

## CARTAS AL DIRECTOR

### Riesgo de los glucocorticoides inhalados en el asma infantil

**Sr. Director:** En la excelente revisión sobre los riesgos terapéuticos de los glucocorticoides en el asma pediátrica, González Pérez-Yarza relata la benignidad de este tratamiento unido a la eficacia terapéutica<sup>1</sup>. Para ello, la adecuación de la dosis es esencial. Sin embargo, González Pérez-Yarza destaca que "los glucocorticoides inhalados hayan marcado un antes y un después del tratamiento del niño asmático". En este sentido, la prevalencia del asma, así como su mortalidad, no ha experimentado apenas modificación, a pesar de la incidencia terapéutica representada por esta familia farmacológica<sup>2</sup>.

Los linfocitos  $T_{H2}$  han sido descritos como claves en la inmunomodulación de la patología asmática<sup>3</sup>. En ésta, estas células están incrementadas en número y están activadas. Esto es secundario a una depresión de los niveles de interferón gamma en el plasma de sujetos asmáticos<sup>4</sup>. Los linfocitos  $T_{H2}$  son responsables de la producción de interleucina 3 (implicada en la diferenciación y activación mastocitaria), de interleucina 4 (responsable de la síntesis de IgE) (IL-4), y de interleucina 5 y de *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (implicadas en la diferenciación y activación eosinofílica).

Recientemente ha sido mostrado que un tratamiento con glucocorticoides deprime los niveles de interferón gamma y, consecuentemente, aumentan los niveles de linfocitos  $T_{H2}$ <sup>4</sup>. Esto puede acarrear consecuencias importantes en patologías en las que estas células puedan estar implicadas, ya que este incremento puede favorecer la liberación de niveles importantes de citocinas implicadas en dichas patologías. En este sentido, Nüsslein et al han mostrado que los glucocorticoides (naturales y sintéticos) potencian la síntesis y liberación de IgE inducida por IL-4 (citocina producida, como se ha visto anteriormente, por los linfocitos  $T_{H2}$ ) hasta treinta veces<sup>5</sup>. Este efecto no ocurre con mineralocorticoides u otras hormonas no esteroideas. Ello sugiere que los glucocorticoides pueden suponer un riesgo terapéutico al incrementar la síntesis de IgE e, incluso, incrementar los riesgos de nuevas sensibilizaciones<sup>6</sup>. IL-4 induce la síntesis y secreción de IgE al unirse al receptor CD40, lo que resulta en la delección de  $S_{\mu} \rightarrow S_{\mu}$ <sup>6</sup>. Otros antiinflamatorios utilizados en el asma (cromonas) son capaces de inhibir no solamente el efecto propio de IL-4 en la producción de IgE, sino que también inhiben de forma concentración-dependiente el efecto potenciador ejercido por los glucocorticoides en este mecanismo<sup>6,7</sup>. Esta inhibición parece centrarse en la delección anteriormente citada<sup>6</sup>.

Según estos datos parece que el tratamiento con glucocorticoides en la patología asmática puede inducir, a largo término, una desestabilización de la enfermedad ya que no bloquearía los mecanismos de inmunomodulación. ¿Sería éste el mayor riesgo de los glucocorticoides en el asma?

**P. Ferrer López**

Departamento Médico.  
Laboratorios Fisons Ibérica. Zaragoza.

1. González Pérez-Yarza E. Riesgo de los glucocorticoides inhalados en el asma infantil. Arch Bronconeumol 1994; 30: 327-330.
2. Gergen PJ, Weiss KB. Epidemiology of asthma. En: Busse WW, Holgate ST, editores. Asthma and rhinitis. Londres: Blackwell Scientific Publications, 1995; 15-31.
3. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM. Predominant  $T_{H2}$ -like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med 1992; 326: 298-304.
4. Zieg GA, Lack G, Harbeck RJ, Gelfand EW, Leung DYM. In vivo effects of glucocorticosteroids on IgE production. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 222-230.
5. Nüsslein HG, Weber G, Kalden JR. Synthetic glucocorticoids potentiate IgE synthesis. Influence of steroid and nonsteroid hormones on human in vitro IgE secretion. Allergy 1994; 49: 365-370.
6. Loh RKS, Jabara HH, Geha RS. Disodium cromoglycate inhibits  $S_{\mu} \rightarrow S_{\mu}$  deletional switch recombination and IgE synthesis in human B cells. J Exp Med 1994; 180: 663-671.
7. Kimata H, Mikawa H. Nedocromil sodium selectively inhibits IgE and IgG4 production in human B cells stimulated with IL-4. J Immunol 1993; 151: 6.723-6.732.

