordia en el año 2015.

9.2 Población:

Pacientes pediátricos menores de 18 años, atendidos en el Hospital Fundación la Misericordia a quienes se les realizó LBA en durante el año 2015

9.3 Tamaño de muestra

Se incluyeron todas las muestras de LBA que fueron procesadas durante el 2015 en Fundación Hospital de la Misericordia .

9.4 Definición de variables

Ver tabla. ANEXO 1

9.5 Procedimientos y recolección de la información

9.5.1. Planes de reclutamiento

Se realizó la revisión de historias clínicas, reportes microbiológicos, de laboratorio, de patología y radiológicos de los pacientes a los que se les realizó lavados broncoalveolares en la Fundación Hospital de la Misericordia en el año 2015.

9.5.2. Recolección de información

A partir de la búsqueda de los resultados de LBA en el servicio de patología de el hospital Fundación Hospital de la Misericordia se identificaron las muestras que fueron incluidas en el estudio. Una vez seleccionadas, se procedió a realizar la revisión de los documentos fuente (Historias clínicas, resultados de los laboratorios, de microbiología y de patología) . Todos los datos fueron consignados una base de datos creada en Microsoft Excel versión 14.1.0 diseñada por los investigadores.

9.5.3 Control de la calidad de los datos

La información incluida en la base de datos fue revisada por tres integrantes del grupo de investigadores, con el fin de verificar la información. Se realizó un control de calidad del 5% de la información con una concordancia del 95%.

10. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para describir las variables cualitativas se utilizarán frecuencias absolutas y frecuencias relativas y para las variables cuantitativas se utilizará la media de tendencia central como la desviación estándar, medianas, rango de los valores y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución de los datos.

Los análisis de asociación se realizan mediante la medición de chi cuadrado para variables categóricas, t de student para muestras independientes. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS 1.2 (SpSS Inc, Chicago IL)

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993, la cual reglamenta las actividades de investigación clínica en Colombia y el artículo 11 en donde se clasifican los estudio según su riesgo, el presente estudio es considerada como una investigación sin riesgo para los participantes, ya que la información recolectada se realizó a partir de la revisión de los registros de las historias clínicas y no se realizó ninguna intervención sobre los pacientes de las muestras que fueron incluidas en el estudio.

Todas la actividades que fueron realizadas por el grupo de investigadores, se basaron en la normatividad nacional o internacional vigente para las actividades de investigación (código de Núremberg, el reporte Belmont y la declaración de Helsinki.) Cada uno de los investigadores mediante compromiso de confidencialidad velará por la privacidad de la información y se protegerá en todo momento la identificación del participante.

La información recolectada y la base de datos quedarán custodiados por el investigador principal y el sub investigador en el Departamento de neumología pediátrica del Hospital de la Misericordia.

12. RESULTADOS

Características Demográficas y Clínicas.

Se realizaron un total de 144 procedimientos de fibrobroncoscopia para la obtención de muestras de LBA en el Hospital de la misericordia durante el 2105 . Las características demográficas y clínicas se encuentran descritas en la tabla 1, en esta se observa que el promedio de edad de los pacientes a quienes se les realizó la toma de muestra de LBA fue de 5 años (DE=5,11), Principalmente la población del estudio fueron hombres con un 65% (n=94) y la desnutrición se presentó en un 19,4% (n=28).

Un total de 35,4% (n= 51) de los pacientes requirieron soporte ventilatorio durante la hospitalización. 23,5% (n=12) lo requirieron de manera invasiva , sin que esto se relacionara particularmente a algún diagnóstico.

Los síntomas que se presentaron principalmente en los pacientes antes de realizarles el procedimiento fueron fiebre 59,7% (n=86), tos 81,9% (n=118) y necesidad de oxígeno suplementario 66% (n=95). El 39,5% (n= 57) de los pacientes presentaron los tres síntomas antes del procedimiento. (Ver tabla 1)

Para los resultados de laboratorio clínico se reportó que 23,2% (n=32) de los pacientes se encontraban en una neutropenia profunda y 23,9% (n=33) reportaban una neutropenia moderada, los diagnóstico que se relacionaron principalmente con esta disminución de células se encontraron: las neoplasia hematológica, pacientes con síndrome de Down y déficit de IgA.

De los 144 pacientes el 95,8 (n=138) se les realizó recuento de eosinófilos, en donde 5,1% (n=8) de las muestras reportaron eosinofilia. De esto pacientes con eosinofilia 50% (n=4/8) eran asmáticos. También, se documentó hipoglobulinemia A en 20.6% pacientes (n=21), al igual que hipoglobulinemia M en 27.2% (n=28) e hipogammaglobulinemia en 43.1% (n=44) . (Ver tabla 1)

Los diagnósticos clínicos que se presentaron con mayor frecuencia se describen en la tabla 1, en donde la enfermedad maligna hematológica se reportó en 44,4%

(n=64), seguidos de pacientes con sibilancias o asma en 29,2% (n=42) y 6,2% (n=9) reportaron tener malformaciones congénitas

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio.

