

11220  
2e) /



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios Superiores  
Hospital General de México  
Secretaría de Salud

Curso de Especialización en Alergia e Inmunología Clínica  
Profesor Titular: Dr. José Montes Montes

HOSPITAL GENERAL  
SERVICIO DE ALERGIAS

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA

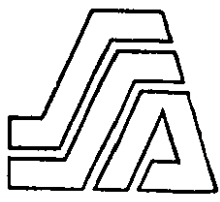


TESIS DE POSGRADO

Que presenta el Doctor ENRIQUE BOULLOSA MONTES

para obtener el título de Especialista en ALERGIAS E INMUNOLOGIA CLINICA

*En. B. Montes*



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

I.	- INTRODUCCION	1
II.	- GENERO ASPERGILUS	3
III.	- DEFINICION	8
IV.	- HISTORIA	9
V.	- EPIDEMIOLOGIA	10
VI.	- FRECUENCIA	11
VII.	- ETIOLOGIA	12
VIII.	- PATOGENESIS	13
IX.	- CARACTERISTICAS CLINICAS:	15
	a).- Estadios Clinicos	16
X.	- ESTUDIOS DE LABORATORIO	19
	a).- Estudio de la expectoración.	
	b).- Pruebas de función pulmonar.	
	c).- Pruebas cutaneas.	
	d).- Precipitinas.	
	e).- Niveles de IgE sérica.	
	f).- Recuento de eosinofilos.	
	g).- Provocación bronquial.	
	h).- Biopsia de pulmón.	
	i).- Examen radiografico.	
	j).- Broncografia.	
XI.	- DIAGNOSTICO	27
XII.	- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	29
XIII.	- COMPLICACIONES	32
XIV.	- TRATAMIENTO	33
XV.	- BIBLIOGRAFIA	36

## I.- INTRODUCCION.

Actualmente se sabe que el pulmón es un blanco importante---- y vulnerable en las enfermedades inmunológicas. No solo participa en----- procesos inmunológicos, sino que, además es capaz de iniciar reacciones-- inmunológicas locales, que pueden resultar beneficiosas o adversas para-- el huésped.

Los microorganismos *Aspergillus* son unos mohos ubicuos que--- se encuentran en el aire, suelo, vegetación putrefacta, agua de las pisc-- cinas, polvo de la casa y en la ropa de la cama.

Muchas especies de *Aspergillus* pueden infectar al humano, pero el que más frecuentemente se encuentra, es el *A. fumigatus*.

Aunque el tracto respiratorio es el sitio más común de infec-- ción, otros órganos y tejidos también pueden verse afectados por este hong-- go, como serían, el conducto auditivo externo, piel y uñas, senos parana-- nasales, meninges y tejido óseo.

Existen cinco tipos de enfermedad pulmonar causados por el--- *Aspergillus*, y son las siguientes (7) :

- 1.- ASPERGILOSIS INVASIVA O SEPTICEMICA : que ocurre en pacientes con función inmune comprometida. Existe una invasión de la pared bronquial con producción de bronquitis, neumonía, abscesos micóticos y granulomas -- crónicos.
- 2.- ASPERGILOMA : es la forma más frecuente de aspergilosis. El micro-- organismo coloniza aquellas estructuras anatómicas con anomalías persis-- tentes, como una bronquiectasia o una cavidad tuberculosa. Existe una in-- vasión superficial del tejido.
- 3.- ASMA BRONQUIAL : el asma bronquial mediado por IgE puede ser cau-- sado por *Aspergillus*.
- 4.- ALVEOLITIS ALERGICA INTRINSECA : puede ser causada por el *A.*-- *clavatus*, que se desarrolla en la cebada mohosa existente en los suelos-- de las fábricas de cerveza.
- 5.- ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA : caracterizada por bron-- coespasmo, infiltrados pulmonares, eosinofilia y signos inmunológicos de-- alergia frente al antígeno de las especies *Aspergillus*.

Algunas especies de ASPERGILLUS particularmente el *A. flavus*, pueden producir metabolitos tóxicos o carcinogénicos.

