

Respuesta terapéutica prolongada a voriconazol en un caso de broncoaspergilosis alérgica

Rafael Bandrés Gimeno y María José Muñoz Martínez

Servicio de Neumología. Hospital Xeral de Vigo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad pulmonar que se caracteriza por una respuesta inmunológica a múltiples antígenos de la especie *Aspergillus*. El tratamiento de elección en la fase aguda son los corticoides, pero algunos estudios han demostrado la eficacia del itraconazol. Describimos un caso de respuesta terapéutica favorable y prolongada con voriconazol en una paciente con broncoaspergilosis alérgica que no toleró el itraconazol.

Palabras clave: *Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Aspergilosis. Aspergillus. Voriconazol. Tratamiento.*

Introducción

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad pulmonar que se caracteriza por una respuesta inmunológica a múltiples antígenos de *Aspergillus fumigatus* y otras especies relacionadas, colonizadoras de los bronquios. Afecta al 1-2% de los pacientes con asma¹ y al 1-15% de los afectados de fibrosis quística. Los corticoides son el tratamiento de elección en la fase aguda, aunque su papel a largo plazo en el control de la progresión de la enfermedad no está determinado, pudiendo suponer la aparición de múltiples efectos secundarios. El tratamiento antifúngico con natamicina, ketoconazol y clotrimazol no se ha mostrado efectivo²⁻⁴. Sin embargo, se ha descrito una respuesta favorable al tratamiento con itraconazol⁵⁻⁷. Recientemente algunos estudios han demostrado que los nuevos triazoles, como el voriconazol, son fármacos eficaces en las infecciones por hongos⁸⁻¹⁰.

Nosotros consideramos que los nuevos triazoles podrían también ser útiles en el tratamiento de la ABPA.

Correspondencia: Dr. R. Bandrés Gimeno.
Servicio de Neumología. Hospital Xeral de Vigo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: rafaelbandres@yahoo.es

Recibido: 17-2-2006; aceptado para su publicación: 4-4-2006.

Prolonged Therapeutic Response to Voriconazole in a Case of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

Allergic bronchopulmonary aspergillosis is a lung disease characterized by an immune response to several antigens of *Aspergillus* species. Corticosteroids are the treatment of choice in the acute phase, although some studies have shown the efficacy of itraconazole. We describe the case of a favorable, prolonged therapeutic response to voriconazole in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis who did not tolerate itraconazole.

Key words: *Bronchopulmonary aspergillosis. Aspergillosis. Aspergillus species. Voriconazole. Therapeutics.*

Observación clínica

Una mujer de 54 años, asmática desde la infancia, con frecuentes ingresos hospitalarios por agudizaciones, fue diagnosticada de ABPA por reunir los criterios de asma, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica y cifra elevada de inmunoglobulina (Ig) E sérica, con aumento de la IgE específica frente a *Aspergillus* sp., precipitinas IgG frente a *Aspergillus* sp. y bronquiectasias centrales. Su principal síntoma entonces era la disnea, sin clara mejoría con los corticoides. Los valores de IgE estaban entre 1.000 y 2.000 kU/l. Recibió tratamiento con itraconazol (100 mg, 2 veces al día) durante 3 meses con buena respuesta clínica y reducción de las concentraciones de IgE. Los corticoides se redujeron gradualmente hasta su retirada. Cuatro años después aparecieron astenia, fiebre ocasionalmente, malestar general, sudación y esputos con moldes bronquiales hemáticos, mientras la disnea sibilante remitía. Unos años más tarde, apareció un infiltrado en el lóbulo superior derecho y los títulos de IgE se elevaron a 7.700 kU/l. La broncoscopia mostraba signos inflamatorios difusos y un tapón de moco en un bronquio segmentario del lóbulo superior derecho. La biopsia bronquial reveló inflamación eosinofílica de la mucosa bronquial sin hifas de *Aspergillus*. En el cultivo de hongos crecieron colonias de *A. fumigatus* y *Aspergillus niger*. Se reanudó el tratamiento con itraconazol (200 mg, 2 veces al día), que se siguió de mejoría clínica y disminución de los valores de IgE. Sin embargo, la paciente desarrolló hinchazón facial y en las piernas, por lo que se retiró temporalmente el fármaco. Con dosis inferiores de itraconazol (100 mg, 2 veces al día) y 30 mg/día de prednisona durante un mes no hubo mejoría sintomática, a pesar de que se produjo una ligera disminución de las concentraciones de IgE (desde 4.250

