

Tratamiento esteroide: factor de riesgo para aspergilosis pulmonar invasiva

S. García García y C. Álvarez Álvarez

Servicio de Neumología II. Instituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias.

El objetivo de este estudio es describir la asociación entre aspergilosis pulmonar invasiva y tratamiento esteroide en pacientes no inmunodeprimidos por otras causas.

Revisamos las historias clínicas de los pacientes aparentemente no inmunodeprimidos diagnosticados en nuestro hospital de aspergilosis pulmonar invasiva por histología durante los años 1992-1996. Estudiamos a 7 pacientes. Se recogieron los datos clínicos, de laboratorio y radiológicos de cada caso, así como tipo y duración del tratamiento esteroide. En cuanto a enfermedad subyacente, 4 sujetos tenían EPOC, uno arteritis de la temporal, uno fibrosis pulmonar intersticial y otro un tumor neurológico. Todos ellos recibieron tratamiento esteroide durante un período de tiempo comprendido entre unos días y 6 meses, a dosis variable, la mayoría 1 mg/kg/día. Todos presentaron un cuadro clínico indicativo de neumonía, cinco de forma extrahospitalaria y dos nosocomial.

La aspergilosis pulmonar invasiva puede aparecer en pacientes mínimamente inmunocomprometidos, como los tratados con corticoides. Hay que sospechar su presencia ante toda neumonía en pacientes que reciban esteroides y no mejoren con tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Palabras clave: *Aspergilosis. Corticoides. Neumonía.*

(*Arch Bronconeumol* 1998; 34: 158-161)

Introducción

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una neumonía necrosante producida por varias especies de *Aspergillus*. Se caracteriza por la proliferación parenquimatosa de hifas así como la invasión micótica de los vasos, dando lugar a infartos hemorrágicos¹. Habitualmente es una infección que se presenta en pacientes inmunocomprometidos, con patologías de base como linfoma, leucemia, trasplantes y en todas aquellas entidades que cursan con neutropenia marcada. También se ha descrito API en pacientes que reciben dosis

Correspondencia: Dra. S. García García.
Servicio de Neumología II. Instituto Nacional de Silicosis.
Hospital Central de Asturias.
Dr. Bellmunt, s/n. 33006 Oviedo.

Recibido: 13-5-97; aceptado para su publicación: 4-11-97.

Steroid treatment: a risk factor for invasive pulmonary aspergillosis

To describe the association between invasive pulmonary aspergillosis and steroid treatment in patients with no immunodepression attributable to other causes.

We reviewed the case histories of apparently non immunodepressed patients in our hospital with histological diagnoses of invasive pulmonary aspergillosis between 1992 through 1996. Seven patients were identified. Laboratory, clinical and radiological data were collected, as well as type and duration of steroid treatment.

Four patients suffered underlying chronic obstructive pulmonary disease, 1 had temporal arteritis, 1 interstitial pulmonary fibrosis and 1 a neurological tumor. All had received steroid treatment for periods varying from several days to 16 months, at varying doses, although the majority of them were treated with 1 mg/kg/day. All presented clinical profiles suggestive of pneumonia (5 community acquired and 2 nosocomial).

Invasive pulmonary aspergillosis can appear in minimally immunocompromised patients, such as those undergoing steroid treatment and must be suspected whenever pneumonia is seen in patients receiving steroids who do not improve with wide-spectrum antibiotic treatment.

Key words: *Aspergillosis. Corticoides. Pneumonia.*

elevadas de corticoides². En estos casos el diagnóstico de API se realiza en muchas ocasiones en la necropsia, debido en gran parte a la falta de sospecha de esta infección en pacientes que tienen como único factor de riesgo el tratamiento con corticoides.

A continuación presentamos una serie de 7 pacientes que recibieron esteroides a diferentes dosis y duración del tratamiento, teniendo en común el desarrollo de API. Se incluyen en el estudio sólo a los sujetos aparentemente no inmunodeprimidos diagnosticados entre enero 1992 y diciembre 1996, con confirmación histológica. Recogimos los datos clínicos, analíticos y radiológicos, así como el tipo y duración del tratamiento esteroide previo al inicio del cuadro. Estudiamos a 7 pacientes (5 varones y 2 mujeres) con edades comprendidas entre los 59 y 81 años. En seis se realizó necropsia y en uno una punción pulmonar *post mortem*.

