



Editorial

Aspergilosis broncopulmonar alérgica: una enfermedad con muchos interrogantes



Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Disease that Raises Many Questions

El *Aspergillus* es un hongo ubicuo y saprofítico que produce un amplio espectro de enfermedades pulmonares, entre las que se incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)¹.

La exposición respiratoria a conidias de *Aspergillus* es ineludible. En el huésped sano sus esporas se eliminan rápidamente. Sin embargo, en los sujetos susceptibles se produce una reacción de hipersensibilidad por la eliminación defectuosa de dichas conidias de las vías aéreas, asociada a defectos en la inmunidad innata y adaptativa, que provoca una reacción inflamatoria con desgranulación de mastocitos, reclutamiento de gran cantidad de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos) y síntesis de IgE (total y específica)¹. Así, su patogenia tiene características inmunológicas de hipersensibilidad inmediata (tipo-I), complejos antígeno-anticuerpo (tipo-III) y de respuesta de células inflamatorias como los eosinófilos (tipo-IVb). Aunque la ABPA fue descrita por primera vez en 1952², aún nos falta mucha información para establecer su adecuado diagnóstico y tratamiento, ya que existen pocos ensayos controlados (la mayor parte de lo publicado son series de casos) que aborden estas lagunas de conocimiento.

Es conocido que la ABPA afecta principalmente a pacientes con fibrosis quística (FQ) y asma, y aunque parece existir predisposición genética, aún no se conocen todas las causas que hacen a unos sujetos susceptibles y a otros no. Aproximadamente el 9% de los pacientes con FQ presentan ABPA³, frente al 0,7-3,5% de los asmáticos (aproximadamente 4,8 millones a nivel mundial)⁴. Pese a esta elevada prevalencia, sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, en parte porque la sospecha clínica en la FQ es complicada, ya que la clínica y los hallazgos radiológicos y funcionales que sustentan el diagnóstico de ABPA suelen ser habituales en esta afección, y los pacientes asmáticos también presentan cuadros superponibles y a veces la enfermedad cursa de forma asintomática. Sin embargo, en las últimas décadas los casos registrados van en aumento, lo que probablemente indique una mayor sensibilización de los profesionales.

Aún siguen vigentes los criterios diagnósticos de ABPA propuestos por Rosenberg⁵ en 1977, que requieren una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos e inmunológicos (8 criterios mayores y 3 menores). Sin embargo, estos criterios tienen varias limitaciones, como la falta de consenso sobre el número de criterios mayores y menores necesarios y cuáles deben ser los valores de corte de varias pruebas inmunológicas. Por ello, varios grupos han

propuesto diferentes formas de diagnóstico de ABPA en el asma y la FQ^{1,6,7}, y todavía no existen unos criterios diagnósticos claramente estandarizados y validados. Entre ellos se encuentran los recomendados por el grupo ISHAM¹, que son muy prácticos y fáciles de obtener, ya que utilizan la existencia de una enfermedad predisponente (asma, EPOC, fibrosis quística. . .) junto a 2 criterios analíticos obligatorios y otros 2 de 3 adicionales (analíticos y radiológicos), con puntos de corte bien establecidos, por lo que son muy útiles en la práctica clínica habitual. Sin embargo, esta falta de estandarización contribuye a que la enfermedad siga sin diagnosticarse correctamente en muchos países (hasta un tercio se diagnostican erróneamente como tuberculosis pulmonar en los países en desarrollo) y además suele realizarse tarde, conociéndose un retraso diagnóstico de hasta 10 años. Por ello se recomienda descartar la enfermedad en todo paciente con FQ o asma, independientemente de la gravedad o del nivel de control¹.

Es importante reconocer la ABPA para establecer un diagnóstico y tratamiento precoces que mejoren los síntomas y prevengan o retrasen el desarrollo de bronquiectasias y fibrosis pulmonar, manifestaciones de daño pulmonar permanente que se relacionan con peores resultados en salud.

Los objetivos del tratamiento incluyen: reducción de la inflamación, control de síntomas, prevenir exacerbaciones y mitigar el inicio o progresión a lesiones crónicas. La historia natural de la ABPA se caracteriza por brotes repetidos, por lo que la mayoría de los pacientes requieren tratamiento prolongado¹.