Variable	n (%)
Variables Demográficas n=144	
Sexo	
Masculino	94(65.3)
Femenino	50 (34.7)
Desnutrición	28 (19.4)
Peso, Kg (DE)	17,8 (16,95)
Edad , años	
Mediana (DE)	5 (5,11)
Variables clínicas n=144	
Soporte ventilatorio, n/N (%)	51(35.4)
No invasivo	39(27)
Invasivo	12(8,3)
Trasfusión de GR	56(38.8)
Quimioterapia	56(38.8)
Síntomas n=144	
Fiebre	86(59,7)
Requerimiento de oxígeno suplementario	95(66)
Tos	118(81,9)
Hemoptisis	5(3,5)
Variables de laboratorio	
	n/N (%)
Leucopenia	52/138 (37.7)
Leucocitosis	26/138 (18.8)
Linfopenia	54/138 (39.1)
Neutropenia	
<100	32/138 (23.2)
100-500	33/138 (23.9)
500-1000	7/138 (5.1)
>1000	66/138 (47.8)
Eosinofilia	8/138 (5.8)

Ig A baja	21/102 (20.6)
Ig G baja	44/102 (43.1)
Ig M baja	28/103 (27.2)
Ig E alta	21/75 (28)
Diagnostico	n=144(%)
Enfermedades	
malignas	64 (44.4)
hematológicas	
Síndrome sibilante	42 (29.2)
Malformaciones	
congénitas	9 (6.2)
Enfermedades	
autoinmunes	7 (4.9)
Enfermedad	
neurológica	5 (3.5)
Inmunodeficiencia	4 (2.8)
FQ/BQ	4 (2.8)
Tuberculosis	4 (2.8)
Neumonía	3 (2)
EPID	2 (1.4)

Hallazgos de Radiología

En la tabla 2 se describen los hallazgos radiológicos, en la población de estudio un 97,9% (n=141) registra una Tomografía computarizada (TC) de tórax antes del LBA. Un 29% (n=41) Presenta un patrón de compromiso de vía aérea seguido por un 28,3% (n=40) registra una patrón consolidativo, y un 20,5% (n=29) que muestra un patrón nodular. En 7,1% (n=10) la imagen fue normal. Los patrones más comunes a la tomografía descritos en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de los patrones radiológicos de TC torácicas

Patrón n/%	n =141 (%)
Compromiso de Vía aérea	41 (29)
Consolidativo	40 (28,30)
Nodular	29(20,5)
Ganglionar	11(8)
Normal	10 (7)

Colección anormal de aire	9 (6,5)
Intersticial	1 (0,7)

Hallazgos microbiológicos

En la historia clínica de los pacientes con LBA, se registro que 71,5% (n=103) de los pacientes se les realizó un hemocultivo, de los cuales 27,2% (n=28) fueron positivos. (Ver tabla 3) Algunos de los microorganismos aislados como los principales agentes de bacteremia fueron: *Acinetobacter baumani*, *E coli*, *Klebsiella*, *SAMR* y entre los agentes fúngicos se reportaron: *-Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Cándida parapsilosis*.

Los datos de los resultados del panel viral se describen en la tabla 3, De la población a estudio se le realizó esta prueba a un 64,5% (n=93) en donde 91,3% (n=85) fue negativo, el 6,4% (n=6) positivo para VSR y el 2,1% (n=2) restante para Adenovirus. (Ver tabla 3).

A 54 de los pacientes se les solicitó la realización de la prueba de antígeno galactomanano sérico, siendo el 13% (n=7) positivas.

Tabla 3. Descripción de los hallazgos microbiológicos en muestras distintas a LBA

Pruebas de laboratorio	n/N (%)
Galactomanano sérico positivo	7/54 (13)
IGM CMV sérico	5/49 (10,2)
Hemocultivo	28/103 (27,2)
Procalcitonina	
Mediana (RIQ)	0.97 (0.30-2.28)
PCR	
Mediana (RIQ)	48 (12-96)
Panel viral	93/144(64,5)
Negativo	85/93(91,3)

VSR	6/93(6,4)
Adenovirus	2/93(2,1)

Hallazgos Microbiológicos de las muestras LBA

Los resultados para las pruebas microbiológicas en las muestras de BAL, describen el diagnóstico de etiología infecciosa en 50,7% (n= 73). Los agentes causales asociados a las infecciones fueron: bacterias 31/144 (21.5%), virus 23/98 (23.5%), hongos 16/144 (11.1%) y micobacterias 3/98 (3.1%). (Tabla 4)

EL resultado para la prueba de KOH fue positivo 1,4% (n = 2) , los cultivos de hongos fueron positivos en un 11,1% (n=16) principalmente para *Aspergillus fumigatus*. (Ver Tabla 4.)

Otros resultados microbiológicos para las muestras de LBA, como las tinciones de Ziehl neelsen en el LBA se describen en la tabla 4. Para esta prueba el 100% de las muestras fueron negativas, sin embargo, para mejorar probabilidad diagnóstica se realizó PCR para micobacterias y cultivo, encontrando 3 pruebas positivas de PCR para micobacterias lo que corresponde al 3,1% del total de los pacientes y el 100% de los cultivos fueron negativos.

