

RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIASMÁTICO CONVENCIONAL EN LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Eva Camblor Suárez*; Alejandro Veres Racamonde**, Jonás Camblor Suárez***; J. María Paramio**, Luis A. Pérez de Llano**

*Servicio de Anestesia del Hospital Xeral-Calde de Lugo

**Servicio de Neumología del Hospital Xeral-Calde de Lugo

***Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital de Riaño de Asturias

Resumen

OBJETIVO

Describir el cuadro clínico, evolución y respuesta al tratamiento de once pacientes diagnosticados de Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

DISEÑO

Estudio descriptivo de datos clínicos recogidos de forma retrospectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 1998 hasta 2005 fueron diagnosticados de ABPA once pacientes que reunían, al menos, cinco de los criterios descritos por Rosemberg.

RESULTADOS

Los once pacientes incluidos (cinco mujeres y seis hombres) tenían una edad media de 68 ± 9.1 . Todos ellos acudieron a la consulta por sintomatología asmática. Se hallaron bronquiectasias mediante un TAC de alta resolución en 9 de los pacientes. Se encontró eosinofilia periférica en 6 casos. Todos los pacientes tenían una IgE total elevada y una reacción cutánea positiva al *Aspergillus* (bien inmediata o bien tardía). En 8 de los casos, se apreció un valor elevado de Ig E contra el *Aspergillus* y en otros 7, la determinación de precipitinas fue positiva.

Todos los pacientes fueron tratados con corticoides inhalados; sólo en dos casos fue necesario el tratamiento habitual con corticoides sistémicos y en uno de ellos se indicó, además, antibioterapia antifúngica.

Durante el seguimiento, seis de los pacientes sufrieron alguna agudización y cuatro de ellos tuvieron que ser ingresados por este motivo.

CONCLUSIONES

Los corticoides inhalados son una terapia efectiva en el tratamiento de ABPA. El tratamiento con corticoides orales o con azoles es necesario sólo excepcionalmente.

Correspondencia:

Eva Camblor Suárez

Hospital Xeral-Calde. C/Dr Ochoa s/n 27004 Lugo

E-mail: cs_eval@hotmail.com

Pneuma 2007; 7: 36 - 40

Introducción

El *Aspergillus* es un hongo ubicuo que se encuentra en la tierra, en el abono, en la vegetación y en el heno, y crece a temperaturas superiores a cuarenta y cinco grados centígrados. Puede causar seis formas clínicas distintas de enfermedad respiratoria (aspergilosis invasiva, aspergiloma, rinitis alérgica y asma mediados por IgE, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía crónica necrotizante, y aspergilosis broncopulmonar alérgica)¹. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es la forma más frecuente de micosis broncopulmonar alérgica y se cree que puede estar presente en el 2-15% de todos los pacientes con asma crónica². Es una enfermedad caracterizada por la obstrucción reversible de las vías respiratorias –asma, en definitiva–, infiltrados transitorios, bronquiectasias, eosinofilia y fiebre, y que está causada por una respuesta de hipersensibilidad contra los numerosos antígenos de *Aspergillus Fumigatus*, cuando este hongo coloniza el árbol bronquial³. Es posible que la inmunopatogenia sea el resultado de la suma de varios mecanismos de hipersensibilidad: la tipo I (sugerida por la elevación de la IgE), la tipo III (indicada por la presencia de precipitinas) y la tipoIV (apuntada por el desarrollo de una respuesta cutánea tardía).