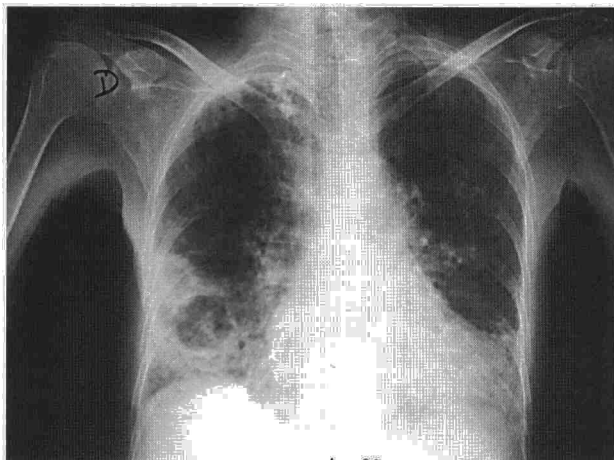


Fig. 1. Caso 2. Radiografía de tórax posteroanterior en la que se aprecia una condensación cavitada en lóbulo inferior derecho.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 61 años, diagnosticado de neumoconiosis complicada y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, a tratamiento ambulatorio con deflazacor 30 mg/día alternando con metilprednisolona 0,5 mg/kg/día en los 6 meses previos. Ingresó por cuadro de descompensación y alteración radiológica compatible con neumonía en lóbulo inferior derecho (LID). Tras un marcado deterioro clínico, analítico y radiológico con presencia de condensación bilateral, crecieron en esputo *Micobacterium tuberculosis*, por lo que se instauró tratamiento específico con cuatro fármacos (RHEZ). Posteriormente requirió ingreso en UVI por cuadro de shock. A las 24 h se produjo una insuficiencia multisistémica y el paciente falleció transcurridos 2 meses del ingreso. En la radiografía de tórax previa al fallecimiento se observaron cavitaciones de las masas de neumoconiosis. En la necropsia destacaba la presencia de neumonía tuberculosa y bronconeumonía necrosante por *Aspergillus* con afectación del ventrículo izquierdo.

Caso 2

Mujer de 81 años que 3 meses antes de su ingreso fue diagnosticada de arteritis de la arteria temporal, iniciando tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día. Acudió por dolor torácico, observándose en la radiografía de tórax una condensación cavitada en LID (fig. 1). Se realizaron estudios bacteriológicos aislándose *Haemophilus influenzae* en esputo y lavado broncoalveolar (BAL) estéril. Se instauró tratamiento con antibióticos, falleciendo a los 20 días de su ingreso. En la punción pulmonar *post mortem* se diagnosticó un proceso necrosante causado por *Aspergillus*.

Caso 3

Varón de 69 años de edad diagnosticado de EPOC, que tomaba corticoides inhalados de forma esporádica. Acudió por fiebre y expectoración purulenta. En la radiografía de tórax se observaba únicamente signos de hiperinsuflación y bullas basales. Se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día y amoxicilina-clavulánico. A los 15 días, persistiendo la fiebre y el deterioro clínico, apareció un derrame

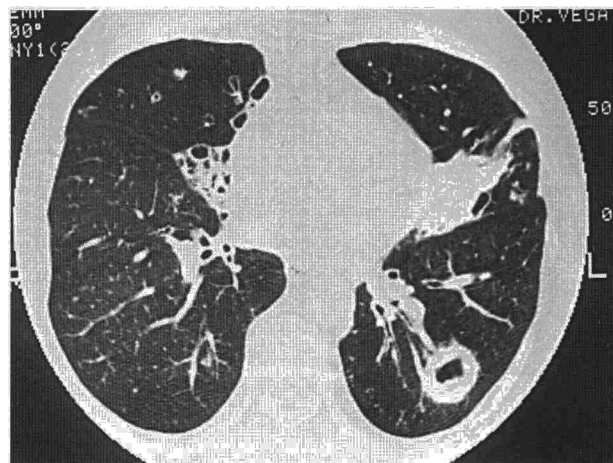


Fig. 2. Caso 6. Tomografía axial computarizada de tórax. Cavitaciones bilaterales.

pleural así como una condensación derechos en la radiografía de tórax. En la toracocentesis se obtuvo un líquido exudativo y en el que se cultivó *Aspergillus* en una ocasión. Se instauró tratamiento con antibioterapia de amplio espectro, incluyendo itraconazol, pero el paciente falleció a los 2 meses de ingresar. En la necropsia se diagnosticó API.