De los 144 lavados 52% (n=98) se les realizó PCR para CMV que fue positiva en 23,5% (n=23) de las muestras, El antígeno galactomanano en lavado broncoalveolar fue medido en el 58,3% (n=84) de los eventos , obteniendo un 13.1% (n=11) con resultado positivos (corte >0.5).

Tabla 4. Resultados microbiológico de las muestras LBA

Pruebas Microbiológicas en muestras BAL	n/N (%)
KOH positivo	2/144 (1.4)
BAAR negativo (Tinción Ziehl neelsen)	144/144 (100)
Cultivo positivo gérmenes comunes	31/144 (21.5)
Cultivo para hongos positivo	16/144 (11.1)

PCR Gen Expert positivo	3/98 (3.1)
PCR de CMV positivo	23/98 (23.5)
Galactomanano positivo	11/84 (13.1)

Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia en la muestras de BAL, se describe en la tabla 5, siendo los más frecuentes 12,9% (n=4), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* . (Ver tabla 5)

Tabla 5. Frecuencia de microorganismos aislados en muestras de LBA

Frecuencia de bacterias aislado en cultivos de LBA	n=31 (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4(12.9)
<i>Staphylococos coagulasa neg</i>	4(12.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4(12.9)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4(12.9)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3(9,6)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3(9,6)
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	2(6,4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2(6,4)
<i>Enterococcus faecium</i>	1(3,2)
<i>Escherichia coli</i>	1(3,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(3,2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1(3,2)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1(3,2)

Hallazgos patológicos

Los resultados de patología de los lavados broncoalveolares se describen en la tabla 6, en esta se reporta que los resultados de las patologías en su mayoría fueron inflamatorios agudos en 51.4% (n=74) seguidos por un reporte de patología normal en un 20,8%(n=30) e inflamatorio crónico en un 10,4% (n=15) (Tabla 6)

Tabla 6. Resultados de patología de las muestras de LBA

Frecuencia de resultados de patología en LBA	n=144(%)
Inflamatorio agudo	74 (51.4)
Normal	30 (20.8)
Inflamatorio crónico	15 (10,4)
Inflamatorio subagudo	14 (9,7)
Aspirativo	6 (4,2)
Hemorrágico	2 (1.4)
Proteináceo	2 (1.4)
Tumoral	1 (0.7)

Frecuencia de hallazgos macroscópicos en la FBC	n=144(%)
Normal	23 (16)
Endobronquitis	93 (64.6)
Malacia	5 (3.5)
Estenosis subglótica	3 (2.1)
Estenosis bronquial	3 (2.1)

Cambio en la conducta el tratamiento

Con los resultados del LBA se realizó cambio en el tratamiento (ya fuera adición , remoción o cambio total) de antibiótico o anti fúngico en un 51,4% (n=74). Para la terapia antibiótica se registro en un 45,8% (n=66) algún cambio. La remoción del antibiótico se describió en 56% (n=37), siendo la opción más frecuente. Para la terapia antifúngica los datos para el cambio se registraron en 24 pacientes a quienes se les tomó muestra de LBA (16,7%), la conducta más frecuente para los antifúngicos fue el cambio completo en un 54,2% (n=13). (Tabla 7)

Tabla 7. Descripción del ajuste de los tratamientos antimicrobianos posterior a los resultados del LBA

Frecuencia en el cambio de terapia antimicrobiana después del LBA	n/N(%)
Cambio de tratamiento en general	74/144 (51,4)
Remoción	37/66 (56)
Cambio	17/66 (25,8)
Adición	12/66 (18,2)
Ajuste anti fúngico	24/144 (16,7)
Cambio	13/24 (54.2)
Adición	6/24 (25)
Remoción	5/24(20.8)
Uso de antiviral	20/144 (13.9)

Para las pruebas específicas encontramos en los pacientes con PCR para Tuberculosis (TB) positiva hubo un cambio de antibiótico ya sea adición, remoción o cambio total en 66,7% mientras que en los pacientes con PCR para TB negativa existió un cambio de antibiótico en un 51,6% por lo que al realizar una prueba de contraste de hipótesis con test de Fisher encontramos que no existe una asociación entre la positividad o negatividad de PCR para tuberculosis en lavado broncoalveolar y el cambio de antibiótico entre los grupos comparados ($p = 1,00$), pero si para la adición de antituberculoso, la cual se le realizó a todos los pacientes con PCR para TB positiva.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre tener un resultado de la PCR de Citomegalovirus positivo y recibir tratamiento antiviral. (chi cuadrado: 5,401 $p = 0,02$)

13. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se realizaron un total de 144 procedimientos de FBC más LBA en pacientes con un promedio de edad de cinco años, y cuyo síntomas predominantes antes de la toma del LBA fueron tos (81,9% (n=118), tener requerimientos de oxígeno suplementario 66% (n=95) y fiebre 59,7%(n=86) en pacientes cuyos diagnósticos más frecuentes fueron la enfermedad maligna hematológica 44,4%(n=64) seguido de los pacientes con síndromes sibilantes o asma en un 29,2% (n=42) .