### Evolución del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina

**Sr. Director:** En su original "Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina", Miravittles et al analizan especialmente aspectos etiopatogénicos y farmacodinámicos del uso de alfa-1-antitripsina en pacientes con enfisema; sin embargo, el clínico se plantea fundamentalmente el beneficio que dicho tratamiento aporta a los pacientes. La caída anual del FEV<sub>1</sub> es el parámetro analítico más importante para su valoración terapéutica y por ello el mantenimiento durante años de la estabilización del FEV<sub>1</sub> sería en la mayoría de casos el máximo beneficio obtenido por los pacientes.

En algunos estudios se ha observado que la variabilidad media diurna del FEV<sub>1</sub> en estos pacientes es de 0,1 l con valores que oscilan entre 0,01 y 0,25 l y con una desviación estándar de 0,1 l<sup>1</sup>. Es fundamental tener en cuenta estos datos cuando se analizan variaciones evolutivas del FEV<sub>1</sub>, especialmente cuando éste se encuentra por debajo del litro y constituye el principal parámetro de objetividad. Esta variabilidad diurna es la que "modula" el valor del declive anual del FEV<sub>1</sub> en los estudios prospectivos que miden los cambios del FEV<sub>1</sub> en el tiempo. Así se entiende que en un reciente estudio preliminar, controlado con placebo, Dirksen et al<sup>1</sup> no

encuentren diferencias significativas en el declive anual del FEV<sub>1</sub> entre un grupo de 5 pacientes tratados y el grupo control ( $p > 0,1$ ), seguidos entre 9 y 20 meses.

Miravittles et al no indican si los pacientes estudiados recibían además de la terapia sustitutiva, tratamiento de su enfermedad de base (corticoides inhalados, antibióticos, broncodilatadores, etc.). Es conocido que el uso de corticoides en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asociada o no a enfisema pulmonar, modifica la caída anual del FEV<sub>1</sub><sup>2</sup>; por ello la European Respiratory Society ha organizado un estudio multinacional y multicéntrico (EUROSCOP) que pretende analizar el efecto de los corticoides inhalados sobre el declive anual del FEV<sub>1</sub> en esta enfermedad.

Cinco de los 11 pacientes estudiados en el trabajo tenían bronquiectasias. Esta enfermedad añade factores de variabilidad diurna que dificultan la interpretación de los cambios del FEV<sub>1</sub>: la hiperreactividad bronquial inherente a la inflamación bronquial y la infección bronquial recidivante.

En general, el problema de la valoración del beneficio de esta terapia sustitutiva en el enfisema con déficit de alfa-1-antitripsina estriba en la dificultad de selección de los pacientes (hábito tabáquico, bronquiectasias, hiperreactividad bronquial asociadas, etc.), en el efecto del tratamiento de la EPOC, en la variabilidad diurna del FEV<sub>1</sub>, en suma, en la propia historia natural de la enfermedad de base. Estas y otras razones explican que una terapia en uso desde hace cerca de 10 años no haya demostrado hasta ahora un efecto beneficioso para el paciente.

**F. Manresa**

Servicio de Neumología.  
Ciutat Sanitària i Universitària  
de Bellvitge. Departamento de Medicina.  
Universidad de Barcelona. L'Hospitalet  
de Llobregat.

1. Dirksen A, Madsen F, Ulrik CS et al. A randomized placebo-controlled pilot study of alpha-1-protease inhibitor replacement therapy monitored by daily spirometry. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 325A.
2. Postma DS, Steenhuis EJ, Van der Weele, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? Eur J Respir Dis 1985; 67: 56-64.

### Réplica

**Sr. Director:** Hemos leído con interés los comentarios de Manresa acerca de nuestro original recientemente publicado y deseáramos hacer las siguientes puntualizaciones.

Estamos completamente de acuerdo en la variabilidad del FEV<sub>1</sub> y en su efecto al valorar la evolución de los enfermos. De todos modos aún no se ha encontrado un parámetro mejor para describir la evolución de la EPOC<sup>1</sup>. Es debido a esta variabilidad, similar a la de otros parámetros biológicos como la tensión arterial, la colesterolemia, etc., que para extraer conclusiones válidas acerca de sus fluctuaciones se deben estudiar un número elevado de casos y utilizar el máximo de

mediciones posibles<sup>1,2</sup>. De hecho es la variable utilizada en la mayoría de estudios sobre la historia natural de la EPOC, producida o no por un déficit de alfa-1-antitripsina<sup>3</sup>. Incluso, como menciona Manresa, es la variable respuesta utilizada en el estudio EUROS-COP. Además, la variabilidad del FEV<sub>1</sub> podría explicar "falsas" variaciones observadas en su medición, pero es difícil que pueda explicar su estabilidad, que es lo que se observa en la mayoría de nuestros pacientes durante años.