La aflatoxina B1 es un potente carcinogénico y está asociado a cáncer de hígado en humanos.

Los ASPERGILLUS incluyendo al *fumigatus*, son agentes patógenos en la agricultura. La aspergilosis aviaria, afecta prácticamente a todos los grupos de aves y en las ovejas que se infectan con ASPERGILLUS, tienen abortos espontáneos.

La Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA), es la forma más común de micosis broncopulmonar alérgica. La ABPA está caracterizada por un gran espectro de reacciones inmunológicas hacia los antígenos del *Aspergillus*, que están presentes en el árbol bronquial. (1).

## II.- GENERO ASPERGILLUS.

Desde épocas muy remotas, el hombre dividió a los seres vivos en dos grupos a los cuáles llamó reinos :

a).- El Vegetal; que comprendió a los organismos no móviles-- y fotosintéticos (autótrofos).

b).- El Animal ; que a su vez comprendió a los móviles y no-- fotosintéticos (heterótrofos).

Así cuando el mundo microbiano comenzó a ser explorado, se inició el agrupamiento de los seres microscópicos de acuerdo con este patrón.

Los seres unicelulares que mostraban movilidad y tenían una -- pared celular "flexible", como las de las células animales, fueron considerados los animales más primitivos (protozoos) . (51).

A las algas por otro lado se les consideró vegetales, ya que -- podían realizar fotosíntesis y su pared celular era tan rígida como la de las plantas. Los hongos y la inmensa mayoría de las bacterias, fueron colocadas -- también dentro de este reino, a pesar de que los hongos y la inmensa mayoría -- de las bacterias no son fotosintéticas, de que muchas bacterias son móviles -- de que algunos hongos y algas tienen esporas móviles (zoosporas) por lo que -- podrían confundirse con protozoarios y de que los hongos viscosos, fueron ---- considerados como hongos o protozoarios de acuerdo con la especialidad del -- taxónomo. (51).

De esta manera los hongos fueron colocados dentro del reino -- vegetal en su división *Talophyta*.

Esta clasificación ha dado en los últimos años muchas polémicas por lo que se ha optado por agrupar a todos los seres de organización simple en un tercer reino : el Protista, propuesto por Haeckel en 1866, basándose -- en las ideas de Hogg. (51).

Los hongos se dividen en cuatro clases :

- 1.- *Phicomycetes*.
- 2.- *Ascomycetes*.
- 3.- *Basidiomycetes* ( que por poder reproducirse sexualmente se deno --- minan hongos perfectos-fungi-perfecti-).
- 4.- *Adelomycetes* o *Deuteromycetes* (que carecen de dicha propiedad y se -- les reconoce como hongos imperfectos , fungi-imperfecti).

## GENERALIDADES SOBRE LA MORFOLOGIA DE LOS HONGOS :

Los hongos están constituidos por estructuras filamentosas de forma tubular, llamadas HIFAS (unidad funcional del hongo), cuyo agrupamiento constituye el MICELO, nombre comúnmente dado al TALO (thallus) , el cual está caracterizado por presentar crecimiento terminal exclusivamente y por ramificaciones verdaderas. (51).

La Hifa se desarrolla a partir de una espora, en un principio en forma de tubo germinativo, la que a una determinada edad puede o no tabicarse. Algunas esporas pueden emitir varios tubos germinativos. Cuando el filamento tiene cierta longitud puede empezar a dar ramas laterales.

De acuerdo con su función, el micelo se divide en VEGETATIVO y REPRODUCTOR o AEREO. También puede dividirse en TABICADO y NO TABICADO -- (CENOCITICO). (51).

De acuerdo con su diámetro el micelio puede dividirse en --- Macrosifonado y Microsifonado.

### - ORGANOS DE REPRODUCCION:

Los hongos se reproducen por "ESPORAS", y las estructuras - que las producen se llaman, por lo tanto, "ORGANOS ESPOROGENOS". En general las estructuras reproductoras se forman sólo cuando el micelo - vegetativo ha alcanzado un cierto tamaño y grado de desarrollo.