En la descripción imagenológica de la población de estudio un 97,9% (n=141) registra una Tomografía computarizada (TC) de tórax antes del BAL. La mayoría con un 29% (n=41) Presenta un patrón de compromiso de vía aérea seguido por un 28,3% (n=40) que registra una patrón consolidativo.

A 71,5% de los pacientes con muestras de LBA se les tomo hemocultivo que fue positivo en 27,2%(n=28) tanto para bacterias como hongos; y a 37,5% (n=54) de los pacientes se les tomo galactomanano sérico que fue positivo en 13% (n=7)

Los resultados microbiológicos en LBA dieron un diagnóstico infeccioso en 50,7%(n=73) de las muestras siendo los agentes más importantes los virus 23,5% seguido por las bacterias 21,5%. (n=31). Las tinciones realizada en LBA fueron KOH con un porcentaje de positividad 1,4%(n=2) y la tinción de Ziehl Neelsen fue negativa en el 100% de las muestras.

Los estudios de PCR realizados en LBA se realizaron en 68% (n=98) de las muestras de LBA y fue positiva en un 3,1% (n=3) para micobacterias y en 23,5% (n=23) para CMV.

Los resultados de patología fueron en su mayoría inflamatorios agudos en 51,4% (n=74) seguidos por un resultado normal en un 20,8% (n=30).

Con los resultados del LBA se realizó cambio de tratamiento en la terapia bacteriana o fúngica en un 51,4% de los pacientes (n=74) siendo lo más frecuente para antibiótico la remoción en un 56% (n=37) y para tratamiento antifúngico el cambio completo en un 54,2% (n=13).

Al realizarse una prueba de contraste de hipótesis con test de Fisher no hay una asociación entre la positividad o negatividad de la PCR para TB en LBA y cambio de antibiótico (p1,00).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre tener un resultado de la PCR de Citomegalovirus positivo y recibir tratamiento antiviral. (chi cuadrado: 5,401 p: 0,02)

Nuestros resultados tienen implicación clínica en cuanto muestran las características de los pacientes con patología respiratoria y aparición de opacidades pulmonares o evolución tórpida de su patología respiratoria de base quienes tienen indicación de LBA. Así mismo una descripción de los resultados patológicos e aislamientos microbiológicos del LBA en nuestra población con técnicas tanto clásicas como modernas que no había sido descrito en nuestro país. Estos datos muy seguramente serán de utilidad para hacer estudios de correlación y análisis multivariados que puedan aclarar el rendimiento de las pruebas y que impacte en la decisión del clínico y así mismo beneficie al paciente.

Al comparar nuestros resultados con la literatura mundial El estudio más grande de broncoscopia con 2,836 pacientes realizado en California por el grupo de Nussbaum y colaboradores la mayoría de sus pacientes se centraron en el grupo de 12 meses. (6)

Nuestro estudio coincide en el promedio de edad con el estudio de Israel dirigido por el grupo Efrati y colaboradores con 335 broncoscopias tuvo una edad promedio similar a la de nuestro grupo de estudio de 4,7 años similar también al

grupo del Dr Woodhull de Singapur quien en 208 broncoscopias con LBA en niños de promedio 4,1 años. (22,34)

En estas series los diagnósticos para la realización del LBA más frecuentes fueron en el grupo de Efrati la neumonía en inmunocompetentes 46% las malformación congénitas de la vía aérea y /o sibilancias en un 16% y el estudio en pacientes con inmunodeficiencia y o malignidad 18%. Para el grupo de Woodhull la primera causa de estudio fue anormalidad radiográfica 56,7% seguida por el estridor en 23,1% y las sibilancias persistentes en 8,7%. (22,34)

A nivel latinoamericano a diferencia del grupo peruano liderado por Navarro y colaboradores en 62 broncoscopias y del grupo chileno liderado por el Dr Sánchez y colaboradores en 700 broncoscopias nuestro promedio de edad fue mayor siendo el de ellos de 6 meses y de 6 meses a 1 año de edad respectivamente. (31,32)

En estos grupos las causas principales de estudio fueron , para el grupo peruano el estudio diagnóstico atelectasia 34% estridor 27% y estudio de TB (LBA) 15% y en el grupo Chileno las principales causas fueron atelectasia, estridor y el estudio etiológico de las neumonías. (31,32)

Esto es debido muy seguramente a que el porcentaje de enfermedad maligna hematologica en nuestro estudio es mayor y a que todos los estudios mencionados no se enfocaron solo en la toma de LBA sino que incluyeron pacientes a quienes se les realizó FBC diagnóstica sin LBA.