Creemos, al igual que Anthonisen<sup>1</sup>, que el problema básico para valorar el beneficio de la terapia sustitutiva es la rareza de la enfermedad y su lenta progresión. De hecho, nosotros ni ahora<sup>4</sup> ni antes<sup>5</sup> hemos defendido que la eficacia clínica del tratamiento esté suficientemente probada. Nos limitamos a recoger la experiencia alemana de Konietzko<sup>6</sup> que no observa deterioro de la función pulmonar en 13 pacientes en tratamiento seguidos durante 5 años; la francesa De Carles et al<sup>7</sup> con estabilización del FEV<sub>1</sub> en sus 9 pacientes durante 2 años; Barker et al<sup>8</sup> encuentran que de 14 pacientes que sufrían una pérdida continuada de FEV<sub>1</sub> durante casi 2 años de seguimiento, 12 estabilizan el FEV<sub>1</sub> tras instaurarse el tratamiento. Incluso en el estudio de Dirksen et al<sup>9</sup>, los pacientes con placebo sufren una caída de FEV<sub>1</sub> de hasta 210 ml/año, mientras que la máxima caída de FEV<sub>1</sub> en los pacientes en tratamiento sustitutivo es de 60 ml/año. Las diferencias no son significativas ( $p > 0.1$ ), pero probablemente debido a que se trata de sólo 5 pacientes y con un seguimiento medio de un año, cuando el estudio para dar resultados significativos está planificado para 30 pacientes seguidos durante 3 años. Los resultados aportados por nuestro grupo están en esta dirección y no pretenden ser una prueba de la efectividad del tratamiento, sino simplemente una experiencia más a sumar a las citadas anteriormente.

Estos hallazgos evolutivos quedarán pronto obsoletos cuando dispongamos de resultados del registro alemán o estadounidense, y sobre todo del estudio colaborativo europeo aleatorizado a doble ciego<sup>9</sup>, que darán luz sobre la eficacia clínica real del tratamiento. Hasta que dichos estudios no demuestren lo contrario, creemos que es razonable tratar a estos enfermos, pues existe un fundamento etiopatogénico evidente<sup>5</sup>, una eficacia a nivel biológico comprobada<sup>10</sup> y prácticamente ausencia de efectos secundarios de importancia<sup>4,6-8</sup>. La única pieza que falta del "puzzle" es demostrar su eficacia clínica, pero mientras ésta llega, no pensamos cruzarnos de brazos mientras nuestros pacientes pierden irremediablemente entre 80 y 370 ml al año de FEV<sub>1</sub> sin tratamiento sustitutivo<sup>3</sup>.

**M. Miravittles y R. Vidal**

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

1. Anthonisen N. Design of a clinical trial to test a treatment of the underlying cause of emphysema. *Ann NY Acad Sci* 1991; 624 Supl: 31-34.
2. Wencker M, Denker J, Konietzko N. Serial measurements of FEV<sub>1</sub> over 12 years in a patient with alpha-1-protease inhibi-

tor deficiency: influence of augmentation therapy and infections. *Respiration* 1994; 61: 195-198.

3. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1: 152-154.
4. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, De Gracia J. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 479-484.
5. Miravittles M, Vidal R, De Gracia J. Enfisema pulmonar por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 296-302.
6. Konietzko N. Alpha-1-antitrypsin substitution treatment or prevention of emphysema. *Lung* 1990; 168 Supl: 592-598.
7. De Carles P, Constans J, Pujazon MC, Arnaud J, Lauque D, Goudemand M. Bilan à deux ans du traitement substitutif de l'emphysème PiZZ par l'alpha-1-antitrypsine. Neuf cas. *Presse Méd* 1990; 19: 514-518.
8. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist S. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest* 1994; 105: 1.406-1.410.
9. Dirksen A, Madsen F, Ulrik CS et al. A randomized placebo-controlled pilot study of alpha-1-protease inhibitor replacement therapy monitored by daily spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 325A.
10. Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Comparison of alpha-1-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the alpha-1-antitrypsin phenotype null-null before and during alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 539-543.