Las esporas pueden ser:

- a).- PERFECTAS O SEXUADAS.
- b).- IMPERFECTAS O ASEXUADAS.

### - a).- ESPORAS PERFECTAS O SEXUADAS:

Resultan de fenómenos de fecundación y se encuentran en -- Phicomycetes, Ascomycetes y Basidiomycetes, por lo cual a estos hongos se les llama Perfectos.

Existen cuatro tipos de éstas:

- 1.- OOSPORAS.
- 2.- ZIGOSPORAS.
- 3.- ASCOSPORAS.
- 4.- BASIDIOSPORAS.

- b).- ESPORAS IMPERFECTAS:

Son el resultado de la transformación del micelo, sin el concurso de fenómenos de sexualidad, se dividen en tres grupos:

- 1.- TALOSPORAS.
- 2.- CONIDIAS O CONIDIOSPORAS.
- 3.- ESPORANGIOSPORAS. (51).

G E N E R O    A S P E R G I L L U S :

Los *Aspergillus* pertenecen a la clase de los HYPHOMYCETES , orden de los MONILIALES y familia MONILEACEA.

Los Hyphomycetes tienen el micelio bien desarrollado y hay ausencia de células gemantes. Los conidios se producen en conidióforos que no se encuentran en un cuerpo fructífero.

Algunas especies solamente forman esclerocios. (52).

El género *Aspergillus* se caracteriza por tener conidióforos con una vésicula hinchada en el ápice. Los conidios son producidos por -- filíides que pueden originarse directamente sobre la vésicula (uniseriadas), o sobre mótulas que se originan de la vésicula (biseriadas).

Existen cerca de seiscientas (600) especies en el género -- *Aspergillus*.

Son hongos ubicuos en la naturaleza, con amplia distribución mundial, se presentan tanto en áreas tropicales como templadas.

Solo ocho especies han sido involucradas en la infección -- humana:

- *A. fumigatus*.
- *A. flavus*.
- *A. niger*.
- *A. clavatus*.
- *A. nidulans*.
- *A. terreus*.
- *A. ocraceus*.



## CARACTERISTICAS DE LAS COLONIAS:

### .- A. FUNIGATUS:

Crece rápido en medio "SABOURAUD", entre los 25° y 37° C.

Las colonias son; lisas, blancas al inicio y posteriormente gris-verde, en la profundidad se encuentra plegada.

Exámen directo, conidióforo corto, liso, de 5 a 8 micras, se ensancha formando una vésicula de 20 a 30 micras, con estigmas sólo en la curvatura superior.

### .- A. NIGER:

Crece rápido en medio Sabouraud, entre los 25° y 37° C.

Las colonias tienen el micelio compacto, de color blanco a amarillo, con abundantes estructuras conidiales superficiales negras, --- colonias color hollín.

Exámen directo, el conidióforo de 15 a 20 micras, vésicula globosa de 60 micras, las estigmas sobre toda la superficie.

### .- A. FLAVUS:

Crece en medio Sabouraud, entre los 25° y 37° C.

Colonias de superficie lisa, o radial, de color amarillento-verdoso, al reverso un color rosado.

Examen directo, conidióforo de pared gruesa, rugoso, de 10 a 20 micras, la vésicula es globosa o subglobosa de entre 10 a 65 micras, -- estigmas sobre toda la superficie.