En Colombia Rodríguez et al realizaron una descripción de 36 FBC en el Hospital Santa Clara, de las cuales se realizó LBA en 52,7% (n=19). A diferencia de nuestro estudio y con mas similitud con los otros estudios latinoamericanos el promedio de edad en esta serie fue de 22,5 meses , y los diagnósticos principales fueron en un 27,8% estridor, el estudio de sibilancias en un 25%, la sospecha de cuerpo extraño en 16,7% la investigación por neumonía recurrente 5,6% y el estudio inmuncompromiso solo en un 2,8%. (33)

En el estudio de Nadimpalli y Colaboradores de Estados Unidos, muestra mayores similitudes con el nuestro ya que tomaron unicamente pacientes que requirieron LBA durante 11 años. En su estudio incluyeron 174 lavados de paciente con un promedio de edad de 9.9 años, en este grupo al igual que el nuestro la mayoría de sus pacientes 27,6% tenían Leucemia linfocítica aguda y en total 76,6% tenían alguna enfermedad hematológica maligna. Solo un 23,4% tenía alguna enfermedad no maligna. Lo cual lo hace más similar a los resultados de nuestra serie. Es de tener en cuenta que en su serie el 70% habían recibido trasplante de médula ósea al momento del lavado por lo cual su grupo de estudio se puede considerar de alta complejidad y no del todo comparable con el nuestro. (35)

Los síntomas que presentaban nuestros pacientes coinciden con estudios similares como el del grupo iraní liderado por Babak Pourakbari y col. Quienes revisaron 98 pacientes sometidos a LBA de los cuales el 98% presentaba tos. También con hallazgos similares el estudio de Julie Park y colaboradores sobre 1288 LBA en pacientes con cáncer como diagnóstico de base, los síntomas más comunes fueron fiebre 79% , requerimientos de oxígeno suplementario en el 51% y taquipnea en el 70%. También en este estudio de manera similar al nuestro el 8% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva. (21,36)

En cuanto a la descripción imagenológica de los pacientes llevados a LBA, en el ya mencionado estudio de Pourakbari y col. Los describieron y clasificaron los hallazgos radiológicos parecido a lo hecho por nosotros , y encontraron que el patrón que se presentaba con mayor frecuencia en un 51% era patrón mixto (consolidación y enfermedad de vía aérea) en segundo lugar con 42,9% el de enfermedad de vía aérea y en un 6% patrón alveolar, que coincide con nuestros hallazgos . (36)

En nuestro estudio cuando se relacionaron los cultivos positivos de lavado broncoalveolar con los patrones radiológicos 35%,4 (n=11) de los cultivos bacterianos positivos tuvieron un patrón radiológico consolidativo y 29% (n=9) de enfermedad de vía aérea seguido por 12,9% (n=4) cuya tomografía de tórax fue

descrita como normal y un 9,6% (n=3) como nodular. Lo que apoya el tener otras herramientas como el LBA para poder encontrar la etiología sobretodo en pacientes de nuestras características y da importancia a su aplicación clínica.

Los resultados de los estudios microbiológicos en LBA en nuestra serie lograron un diagnóstico infeccioso en 50,7% de las muestras (n=73) siendo los agentes más importantes los virus 23,5% seguido por las bacterias 21,5%. (n=31). Nuestra serie mostró un aislamiento infeccioso mayor al de otros estudios como el de Nadimpalli y colaboradores en el cual el 31% de los pacientes (n=54) fueron positivos al menos para un patógeno. Esos pacientes, como también los nuestros al momento del LBA ya estaban en algún manejo antimicrobiano. La frecuencia de aislamientos aunque ligeramente distinta por el predominio bacteriano 13,1% sobre el aislamiento de Virus 10,7% y Hongos 13,1%, se asemeja en los microorganismos aislados ya que en su serie al igual que en la nuestra predominaron las bacterias gram negativas, los aislamientos de *Cándida* y de *Aspergillus*, y el aislamiento de micobacterias (3%) (*Mycobacterium avium* complex). Aunque en su serie también se aislaron tres casos de *Pneumocystis jirovecii*, pero se hizo a través de técnicas moleculares que no se procesaron en nuestro estudio. (35)

En nuestra serie se encontró positividad en 28 hemocultivos con *Acinetobacter baumani*, *E coli*, *Klebsiella*, *SAMR* como agentes principales causales de bacteriemia, además se aisló en hemocultivos en tres pacientes *Aspergillus fumigatus*, *Criptococcus neoformans*, *Cándida parapsilosis*. El cultivo positivo para hongos con *aspergillus fumigatus* fue en la paciente con diagnóstico de ABPA.

Relacionando el resultado de los hemocultivos con el cultivo de gérmenes comunes del procedimiento, 4 pacientes tuvieron el mismo germen tanto en sangre como en el líquido broncoalveolar, siendo más común los bacilos Gram negativos. (*Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*)

Los aislamientos de *Burkholderia cepacea* y *pseudomonas* fue en su mayoría en pacientes con fibrosis quística, además se identificaron otras bacterias como *Haemophilus influenza*, *Klebsiella*, *E coli*, *S aureus*, y *Moraxella catarrhalis* a los que se dio adecuado cubrimiento antibiótico de acuerdo al perfil de resistencia.