### Aspergilosis pulmonar e itraconazol

**Sr. Director:** *Aspergillus* sp. es responsable de una gran diversidad de situaciones clínicas que afectan al árbol broncopulmonar (aspergiloma, aspergilosis broncopulmonar alérgica, necrosante crónica o invasiva). Anfotericina B, sola o combinada con rifampicina o fluorocitosina, es el antimicrobiano de elección, pero la posibilidad de fallos terapéuticos es variable (13-100%)<sup>1</sup>. A continuación describimos la observación clínica de una paciente con aspergilosis pulmonar invasiva con evolución favorable tras administrar itraconazol oral.

Mujer de 72 años con antecedentes de bronquitis crónica y que ingresó por una reanudación de la misma. Al ingreso existía broncospasmo y en la gasometría arterial había: pH 7.47; PaO<sub>2</sub>, 57 mmHg; PaCO<sub>2</sub>, 29.7 mmHg, y saturación de O<sub>2</sub> del 91%. La radiografía de tórax fue normal. Iniciamos tratamiento con corticoides, teofilina, terbutalina y salbutamol inhalados con mejoría ini-

cial. En el día décimo del ingreso comenzó con dolor pleurítico bilateral, disnea, tos productiva con expectoración verdosa y fiebre. En la exploración había datos de insuficiencia respiratoria, con broncospasmo intenso. Las radiografías de tórax sucesivas mostraron un infiltrado alveolar en el lóbulo superior izquierdo, con posterior cavitación, y nuevos infiltrados alveolares en región paracardiaca izquierda y lóbulo inferior derecho. En el día 19, a través de un lavado broncoalveolar, obtuvimos material maloliente en el que se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Aspergillus fumigatus*. Los leucocitos fueron 15.1 × 10<sup>9</sup>/l (94% neutrófilos; 2% linfocitos; 4% monocitos), su nivel de hemoglobina estaba en 104 g/l y las plaquetas eran de 446 × 10<sup>9</sup>/l. La gasometría arterial (FiO<sub>2</sub> de 0.28) mostró: pH 7.37, PaO<sub>2</sub>, 57 mmHg, PaCO<sub>2</sub> de 53 mmHg y saturación del 90.5%. La paciente recibió ceftazidima y amikacina con mejoría inicial, pero 5 días después la fiebre reapareció. En dos muestras de esputos creció sólo *Aspergillus fumigatus*, por lo que iniciamos tratamiento con anfotericina B (0.7 mg/kg/día); la enferma empezó a mejorar y retiramos ésta tras alcanzar una dosis total de 571 mg. A partir de este momento se continuó únicamente con itraconazol (400 mg/día; vía oral), hasta completar 6 meses de terapéutica. Dos meses después de suspender el tratamiento con itraconazol, la paciente estaba asintomática y la radiografía de tórax sólo mostraba tractos fibrosos en el lóbulo superior izquierdo. La fuente de contagio fue probablemente la inhalación de aire contaminado procedente de un edificio en construcción próximo al hospital, dado que durante esos días hubo un incremento de los aislados de *Aspergillus* en el laboratorio de microbiología, con desaparición de éstos tras cesar las obras.

Itraconazol es un triazol con amplia actividad antifúngica in vitro (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, sp., *Candida* sp., hongos dimórficos)<sup>1</sup>, seguro y con menos efectos secundarios que la anfotericina B (náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia, hipopotasemia y ligero aumento de las enzimas hepáticas)<sup>2</sup>; puede interaccionar con otros fármacos<sup>3</sup> como rifampicina, fenitoína, carbamapina, digoxina y ciclosporina.

La utilidad del itraconazol en el tratamiento de la aspergilosis está ampliamente reconocida<sup>4,5</sup>. Bien solo, o tras la administración de anfotericina B, es muy eficaz en esta entidad, siendo quizás una alternativa a la anfotericina en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva y necrosante crónica, debido a su baja CIM para la mayoría de cepas *Aspergillus* y su elevada concentración tisular, sobre todo a nivel pulmonar<sup>5</sup>. Este antifúngico también se ha mostrado útil como terapia coadyuvante en la aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>6</sup>.

En conclusión, itraconazol es un fármaco seguro para tratar la aspergilosis, por su buena biodisponibilidad, buena tolerancia y escasos efectos tóxicos.

**R. Serrano-Heranz\***

**J.L. Álvarez-Sala\*\***

\*Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

\*\*Hospital Universitario San Carlos.

Madrid.