La prevalencia de la ABPA es incierta debido a que los pocos y recientes estudios que se han centrado en esta patología han adoptado criterios diagnósticos muy variables⁴. Los más ampliamente utilizados son los de Rosemberg⁵, que los divide en: primarios (obstrucción bronquial episódica; eosinofilia en sangre periférica; test cutáneo inmediato positivo frente a *Aspergillus Fumigatus*.; precipitinas frente al hongo positivas; aumento de IgE sérica total; antecedentes de infiltrados pulmonares, que suelen ser bilaterales y localizados en lóbulos superiores; bronquiectasias proximales centrales) y secundarios (cultivo de *Aspergillus Fumigatus* en el esputo; antecedentes de expectoración de tapones mucosos; respuesta cutánea tardía frente a antígeno del hongo). Con cinco criterios primarios o cuatro primarios y dos secundarios se establece el diagnóstico. Estos criterios fueron modificados por Greenberger y Patterson en 1986⁶, quienes propusieron la distinción de dos formas de la enfermedad: con y sin bronquiectasias. Los criterios diagnósticos de la ABPA-S (seropositiva), que es la denominación que agrupa a los pacientes sin bronquiectasias, incluyen: asma, test cutáneo inmediato positivo, concentración sérica total de IgE elevada, infiltrados pulmonares y elevación de los títulos séricos de IgE e IgG específicas. El otro grupo lo componen los pacientes que presentan bronquiectasias centrales ABPA-CB (bronquiectasias centrales). Sus criterios diagnósticos son cinco: asma, bronquiectasias centrales o proximales, concentración sérica total de IgE elevada, test cutáneo inmediato positivo frente a *Aspergillus* spp. y elevación en el suero de IgE y/o IgG específicas. En definitiva,

cualquiera que sea el sistema empleado, se trata de demostrar de alguna forma, la presencia del hongo en el paciente y que éste, a través de un determinado mecanismo (precipitinas, reacción cutánea, eosinofilia, elevación de la IgE) produce una enfermedad bronquial (asma, bronquiectasias, infiltrados).

El pilar de tratamiento de ABPA han sido los corticosteroides orales, que fueron clásicamente considerados como terapia de elección al modular la inflamación y la respuesta inmunológica a los antígenos del hongo⁷. Por otro lado, se ha ensayado el tratamiento con antimicóticos, que actuarían teóricamente inhibiendo la síntesis de ergosterol en la membrana celular fúngica, evitando así el crecimiento del hongo y disminuyendo la carga antigénica a la que el paciente se ve expuesto^{8,9}. También han sido empleados los corticoides inhalados para disminuir la dosis y los efectos secundarios de los corticosteroides orales¹⁰, pero no se han publicado estudios clínicos controlados que hayan demostrado su eficacia. De hecho, algunos autores consideran que los corticoides inhalados no previenen la progresión de la ABPA¹¹.

El objetivo del estudio es transmitir nuestra experiencia en el tratamiento de la ABPA, conocer si estos pacientes pueden ser tratados y controlados como asmáticos ordinarios o bien si precisan con mayor frecuencia el uso de corticoides orales o el empleo de antifúngicos de la familia de los azoles.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de ABPA en el hospital Xeral-Calde de Lugo desde 1998 hasta 2005. Todos ellos fueron seguidos en la consulta externa de Neumología, y la enfermedad se sospechó en asmáticos con un control difícil de su proceso bronquial. En todos los casos se llevó a cabo una espirometría convencional utilizando un espirómetro de 10 L, de circuito cerrado. La maniobra se realizó de acuerdo con las normativas de la SEPAR¹² y se consideró que la prueba broncodilatadora era positiva cuando la FVC o el FEV1 aumentaron un mínimo del 12% o de 200 ml diez minutos después de la inhalación de 0.2 mg de salbutamol. Además, se solicitó un hemograma con recuento de eosinófilos, una determinación de los niveles séricos de IgE y de las precipitinas e IgE dirigidas contra *Aspergillus* spp. También se practicó un test cutáneo midiendo la respuesta inmediata y tardía frente al hongo y se realizó una tomografía axial computarizada con algoritmo de alta resolución en todos los casos de sospecha de ABPA con la intención de determinar la presencia de bronquiectasias. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que reunían los 5 criterios diagnósticos mayores de ABPA propuestos por Rosenberg⁵ o bien, 4 criterios mayores y 2 menores.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variables	Resultados
Edad	78 +/- 16
Sexo (V/H)	6 / 5
FEV1 (%teórico)	60 +/- 27
FVC (%teórico)	63 +/- 21
FEV1/FVC	88 +/- 24
Clase funcional	
- clase 1	0
- clase 2	9
- clase 3	2
- clase 4	0
Duración de los síntomas hasta el diagnóstico (años)	28 +/- 16
V= Varón; H= Hembra	

Se excluyeron aquellos enfermos diagnosticados de enfermedades sistémicas o locales que pudieran predisponer al desarrollo de bronquiectasias, pacientes con sarcoidosis y con deficiencia de alfa-1 antitripsina.