Otro estudio con aislamiento similares fue la serie de Nussbaum y su equipo, quienes también en comparación tuvieron un porcentaje menor de aislamiento microbiológico (24%) y encontraron positividad para *S. Aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* sobretodo en pacientes con FQ , y al igual que en nuestros pacientes se identificaron otras bacterias como *Haemophilus influenzae* , *Streptococcus penumoniae* , *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*. También hicieron aislamiento de *Aspergillus* en pacientes asmáticos o con uso crónico de esteroides. (6)

Nuestro estudio se diferencia del estudio Colombiano de Rodríguez y colaboradores cuyas muestras de LBA aislaron únicamente patógenos bacterianos en 31,6% de las muestras (n=6) a través de cultivo de gérmenes comunes y no encontraron positividad en los estudios de cultivos fúngicos ni de micobacterias realizados. En este estudio no se realizaron mediciones de PCR ni antígenos. (33)

Coincidentemente el porcentaje de negatividad de las tinciones en LBA de KOH y ZN fueron negativas en todos los lavados en ese estudio, hallazgo que se repitió en el nuestro, donde tuvimos un bajo porcentaje de KOH positivos (1,4%) y el 100% de negatividad para la tinción de ZN en el lavado broncoalveolar, teniendo cultivos de hongos positivos, medición de Ag galactomanano positivo y PCR para micobacterias positivos . Deben tenerse en cuenta estos resultados en las decisiones clínicas para mejorar la búsqueda etiológica en los pacientes sometidos a LBA .

En nuestro estudio de los 144 lavados 98 (52%) se les realizó PCR para CMV que fue positiva en 23,5% de las muestras , dos de ellos además se le

realizo biopsia pulmonar pudiendo concluir como diagnostico la presencia de neumonitis por CMV.

De los 23 pacientes con PCR para CMV positiva en BAL , 9 (39,1%) también tuvieron PCR positiva en suero, pero solo 3 (13%) de ellos tuvieron serología de tipo Ig M positiva. Estos hallazgos coinciden con lo descrito en el estudio colombiano de Restrepo y colaboradores quienes concluyeron que la identificación de neumonitis por CMV fue mayor en el estudio de lavado broncoalveolar , en su estudio la identificación se hizo en 80% en LBA versus 50% en plasma (medido por técnicas de PCR y medición de IgM e IgG). Cómo fue mencionado previamente fue el agente etiológico más aislado en otros estudios de LBA como en el nuestro. (28, 35)

Por otro lado , los pacientes con diagnóstico de TB por técnica de PCR tuvieron estudios de Baciloscopia en jugo gástrico negativos , estudios de tinción y cultivos negativos. El uso de esta técnica de PCR en LBA se ha descrito por otros autores como Walters y colaboradores quien en su estudio de 46 broncoscopias comparó que la sensibilidad de esta técnica versus cultivo de cualquier muestra fue de 78% y de 100%. Lo que parece concordar con los hallazgos de nuestro estudio. (27)

A diferencia del estudio de de Mol y colaboradores en el que se realizaron 47 broncoscopias a pacientes con inmunodeficiencia y encontraron hay una buena correlación entre galactomanano sérico y de LBA ($P < 0.01$) en nuestro estudio la medición de galactomanano sérico fue positivo en el 13% de los pacientes, que no coincidió con los resultados del LBA ya que solo tres pacientes tuvieron resultado positivo tanto sérico como en el liquido del lavado broncoalveolar. Sin embargo 2 pacientes mas presentaron positividad en el cultivo de senos paranasales para *Aspergillus*, lo cual también es considerado Gold standard y derivó en que recibieran tratamiento. (29)

El antígeno galactomanano positivo en lavado broncoalveolar con corte de $>0,5$ fue encontrado en pacientes que tenían neutropenia severa y malignidad hematológica, y sin hallazgos positivos para KOH ni cultivos. Coincide con los datos proporcionados por de Mol y col. Que con este corte en LBA encontró una sensibilidad 82,4% y especificidad de 87,5 %. (29)

En cuanto a nuestros resultados de patología fueron en su mayoría inflamatorios agudos con predominio de neutrófilos a diferencia de los reportado por Pourakbari y colaboradores quienes aunque con un porcentaje menor a lo reportado por la ATS su celularidad predominante fue la de Macrófagos o, en la serie iraní el conteo celular fue seguido en frecuencia por mayoría de neutrófilos y por último por mayoría de conteo linfocitario. En nuestras patologías la celularidad predominante en segundo lugar fue la de macrófagos (patrón normal) y en tercer lugar la de linfocitos (inflamatorio crónico). (36)

Otros hallazgos llamativo en nuestra serie fue la documentación en uno de los casos de infiltración tumoral que corresponde a un paciente con diagnóstico de LLA y dos pacientes con LBA proteináceo pero sin estudios concluyentes para hacer diagnóstico de proteinosis alveolar. 6 de los pacientes (4.2%) tenían un conteo de lipófagos mayor a 84, pero solo uno de ellos tenía diagnóstico de enfermedad neurológica. Aunque ambos hallazgos son de significancia controvertida en la literatura consideramos deben continuar siendo tenidos en cuenta ya que sumados a otros hallazgos clínicos y paraclínicos pueden orientar hacia un diagnóstico. (19,20)

En nuestros pacientes aquellos con diagnóstico de síndromes sibilante o asma tuvieron un patrón mas inflamatorio agudo con componente predominante de neutrófilos lo cual se ha descrito asociado a un fenotipo de mayor severidad, lo que concuerda con que fueran llevados al procedimiento. No encontramos eosinofilia como conteo celular predominante en ninguno de los LBA, a diferencia de algunos reportes en la literatura que describen el predominio celular eosinofílico en pacientes con asma como es el caso de la serie de N. Najafi y

colaboradores quienes también relaciona el predominio neutrofílico en estos pacientes con coinfección. (37)