Caso 4

Varón de 73 años, diagnosticado de fibrosis pulmonar idiopática. Tomaba desde hacía un mes metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día. Ingresó por un cuadro de fiebre, disnea y expectoración hemoptoica y purulenta. En la radiografía de tórax se apreciaba una condensación en LID. Se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y eritromicina, sin mejoría. En esputo se aisló *Aspergillus* en una ocasión a los 25 días. El paciente falleció al mes de su ingreso. En la necropsia se apreció una bronconeumonía necrosante por *Aspergillus*.

Caso 5

Varón de 67 años, con antecedentes de etilismo severo y siderosis hepática así como neumonías de repetición por aspiración y probable EPOC. No tomaba esteroides de forma ambulatoria. Ingresó por deterioro del estado general, fiebre, tos y expectoración purulenta. En la radiografía de tórax al ingreso no se observaba condensación. Se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día y ciprofloxacino entre otros fármacos. A los 10 días, presentó un deterioro clínico y gasométrico, objetivándose en la radiografía de tórax un aumento de densidad en la base derecha y retrocardíaco. Se añadió gentamicina al tratamiento. A pesar de ello falleció a los 20 días. En la necropsia se diagnosticó API.

Caso 6

Mujer de 59 años, diagnosticada de asma crónico corticodependiente. De forma ambulatoria tomaba prednisona a dosis de 10 mg/48 h. Ingresó por un nuevo episodio de agudización con tos, fiebre, expectoración amarillenta y disnea de reposo. En la radiografía de tórax se evidenció la presencia de atelectasias laminares basales. Se inició tratamiento intravenoso con

TABLA I
Características de los 7 casos de la serie

Caso I	Edad/sexo	Enfermedad subyacente	Corticoides	Bacteriología	Leucocitos	Radiografía	Anfotericina B
1	61/V	EPOC Neumoconiosis	Deflazacor Metilprednisolona 6 meses 1 mg/kg/día	Esputo: <i>Pseudomonas</i> BAAR	27.200 S 95% L4%	Condensación bilateral cavitada	No
2	81/M	Arteritis temporal	Metilprednisolona 3 meses 1 mg/kg/día	Esputo: <i>Haemophilus</i> BAL estéril	22.500 S 88% L 8%/143%	Condensación LID cavitada	No
3	69/V	EPOC	Prednisona 1 mes 1 mg/kg/día	Líquido pleural <i>Aspergillus</i>	4.800 S 74% L5% C 9%	Condensación LSD y LII	No
4	73/V	FPI	Metilprednisolona 1 mes 1 mg/kg/día	Esputo <i>Aspergillus</i>	6.900 S 77% C14% 7%	Derrame I Condensación LID	No
5	67/V	EPOC Neumonías de repetición	Metilprednisolona 15 días 1 mg/kg/día	Esputo <i>Serratia</i>	7.500 S 70% L 12%	Condensación LID	No
6	59/M	Asma crónica	Prednisona años 10 mg/48 h	Esputo <i>Pseudomonas</i> <i>Aspergillus</i>	11.400 S 78% L 6%	Múltiples nódulos cavitados	Sí
7	68/V	Glioblastoma frontal	Dexametasona 2 meses 12 mg/24 h	—	11.500 S 75% L 8%	Condensación Izquierda Neumotórax I	No

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; BAL: lavado broncoalveolar; BAAR: bacilo ácido-alcohol resistente; LID: lóbulo inferior derecho; LSD: lóbulo superior derecho.

metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día, incrementando a 2 mg/kg/día ante la persistencia de la clínica, así como amoxicilina-clavulánico. A los 17 días en la radiografía de tórax aparecieron condensaciones bilaterales cavitadas, y la paciente sufrió de nuevo un gran deterioro clínico. En la TAC torácica se confirmaron las lesiones nodulares cavitadas y la presencia de bronquiectasias saculares (fig. 2). En el esputo se aislaron al mes de su ingreso *Pseudomonas* y *Aspergillus*. Se inició tratamiento con anfotericina B intravenosa, pero la paciente falleció a los pocos días. En la necropsia se diagnosticó bronconeumonía abscesificante por *Aspergillus*.