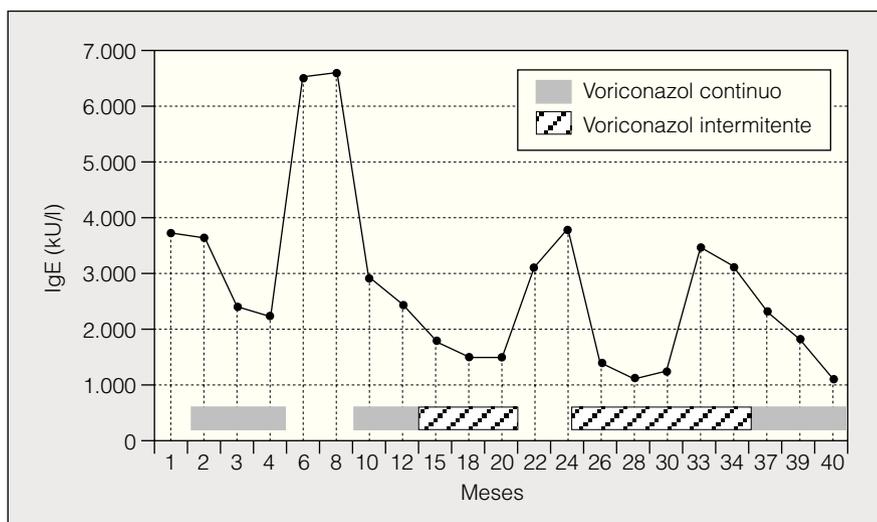


Fig. 1. Variaciones de los valores de inmunoglobulina (Ig) E durante 40 meses en relación con el tratamiento con voriconazol.

a 3.542 kU/l). Finalmente se instauró tratamiento con voriconazol (200 mg, 2 veces al día) y 20 mg/día de prednisona. Con este régimen la paciente experimentó una rápida mejoría, con una rápida caída de los valores de IgE hasta 2.226 kU/l. Tres meses más tarde se retiró el voriconazol, y reaparecieron tanto la astenia como la tos productiva, además de producirse una nueva elevación de la IgE a 6.612 kU/l.

Se reanudó el tratamiento con voriconazol a la misma dosis, que se mantuvo durante 3 meses, al cabo de los cuales se estableció una pauta de 200 mg 2 veces al día a semanas alternas. Con dicha pauta se logró mantener la mejoría clínica, así como la IgE en valores bajos (fig. 1). Los corticoides se redujeron gradualmente hasta 5 mg/día de prednisona.

La paciente presentó una crisis hipertensiva y un accidente isquémico transitorio, por el que precisó ingreso hospitalario. Se interrumpió el tratamiento con voriconazol durante 4 meses, medida que se acompañó de una nueva elevación del valor de la IgE, reaparición de la astenia y sensación distérmica. Se reanudó el tratamiento con una pauta intermitente a semanas alternas que se mantuvo durante un año, con buena respuesta durante 6 meses, seguida de una agudización posterior que se superó con tratamiento continuo, que se mantiene en la actualidad. La última determinación de IgE fue de 1.089 kU/l (fig. 1). La dosis diaria media de prednisona administrada durante los 40 meses desde la instauración del tratamiento con voriconazol fue de 15 mg/día (rango: 5-30).

Discusión

Los criterios clásicos para el diagnóstico de la ABPA fueron establecidos por Rosenberg et al¹¹. Más recientemente, Greenberger y Paterson¹², con el propósito de llegar a un diagnóstico más temprano de la enfermedad que evitara la progresión, definieron los criterios mínimos esenciales: asma, reacción cutánea inmediata a *A. fumigatus*, concentraciones séricas elevadas de IgE (> 417 kU/l o 1.000 ng/ml), títulos séricos elevados de IgE o IgG específicas ante *A. fumigatus* y bronquiectasias proximales. Se ha propuesto la denominación de ABPA seropositiva si faltan las bronquiectasias proximales. Otros criterios no esenciales incluyen los infiltrados en la radiografía de tórax y precipitinas contra antígenos de *A. fumigatus*.