Mediante un cuestionario preconcebido, se obtuvieron los siguientes datos a partir de las historias de los pacientes: edad, sexo, año de inicio del asma, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico definitivo de ABPA, tipo, frecuencia y vía de la medicación usada, grado de control del asma de acuerdo con la GEMA¹³, número y gravedad de las exacerbaciones (definidas éstas por un empeoramiento de los síntomas que hiciese necesario el ingreso o un ciclo de tratamiento con esteroides sistémicos) y también la evolución a lo largo del tiempo de los parámetros obtenidos por espirometría.

El análisis descriptivo fue realizado usando el software estadístico SPSS versión 10.0. La comparación de medias se realizó utilizando la t de Student.

Resultados

Se incluyeron 11 pacientes con ABPA en el estudio, seis varones y cinco mujeres, con una edad media era de 68 ± 9.1 años. La duración de la enfermedad desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico definitivo de ABPA fue de 28.5 ± 16 años (rango: 2-55). En la tabla 1 se recogen las características de los pacientes en el momento de diagnóstico.

Todos los pacientes incluidos presentaban asma y 10 tenían una IgE total elevada. Se pudo comprobar la presencia de bronquiectasias mediante TAC en 9 casos (Figura 1). Seis pacientes tenían infiltrados pulmonares.

El test cutáneo resultó positivo de forma inmediata en 8 enfermos y de forma tardía en 9. La positividad, bien de las precipitinas, bien de la IgE específicas frente a antígenos del hongo, se demostró en todos los casos. La tabla 2 recoge los criterios diagnósticos hallados en cada paciente.

EL FEV1 inicial medio fue el $60.88 \pm 32.61\%$ respecto al teórico. Su valor, en la última visita fue del $69.13 \pm 31.84\%$ ($p=0.01$). De ello se deduce que los pacientes no perdieron función pulmonar a lo largo de los meses de seguimiento. El test broncodilatador fue positivo en el 63% de los casos. La evolución de la función pulmonar se esquematiza en la figura 2.

Todos los pacientes del estudio fueron tratados con corticoides inhalados, con dosis que variaron desde 160 $\mu\text{g/día}$ de budesonida hasta 1000 $\mu\text{g/día}$ de fluticasona. A ocho de ellos se les administró un β_2 agonista de acción larga. Además, fueron pautados otros fármacos (montelukast, teofilina) en un pequeño número de casos. Dos pacientes precisaron un tratamiento regular con esteroides orales para lograr el control de la enfermedad. Uno de ellos además, recibió Itraconazol con el objetivo de reducir la dosis de corticoide y disminuir la sintomatología. Ambas expectativas se cumplieron. Cuatro pacientes recibieron corticoides orales en algún momento de la evolución de su proceso debido a una agudización. Cinco enfermos no presentaron ninguna agudización durante el seguimiento y otros cuatro precisaron ingresar en alguna ocasión al menos.

Discusión

La ABPA es una forma de asma que se desarrolla por hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus spp.* Su

Figura 1. TAC: Imagen de bronquiectasias.



Tabla 2. Características de la enfermedad.