Caso 7

Varón de 68 años, diagnosticado de glioblastoma frontal 2 meses antes de su ingreso, a tratamiento con dexametasona a dosis de 12 mg/día. Acudió a nuestro centro por disnea de reposo, tos, expectoración purulenta y dolor pleurítico izquierdo. En la radiografía de tórax se observaba la presencia de un neumotórax izquierdo así como una condensación del mismo lado. A pesar de que el neumotórax se resolvió tras la colocación de drenaje, el paciente falleció a las pocas horas. En la necropsia se diagnosticó una bronconeumonía necrosante por *Aspergillus*.

En la tabla I resumimos de forma esquemática los aspectos más importantes de cada caso.

Discusión

En nuestro medio, las infecciones broncopulmonares causadas por *Aspergillus* constituyen las micosis pulmonares más frecuentes¹. Estos hongos se comportan como microorganismos oportunistas, y su poder

patógeno va a depender del estado inmunitario del huésped³.

La API aparece con más frecuencia en sujetos inmunocomprometidos (hemopatías agudas, trasplantes, etc.^{4,5}). En pacientes inmunocompetentes es raro encontrar esta entidad⁶⁻⁸. Existen factores predisponentes para la API, como diabetes, alcoholismo, edad avanzada, o enfermedades subyacentes que precisen corticoides para su tratamiento. Los corticoides suprimen la migración de los macrófagos y disminuyen la actividad antifúngica de los monocitos, así como también alteran la inmunidad mediada por células^{9,10}. Se desconoce la dosis necesaria de corticoides para favorecer la aparición de API, pero se ha visto que en animales la actividad antifúngica de los macrófagos se inhibe con dosis de dexametasona de 9 ng/ml o 100 ng/ml de cortisona². Gustafson et al¹¹ describieron que dosis mayores de 1,25 mg/kg/día de prednisona en pacientes trasplantados predisponían a la infección por *Aspergillus*. En un estudio de Stuck¹⁰, dosis mayores de 10 mg de prednisona al día o un total de más de 700 mg aumentaba el riesgo de infección. Otro factor importante es la duración del tratamiento esteroide. En una serie de 25 enfermos sometidos a trasplante renal que desarrollaron API, el tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de API era de 3,5 meses¹². En nuestro estudio, hemos observado que la mayoría de los pacientes presentaron API tras haber tomado corticoides durante poco tiempo, incluso en los casos 3 y 5 tan sólo durante unos días, aunque hay que tener en cuenta que la patología de base puede haber influido. En la bibliografía

existe controversia acerca del riesgo que supone la EPOC para la API¹³⁻³⁵. En una serie de 191 pacientes que recibieron corticoides por enfermedad pulmonar, no se objetivó mayor riesgo de API que en otros enfermos¹⁰. Otros estudios han comprobado que dosis bajas de corticoides en pacientes con EPOC pueden provocar API, probablemente porque en éstos ya existe de base una alteración del epitelio y de las defensas alveolares¹⁶⁻¹⁹. En nuestra serie, a pesar de las limitaciones por ser tan sólo 7 casos, hemos observado que cuatro padecían una enfermedad pulmonar obstructiva.

Desde el punto de vista bacteriológico, existe una gran controversia respecto al valor que pueda tener el crecimiento de *Aspergillus* en los cultivos de esputo. Aunque presenta escasa especificidad, en determinadas circunstancias puede ser un factor importante^{20,21}. En nuestra serie, los 2 pacientes que presentaron *Aspergillus* en esputo padecían EPOC, lo cual hizo difícil la valoración de este dato, aunque la clínica y la radiografía apoyaban el diagnóstico de API. La determinación de precipitinas circulantes frente a *Aspergillus* no es de gran ayuda en el diagnóstico. Es deseable, ante la sospecha de API, la realización de un BAL para buscar las hifas.