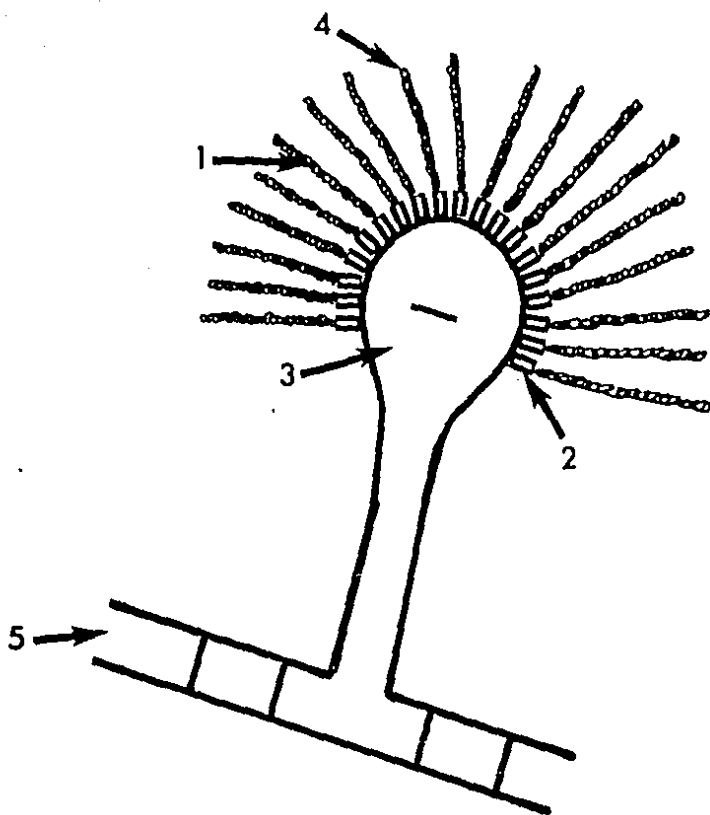


FIGURA N° 1. MORFOLOGIA DEL ASPERGILLUS

- 1.- ESTERIGHAS.
- 2.- VESICULAS.
- 3.- CONIDIOFORO.
- 4.- CONIDIAS.
- 5.- NICELIO.

### III.- DEFINICION :

La ABPA, como su nombre lo indica, es la afectación de las vías broncopulmonares, por el hongo *Aspergillus*, dando como resultado clínico:

- Broncoespasmo.
- Infiltrados pulmonares recurrentes.
- Eosinofilia.
- Aumento notorio de la IgE.
- Signos inmunológicos de alergia frente a los antígenos del *Aspergillus*. (5).

#### IV.- HISTORIA :

Esta enfermedad pulmonar causada por el *A. fumigatus*, ya fué reconocida en el siglo pasado, cuando SLUYTON la reportó por primera vez,-- una masa fúngica de *Aspergillus* colonizando una cavidad pulmonar en una mujer (14).

Más tarde REDON hacia 1897, describe la aspergilosis pulmonar en trabajadores de la malta (14).

El primer reporte en el que se asocia claramente al *A. fumigatus* y alergia del tracto respiratorio, fué hecho por Van LEEUWEN y col. en 1925.

La ABPA como tal, fué registrada inicialmente por HINSON en 1952, en tres pacientes con disnea, episodios febriles recurrentes, eosinofilia en sangre, tapones de moco en los que existían hongos, neutrófilos, eosinófilos y prueba radiológica de consolidación pulmonar. (26).

El primer paciente adulto fué identificado en E.U.A. en el año de 1968 (11), y el primer niño fué reportado en 1970.

## V.- EPIDEMIOLOGIA :

Las especies de *Aspergillus* que se asocian con mayor frecuencia a ABPA son:

- *A. fumigatus*, aunque otras especies, como *A. flavus*, *A. niger* y *A. nidulans*, se han implicado ocasionalmente.

Debido a la distribución muy ubícua de estos hongos, es frecuente el fallo de la obtención de una historia definitiva de exposición.

Existe mayor incidencia en los meses de otoño e invierno (Septiembre a Marzo), cuando los contajes de esporas son más altos. Pueden ocurrir epidemias nosocomiales del ABPA y se relacionan con el contaje aumentado de esporas en los sistemas de ventilación.

Aunque parece existir diferencias geográficas en la incidencia de ABPA, esto, está relacionado con la cantidad de esporas de *Aspergillus* que se encuentren en el ambiente.

Se ha diagnosticado ABPA en sujetos fumadores habituales de marihuana, y está, contaminada con el hongo (18).

Algunos estudios demostraron, que más que las concentraciones alcanzadas en el ambiente de las esporas, es necesario una susceptibilidad propia del huésped para desarrollar ABPA.