	Inf. pul	Fases de Patterson	Asma	Eo	Bronq	IgE-T	Tc-inm	Tc- tard	C.Asp	IgE-A	Precipt
Paciente 1	+	I	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Paciente 2	-	I	+	-	+	+	+	+	+	-	+
Paciente 3	+	II	+	+	+	+	-	+	-	+	-
Paciente 4	+	IV	+	+	-	+	-	+	+	-	+
Paciente 5	+	II	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Paciente 6	+	I	+	+	-	+	+	-	-	-	+
Paciente 7	-	II	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Paciente 8	-	II	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Paciente 9	+	I	+	-	+	+	+	+	-	+	+
Paciente 10	-	I	+	-	+	+	+	+	+	+	-
Paciente 11	-	I	+	-	+	+	-	+	-	+	+

Inf pul= Infiltrados pulmonares; Eos= Eosinofilia (>500); Bronq= Bronquiectasias; Test cut inm= Test cutáneo inmediato; Test cut inm= Test cutáneo inmediato; Test cut tard= Test cutáneo tardío; Cultiv Asp= Cultivo de Aspergillus; IgE Asp= IgE Aspergillus; Precipt= Precipitinas para Aspergillus.

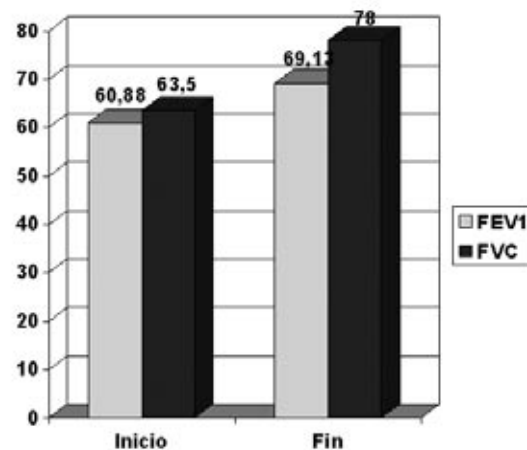
incidencia no es bien conocida ya que su diagnóstico plantea problemas: no existe ninguna manifestación patognomónica, ni radiológica ni histológica (aunque se haya encontrado una granulomatosis broncocéntrica en algunos pacientes con ABPA). Por ello el diagnóstico se establece en base a unos criterios que varían cuantitativamente según los autores y sociedades científicas que los propongan. En este estudio hemos decidido adoptar los publicados por Rosemberg⁵. Dado que la mayoría de los pacientes cumplían más de 6 de estos criterios, el diagnóstico de ABPA parece estar garantizado.

El tratamiento de la ABPA tiene dos posibles objetivos. Uno es modular la inflamación y la hiperreactividad inmunológica, motivo por el cual los corticosteroides orales son el tratamiento clásico de la enfermedad. Se ha postulado que los esteroides sistémicos pueden controlar los síntomas y evitar la progresión de la ABPA hasta un estadio de fibrosis pulmonar y bronquiectasias difusas. En un estudio retrospectivo que recogía los datos de 5 años de seguimiento, Safirstein y cols¹⁴ postularon que la dosis idónea de prednisona para mantener al paciente en remisión era de 7.5mg diarios. El otro objetivo se centra en disminuir la carga antigénica que procede de la colonización bronquial por *Aspergillus*. Para ello se han ensayado distintos tratamientos antimicóticos. Así, una reciente revisión de la Cochrane⁹ concluyó que los azoles modifican la activación inmunológica propia de la ABPA (disminuyen la IgE total de forma significativa) y mejoran la situación clínica de los pacientes (reducen el número de agudizaciones), al menos durante 16 semanas⁸.

Los corticoides inhalados han sido empleados con la intención de disminuir la dosis de esteroides orales, pero

también en monoterapia para controlar la enfermedad por sí mismos¹¹. Nosotros hemos usado diferentes corticoides inhalados (budesonida y fluticasona) con buenos resultados, ya que en la mayoría de los casos no ha sido preciso recurrir a la corticoterapia sistémica. La dosis empleada fue muy variable y se ajustó según el control clínico de la enfermedad asmática. Podría objetarse que este tratamiento mejora los síntomas pero no previene el desarrollo de lesiones irreversibles. Sin embargo los datos obtenidos en esta serie demuestran que, a pesar de que muchos pacientes ya tenían lesiones irreversibles (bronquiectasias) en el momento del diagnóstico, la tendencia a lo largo del seguimiento es hacia una esta-

Figura 2. Comparación de las pruebas funcionales al diagnóstico y tras inicio de tratamiento.