Solamente un tratamiento precoz con dosis elevadas de anfotericina puede conducir a la curación. Por desgracia, la API es una infección de diagnóstico tardío, siendo muchas veces inútil la instauración de tratamiento específico. En nuestra serie, tan sólo un paciente recibió anfotericina, aunque dado lo avanzado de la enfermedad no fue eficaz.

Conclusiones

La API, a pesar de ser una infección oportunista que se presenta habitualmente en pacientes inmunodeprimidos, puede aparecer en sujetos inmunocompetentes sometidos a tratamiento esteroide, independientemente del tipo, dosis o duración del mismo. En nuestra serie hemos observado que las manifestaciones clínicas y radiológicas son inespecíficas, haciendo difícil su diagnóstico. Creemos necesario sospechar la presencia de API en toda neumonía en pacientes que reciban esteroides (no siempre durante largo tiempo) y que no mejoren con tratamiento antibiótico de amplio espectro, ya que del diagnóstico precoz va a depender la posible respuesta al tratamiento y curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marquette CH, Wallaert B, Ramon Ph, Tonnel AB. L'aspergillose pulmonaire invasive. Rev Mal Resp 1988; 5: 97-108.
2. Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. Thorax 1991; 46: 15-20.
3. Herbert PA, Bayer AS. Fungal pneumonia: invasive pulmonary aspergillosis (Part 4). Chest 1981; 80: 220-225.
4. Binder RE, Faling JL, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis a discrete clinical entity. Medicine (Baltimore) 1982; 61: 109-124.
5. Young RC, Bennet JE, Voge CL et al. Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients. Medicine 1970; 49: 147-173.
6. Karam GH, Griffin FM. Invasive pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised, non-neutropenic hosts. Rev Infect Dis 1986; 8: 357-363.
7. Cooper JAD, Weinbaum DL, Aldrich TK, Mandell GL. Invasive aspergillosis of the lung and pericardium in a non-immunocompromised 33 year old man. Am J Med 1981; 71: 903-908.
8. Brown E, Freedman S, Arbeit R, Come S. Invasive pulmonary aspergillosis in an apparently non-immunocompromised host. Am J Med 1980; 69: 624-627.
9. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticoid therapy: mechanism of action and clinical considerations. Ann Intern Med 1976; 84: 304-315.
10. Stuck AE, Minder CE, Frey JE. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989; 11: 954-963.
11. Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly BG et al. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. J Infect Dis 1983; 148: 230-238.
12. Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK et al. Aspergillosis in 25 renal transplant patients. Ann Surg 1983; 198: 622-629.
13. Eliasson D, Hoffman J, Trueb D et al. Corticosteroids in COPD: a clinical trial and reassessment of the literature. Chest 1986; 89: 484-490.
14. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. Am J Med 1992; 93: 29-34.
15. Palmer LB, Schiff MJ. Rapidly progressive pneumonia in a patient with chronic obstructive disease. Chest 1989; 95: 179-180.
16. Wiest PM, Flanagan T, Salata RA, Shales DM, Katzman M, Lederer MM. Serious infectious complications therapy for COPD. Chest 1989; 95: 1.180-1.184.
17. Crean JM, Niederman MS, Fein AM, Feinsilver SH. Rapidly progressive respiratory failure due to aspergillus pneumonia: a complication of short-term corticosteroid therapy. Crit Care Med 1992; 20: 148-150.
18. Williams AJ, Zardawi I, Walls J. Disseminated aspergillosis in high dose steroid therapy. Lancet 1983; 1: 1.222.
19. Lake KB, Browne PM, Van Dyke JJ, Ayers L. Fatal disseminated aspergillosis in an asthmatic patient treated with corticosteroid. Chest 1983; 83: 138-139.
20. Pepys J, Riddell R, Citron K, Clayton Y, Short E. Clinical and immunologic significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. Am Rev Respir Dis 1959; 80: 167-172.
21. Yu VL, Muder RR, Poursattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Med 1986; 81: 249-254.