Otra de las conclusiones que quisimos describir en nuestro estudio fue la conducta terapéutica antimicrobiana, el estudio que de manera más similar intento describir el cambio de tratamiento antimicrobiano fue el de Nadimpalli y colaboradores. Ellos concluyeron que los paciente con estudios microbiológicos negativos en LBA se disminuyo el espectro de cubrimiento antimicrobiano en un 65,8% y aquellos con LBA con hallazgos microbiológicos positivos se continuó o dirigió la terapia antimicrobiana en un 74,1%. Estos resultados podría estar en concordancia con nuestros hallazgos si tenemos en cuenta que después de LBA el cambio más frecuente fue la remoción de antibiótico y el cambio completo de manejo antifúngico. (35)

En nuestro estudio tuvimos varias limitaciones, entre ellos se debe tener en cuenta que a todos los pacientes no se les solicitaron las mismas pruebas lo que dificultó su comparación. Al realizarse en una institución de cuarto nivel puede no reflejar la realidad de todas las instituciones de nuestro país ya que normalmente el perfil de los pacientes suele ser más severo en nuestra institución. También al ser un estudio descriptivo no se pueden realizar asociaciones entre las variables por lo que las conclusiones acerca del impacto de cada variable medida requerirá estudios posteriores con mediciones de correlación y análisis multivariado.

Nuestra fortaleza más grande es ser el estudio más grande de LBA pediátrico hecho en el país y el primer esfuerzo para generar una línea de investigación en broncoscopia.

Con nuestro estudio pretendemos tener datos locales que nos permitan entender mejor nuestra epidemiología y continuar realizando actividades de investigación en esta línea.

14.CONCLUSIONES

El uso de FBC con LBA en la investigación de pacientes pediátricos con diferentes patologías y con infiltrados pulmonares son indispensables y son ahora un procedimiento de rutina en muchos centros. Los pacientes inmunocomprometidos por cáncer, y los niños que tienen inmunodeficiencias primarias o adquiridas, tienen un alto riesgo de tener compromiso pulmonar y en algunos centros como es el caso de este centro hospitalario corresponden a la mayoría de población de pacientes que es llevada a FBC y LBA. (21)

Los amplios diagnósticos diferenciales y la condición crítica de estos pacientes a menudo llevan a los médicos a empezar una terapia de amplio espectro antes de realizar un procedimiento de diagnóstico definitivo. La toma de imágenes como única herramienta a pesar de ser de gran ayuda no es específica en el diagnóstico. (21, 35)

En nuestra población se realizó el procedimiento sin complicaciones y en todas las muestras fue posible realizar estudios microbiológicos y de patología.

Los datos descritos apoyan el uso de LBA en la evaluación de los infiltrados pulmonares, ya que detecta etiología infecciosa en el 50,7% de las muestras y los resultados del BAL contribuyeron a la toma de decisiones clínicas y terapéuticas en el 51,4% de los pacientes tanto al ser negativos como positivos, con adición remoción y cambio de conducta terapéutica.

Creemos que nuestros resultados apoyan las conclusiones de otros estudios sobre la mejoría diagnóstica al implementar técnicas de detección por PCR y medición de antígenos sobre estudios de tinción e incluso de cultivos y permiten el inicio de una terapia más oportuna.

Consideramos que para mejorar la utilidad de esta prueba q los resultados de lavado broncoalveolar deben ser consultados de manera ágil y continua para impactar de manera mas temprana en la toma de decisiones y sobre todo en la

descontinuación de la cobertura antimicrobiana innecesaria. Esto probablemente tenga impacto en los desenlaces clínicos de los pacientes.

Ya que nuestro estudio se realizó tomando todo el grupo de pacientes sometidos a BAL, no se hizo una muestra probabilística lo que probablemente influyó en los resultados.

Esperamos que estos resultados siran de base para la realización de nuevos estudios que permita hacer análisis de correlación y análisis multivariados que nos permita medir mejor eficacia e impacto de los estudios en el Lavado broncoalveolar.

15. REFERENCIAS

- 1.J.L. Sandoval-Gutierrez,E. Sevilla-Reyes,E. Bautista-Bautista Pulmonary diseases: First cause of mortality in the world Chest, 139 (2011), pp. 1550
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0021> Medline
- 2.Organización Mundial de la Salud. ¿Cuál es la enfermedad que causa más muertes en el mundo? Mayo de 2012 [consultado 25 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/18/es/>
- 3.World Health Organization. Acute respiratory infections (update September 2015). Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en
- 4.Ministerio de Salud y Protección Social Análisis de Situación de Salud - Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/.../RIDE/VS/.../asis-2015>
- 5.P. Ramón- Pardo,M. del Granado,A. Gerger,J. Canela Soler,M. Mir,R. Armengol Epidemiology of tuberculosis in the Americas: The Stop TB strategy and the Millenium Development Goals Int J Tuberc Lung Dis, 13 (2009), pp. 969-975
Medline
- 6.Nussbaum E. Pediatric fiberoptic bronchoscopy: Clinical experience with 2,836 bronchoscopies. Pediatr Crit Care Med 2002; 3: 171-6.
- 7.Schellhase DE. Pediatric flexible airway endoscopy. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 327-33.
- 8.Global Initiative for Asthma (GINA). Global Burden of Asthma Report available online. www.ginasthma.org.2016.