Inicio: al diagnóstico de la enfermedad.

Fin: tras inicio del tratamiento.

Tabla 3.

	Val. Abs. Eo pre-tratamiento	Val. Abs. IgEt pre-tratamiento
Paciente1	500	490
Paciente2	470	244
Paciente3		160
Paciente4	1600	28
Paciente5	1000	244
Paciente6	800	540
Paciente7	720	4627
Paciente8	4900	2000
Paciente9	350	549
Paciente10	400	—
Paciente11	100	110

Val.Abs.Eo= Valor absoluto de eosinófilos

Val.Abs IgEt= Valor absoluto de IgE total

bilidad o mejoría de la función pulmonar. En dos casos no fue suficiente con pautar el tratamiento inhalado (se eligió deflazacort en ambos casos). Además, en uno de los pacientes, como no se podía disminuir la dosis diaria de esteroide por debajo de 30 mg, se decidió utilizar itraconazol. La respuesta y tolerancia a este fármaco fueron buenas. Se logró una mejoría clínica y, aunque no se pudo retirar el tratamiento con deflazacort, se pudo disminuir la dosis hasta 6 mg diarios.

El curso clínico de estos pacientes no difiere excesivamente del de un asmático moderado-grave. El control de los síntomas se consideró satisfactorio en 7 pacientes y el número de agudizaciones fue de 10 (0.91 ± 1.04 por cada paciente).

En resumen, con todas las limitaciones de un estudio retrospectivo y que incluye a un escaso número de pacientes, concluimos que la ABPA puede controlarse de manera eficaz usando un tratamiento que no tiene por qué ser diferente al de otros pacientes con asma. El uso de corticoides orales sólo quedaría reservado para aquellos enfermos que no mejorasen con el tratamiento inhalado. Parece oportuno probar el tratamiento con un azol en aquellos pacientes sintomáticos que precisan dosis elevadas de esteroides sistémicos.

Bibliografía

1. Vlahakis NE, Aksamit T R, MD. *Diagnosis and treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. Mayo Clin Proc. 2001;76:930-938.

2. Eaton T, Garret J, Milne D, et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm*. Chest 2000;118:66-72

3. Elliott MW, Newman Taylor AJ. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Clin Exp Allergy. 1997;27(suppl 1):55-59.

4. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, et al. *Sensitization to Aspergillus Antigens and Occurrence of Allergic bronchopulmonary Aspergillosis in patients with Astma*. Chest. April, 2005; 127(4):1252-1259.

5. Rosenberg PA, Patterson R, Mintzer R, et al. *Clinical and Immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Ann Intern Med 1977;86:405-14.

6. Greenberg PA. *Allergic Bronchopulmonary aspergillosis*. In: Patterson R, Zeiss CR Jr, Grammer LC, Greenberger PA, eds. *Allergic diseases: Diagnosis and management*. 4th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993:736-787.

7. Wang J, Patterson R, Roberts M. *The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Am Rev Respir Dis 1979; 120:87-92.

8. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. *A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis*. N Engl J Med. 2000 Mar 16;342(11):756-62.

9. Wark PA, Gilson PG, Wilson AJ. *Azoles para la aspergilosis broncopulmonar Alérgica asociada al asma*. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001108.

10. Imbeault B, Cormier Y. *Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest. 1993; 103: 1614-1617.

11. British Thoracic Association. *Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary Aspergillosis: report to the research Committee of the british Thoracic Association*. Br J Dis Chest 1979;73:349-56

12. Sanchís J, Casan P, Castillo J, et al. *Normativas SEPAR: espirometría forzada*. www.separ.es

13. Plaza Moral V, Álvarez Gutierrez FJ, Casan Clarà P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA, et al, *en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores*. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 5:1-42.

14. Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G, et al. *Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Am Rev Respir Dis. 1973 Sep; 108(3):450-9.