Denning et al⁵ describieron mejoría clínica y reducción de los valores de IgE en 6 pacientes tratados con

itraconazol durante un período medio de 3,9 meses. Propusieron que se trataba de un efecto primario antifúngico más que de un efecto inmunomodulador del itraconazol, considerando los resultados negativos de los cultivos de hongos. Salez et al⁶ hallaron mejoría clínica y funcional en 14 pacientes tratados con itraconazol y descenso de los anticuerpos IgE e IgG frente a *Aspergillus* sp., cuando se compararon esos datos con los de los 2 años anteriores al tratamiento. Dichos autores también pudieron reducir las dosis de corticoides orales después de 12 meses de tratamiento con itraconazol.

En un estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó a 55 pacientes que recibieron 200 mg de itraconazol 2 veces al día o placebo durante 16 semanas⁷, se halló respuesta positiva en 13 de 28 pacientes del grupo del itraconazol frente a 5 de 27 en el grupo del placebo. En una fase posterior abierta, en que todos los pacientes recibieron 200 mg de itraconazol al día durante 16 semanas, se logró respuesta terapéutica en un 36% de los pacientes que no habían respondido en la primera fase de doble ciego.

El voriconazol es un nuevo agente antifúngico triazólico derivado del fluconazol. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral⁸ y se ha mostrado clínicamente eficaz contra *Aspergillus* sp. en la aspergilosis invasiva¹⁰, por lo que algunos autores⁹ lo consideran el tratamiento de elección en esta enfermedad. Los valores medios de la concentración inhibitoria mínima son de 0,25 y 0,5 mg/ml para *A. fumigatus* y *A. niger*, respectivamente⁸.

Hasta ahora no se ha informado de otros casos de ABPA tratados con voriconazol. Nuestra paciente recibió tratamiento con itraconazol 2 veces, con buena respuesta clínica y reducción sérica de la IgE. Un curso posterior con ese fármaco y prednisona fue infructuoso. Respecto a la ineficacia del itraconazol en este caso, sólo podemos especular que podría haberse debido a unos valores séricos inferiores a la concentración mínima inhibitoria o fungicida para *Aspergillus* sp. Sin embargo, no pudieron determinarse las concentraciones séricas de itraconazol.

La respuesta clínica y analítica con voriconazol, la reaparición de los síntomas y la elevación de la IgE con su retirada y la nueva respuesta con su reintroducción

apoyan fuertemente una relación causa-efecto. Un hallazgo que nos sorprendió fue el mantenimiento de la respuesta con un régimen terapéutico a semanas alternas. Otras opciones posibles de tratamiento podrían haber sido dosis más altas 2 o 3 veces por semana de forma continua o dosis altas diarias durante una semana, seguida de 2 de descanso. Sin embargo, la paciente tuvo un episodio de agudización mientras estaba con el régimen terapéutico intermitente, lo que obligó a administrar voriconazol de forma continua. No hubo cambios en la función pulmonar en el período de seguimiento durante el tratamiento con voriconazol; sin embargo, una mejoría significativa podría necesitar más tiempo.

El objetivo final del tratamiento sería mantener controladas las colonias de *Aspergillus* sp. y, por lo tanto, reducir la carga antigénica responsable de la reacción inmunológica exacerbada.

En nuestra opinión, para la elección del antifúngico en la ABPA deberían tenerse en cuenta las propiedades farmacocinéticas, la actividad in vitro frente a *Aspergillus* sp., los resultados clínicos demostrados frente a ABPA y otras formas de aspergilosis, la tolerabilidad del fármaco y la vía de administración oral.

En conclusión, pensamos que el voriconazol podría ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes con ABPA que no muestran respuesta a los corticoides e itraconazol, o no toleran este último. No obstante, serán necesarios estudios controlados para determinar si el voriconazol puede ser un fármaco de utilidad en la ABPA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:646-50.
2. Currie DC, Lueck C, Milburn HJ, et al. Controlled trial of natamycin in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax.* 1990;45:447-50.
3. Shale DJ, Faux JA, Lane DJ. Trial of ketoconazole in non-invasive pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 1987;42:26-31.
4. Crompton GK, Milne LJ. Treatment of pulmonary aspergillosis with cotrimazole. *Br J Dis Chest.* 1973;67:301-7.
5. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ, Stevens DA. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest.* 1991;100:813-9.
6. Salez F, Briche A, Desurmont S, et al. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 1999;116:1665-8.
7. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* 2000;342:756-62.
8. Murphy M, Bernard EM, Ishimaru T, Armstrong D. Activity of voriconazole (UK-109,496) against clinical isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:696-8.
9. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.
10. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:563-71.
11. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86:405-14.
12. Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy.* 1986;56:444-8.