9.Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM,Donald P, et al.Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Dec 7. pii: S1473-3099(16)30474-1.

10.Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, et al. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. Pediatr Transplant 2013; 17:133.

11.Indicadores Básicos 2010, Situación de Salud en Colombia. Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud y Ministerio de la Protección Social.

12.Wood RE. The emerging role of flexible bronchoscopy in pediatrics. Clin Chest Med. 2001;22:311–7.

13.Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. Eur Respir J 2003; 22: 698–708.

14.De Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on Bronchoalveolar Lavage in Children. Eur Respir J 2000; 15: 217–231

15.Moreno Galdó A, De Gracia Roldán J, Liñán Cortés S. Exploraciones directas. Broncoscopio. Lavado broncoalveolar. Biopsia pulmonary. Espujo inducido. En:

Cobos N, Pérez-Yarza EG (eds.). Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon; 2003.p. 193-212.

16.Carr MM, Nagy ML, Pizzuto MP, et al. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127: 369-74.

17.Kazachkov MY, Muhlebach MS, Livasy CA, et al. Lipid-laden macrophage index and inflammation in bronchoalveolar lavage fluids in children. Eur Respir J 2001; 18: 790-5.

18.Efrati O, Gonik U, Modan-Moses D, et al: The role of flexible bronchoscopy in evaluation of pulmonary diseases in children with congenital heart disease. Cardiol Young 2007; 17: 140 –144 9.

19. Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, et al: Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. J Pediatr 1998;132:312–318

20.Williams DM, Remington JS. Pulmonary infection in the immunocompromised host. Am Rev Resp Dis 1976;114:259-64.

21.Park JR, Fogarty S, Brogan TV. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in pediatric cancer patients. Med Pediatr Oncol 2002;39: 175-80.

22. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A, Paret G, Toren A, Vilozni D, Yahav Y. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar

lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:80–4.21.

23.Murali S, Langston AA, Nolte FS, Banks G, Martin R, Caliendo AM. Detection of respiratory viruses with a multiplex polymerase chain reaction assay in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2009;50:619–24.

24.de Blic J, Azevedo Y, Barren CP, Le Bourgeois M,Lallemand D, Scheinmann P. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 688-92.

25.Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, Vijayasekaran D, Chandrabhooshanam A, Vijayan VK, Prabhakar R. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 295-9.

26.Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and bronchoalveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2000;37:947-51.

27.Walters E, Goussard P, Bosch C, Hesselning AC, Gie RP. GeneXpert MTB/RIF on bronchoalveolar lavage samples in children with suspected complicated intrathoracic tuberculosis : a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Nov;49(11):1133-7

28.Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Gonzalez-Santos M, Rodriguez-Martinez CE, Perez GF, Gutierrez MJ, Nino G.Characterization of cytomegalovirus long infection in Non-HIV Infected children.*Viruses*. 2014 May 7;6(5):2038-51.

29.de Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, Merkus PJ, de Vries AH, Hop WC, Warris A, Janssens HM.Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Aug;48(8):789-96.

30.Vega-Briceño LE1, Holmgren NL, Utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children: diagnostic yield and complications, *ArchBronconeumol.* 2004

31.Navarro Rojas A, Llanos Ackert J., Flexible Bronchoscopy In Pediatric Pulmonology, Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolome (HONODOMANI San Bartolome), *Rev.Peru.Pediatr.* 60 (1) 2007, 31-35.

32.Sánchez D Ignacio, Pesce A Caterina, Navarro M Héctor, Holmgren P Linus, Bertrand N Pablo, Alvarez G Cecilia. Experiencia en 10 años de aplicación de fibrobroncoscopia en pacientes pediátricos. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2003 Nov [citado 2016 Mar 19] ; 131(11): 1266-1272

33. Rodríguez C, Castañeda S, Rendimiento de la Broncoscopia Flexible en Pacientes Pediátricos, *Revista Colombiana de Neumología*, Vol16, (2).

34. Woodhull S, Pediatric Flexible Bronchoscopy in Singapore A 10-year Experience, *J Bronchol Intervent Pulmonol* Volume 17, Number 2, April 2010

35. Nadimpalli S, Foca M , Diagnostic Yield of Bronchoalveolar Lavage in Immunocompromised Children With Malignant and Non-Malignant Disorders *Pediatr Pulmonol.* 2016.

36. Pourakbari B, Mahmoudi S, Jafari AH, Bahador A, Keshavarz Valian S, Hosseinpour Sadeghi R, Mamishi S, Clinical, cytological and microbiological evaluation of bronchoalveolar lavage in children: A referral hospital-based study, Microbial Pathogenesis (2016)
37. Najafi N, Demente C, Differential Cytology of Bronchoalveolar Lavage Fluid in Asthmatic Children, Pediatr Pulmonol. 2003; 35:302–308.