Así, el tratamiento de la ABPA incluye antiinflamatorios (glucocorticoides) para suprimir la hiperrespuesta inmune y antifúngicos para atenuar (o eliminar) la carga fúngica en las vías respiratorias. Los glucocorticoides orales actualmente son el tratamiento de primera línea, ya que son la terapia más efectiva, aunque no existe un acuerdo claro sobre los protocolos de dosificación y su duración. Sin embargo, sus importantes efectos secundarios nos obligan a utilizarlos de forma juiciosa. Por otro lado, los agentes antifúngicos, al disminuir la carga fúngica, reducen el estímulo antigénico pudiendo actuar como ahorradores de esteroides, por lo que se posicionan como tratamiento de segunda línea. Normalmente se recomienda itraconazol 400 mg/día, aunque en realidad las dosis de itraconazol nunca se han estandarizado en el tratamiento de ABPA, y también se ha encontrado que dosis más bajas (200 mg/día) son clínicamente eficaces. Además, varias revisiones

han enfatizado en la debilidad de la evidencia sobre la seguridad y la eficacia de los azoles^{8,9}, y aún no está claro cuánto tiempo se deben mantener, en qué fase, ni cuál es el mejor protocolo.

Con el objetivo de encontrar tratamientos más eficaces y seguros, y basándose en que la respuesta a *Aspergillus* está mediada principalmente por una respuesta T2 que genera IL-5 e IgE, se han probado los nuevos tratamientos biológicos para el asma como omalizumab (anti-IgE) o los anti-IL5/antieosinófilos, con resultados muy esperanzadores.

Así, se han publicado varias series de casos con omalizumab¹⁰, pero actualmente solo disponemos de un estudio aleatorizado y controlado con placebo, que tiene como limitaciones el pequeño tamaño muestral (13 pacientes), y que no es multicéntrico ni ciego¹¹. Por otro lado, se inició un ensayo clínico¹², que terminó antes de lo previsto por eventos adversos debido, probablemente, a un diseño poco realista, ya que administraban una dosis de omalizumab diaria. En los casos publicados con omalizumab en ABPA se demuestra una reducción significativa de las exacerbaciones y del uso de corticoides orales^{10,11}, y se ha observado que las dosis utilizadas en el asma pueden ser suficientes a pesar de tener IgE más elevadas.

También existen series de casos publicadas con mepolizumab y benralizumab como tratamiento único de la ABPA, con buenos resultados^{13,14}. Además, debido a la eosinofilia y al aumento de IgE presentes en la ABPA, ya hay casos publicados donde se utilizan de forma sinérgica omalizumab y un anti-IL5¹⁵. Estos nuevos tratamientos parecen ser una buena alternativa, sobre todo como ahorradores de corticoides o en pacientes que rechacen el tratamiento esteroideo. Sin embargo, debido a la ausencia de ensayos clínicos seguimos sin saber cuál es la dosis ideal, cuánto tiempo se debería mantener el tratamiento y cuáles son los efectos secundarios a medio-largo plazo.

A pesar de que han pasado casi 70 años desde la primera descripción de un paciente con ABPA, aún tenemos grandes lagunas de conocimiento, existiendo una evidencia limitada sobre su epidemiología, patogénesis, diagnóstico y tratamiento. Es necesario, además, contar con tratamientos más efectivos y menos tóxicos para el manejo de este complejo trastorno. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios de casos tratados con los nuevos fármacos disponibles, y la escasez de ensayos controlados, se necesita una mayor apuesta en investigación que contribuya a dar respuesta a los interrogantes planteados.

Conflicto de intereses

Alicia Padilla Galo ha participado en ponencias científicas y/o en asesoramiento científico de las siguientes compañías: ALK-Abelló, Astra-Zeneca, Boehringer, Chiesi, Grifhols, GSK, Menarini, Mundipharma, Novartis, Orion, Pfizer, Praxis, Teva y Zambon.

Borja Valencia Azcona declara que no tiene conflicto de intereses.

Casilda Oliveira ha participado en actividades de formación o comités de expertos patrocinadas por Glaxo, Chiesi, Gilead, Praxis, Vertex, Novartis, Teva y Zambon.

Bibliografía

1. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10:1317–34.
2. Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: A review and a report of eight new cases. *Thorax.* 1952;7:317–33.
3. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1765–78.
4. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol.* 2013;51:361–70.
5. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86:405–14.
6. Greenberger PA. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:1–4.
7. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 3: S225–264.
8. Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, Delgado L. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: A systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1210–27.
9. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD002204.
10. Parisi GF, Portale A, Papale M, Tardino L, Rotolo N, Licari A, et al. Successful treatment with omalizumab of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis: Case reports and literature review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1636–8.
11. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:192–9.
12. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD010288.
13. Soeda S, To M, Kono Y, Yamawaki S, Tsuzuki R, Katsube O, et al. Case series of allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully and safely with long-term mepolizumab. *Allergol Int.* 2019;68:377–9.
14. Soeda S, Kono Y, Tsuzuki R, Yamawaki S, Katsube O, To M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1633–5.
15. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1137–9.

Alicia Padilla-Galo^{a,*}, Borja Valencia Azcona^a y Casilda Oliveira^b
^a Unidad de Neumología, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aliciapadillagalo@gmail.com (A. Padilla-Galo).