Este incremento en la susceptibilidad del huésped, debe estar asociada a una predisposición genética.

GRAVES et al (15), reportaron a dos hermanos con idénticos HLA (serotipos), desarrollaron ABPA.

No existe una predilección por el sexo, y la enfermedad se ha registrado en todos los grupos de edades. La mayoría de ellos ocurren en pacientes con menos de 35 años de edad.

## VI.- FRECUENCIA:

Se estima que aproximadamente un 15 % de los pacientes asmáticos en la Gran Bretaña padecen Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica. (50).

La frecuencia exacta de esta enfermedad en Estados Unidos no se conoce, pero se ha informado que ocurre en un 10 % de los pacientes con asma bronquial. (50).

Se señala que la frecuencia en el Reino Unido, es más alta que en los Estados Unidos, en trabajos posteriores los autores americanos demuestran que cada vez se detectan un número mayor de casos de Aspergilosis, debido a que se piensa cada vez más en esta patología, y a que se afina mucho más el diagnóstico. (49).

En Latinoamérica los primeros en realizar estudios al respecto fueron CARRASCO en Chile, y posteriormente, SEPULVEDA. En Brasil se está estudiando intensamente en Porto Alegre, pero ni en Chile, ni en Brasil cuentan con estadísticas al respecto. (49).

En Perú, la frecuencia de presentación de esta enfermedad es de un 9 % de los asmáticos.

En México tampoco se cuenta con estadísticas que valoren esta patología.

## VII.- ETIOLOGIA:

El hongo responsable de la Aspergilosis Alérgica es el *Aspergillus fumigatus*.

Otras especies de *Aspergillus* como el:

- *A. flavus*.
- *A. nidulans*.
- *A. terreus*.
- *A. clavatus*.

pueden ser infectantes para el humano.

Recientemente ha aparecido en la literatura un reporte, en que el microorganismo infectante era el *A. ocraceus*. (31).

## VIII.- PATOGENESIS:

Se piensa que la ABPA se inicia con la inhalación y atrapamiento de esporas de cadena corta de *A. fumigatus* en las secreciones viscosas del tracto respiratorio de pacientes asmáticos.

A temperatura corporal las esporas del *A.* germinan y forman micelos. Se cree que la invasión tisular no se produce por el hongo.

La fuente de antígeno continúa desarrollándose en la luz bronquial y libera constantemente antígenos dentro de los tejidos.

No se conocen los mecanismos exactos implicados en la patógenesis, pero existen datos que sugieren que están implicadas las reacciones tipo I y tipo III de hipersensibilidad.

La reacción de hipersensibilidad inmediata esta mediada por IgE y es la responsable de los síntomas de broncospasmo, que constituyen el signo característico de esta enfermedad.

La reacción tipo III es la responsable de las manifestaciones radiológicas de la ABPA, así como de los cambios lesionales de los bronquios.

Para la expresión de la enfermedad y las respuestas a las pruebas cutáneas duales presentes en ABPA, son necesarios tanto los anticuerpos precipitantes tipo IgG, como los tipo IgE responsables de la sensibilización cutánea.

La importancia de los anticuerpos precipitantes en la patogénesis de la enfermedad ha sido demostrada mediante experimentos de transferencia pasiva en monos. La transfusión de suero de paciente con ABPA a un mono, seguida de la provocación con aerosol de *A.*, determinó el desarrollo de lesiones pulmonares compatibles con ABPA.

La transfusión únicamente de anticuerpos de sensibilización cutánea, sin embargo, no causó lesiones pulmonares.

Recientemente, de la demostración de la transformación *in vitro* de linfocitos frente a antígenos de *Aspergillus* en pacientes con ABPA, se ha deducido el posible papel de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por células tipo IV.

En los preparados histológicos de los pulmones de estos pacientes se observan granulomas e infiltrados de células mononucleares.



Finalmente puede ser operativo en la patogénesis de la enfermedad el sistema del complemento.

Complejos inmunes circulantes y la prueba de activación de -- la vía clásica del complemento, han sido demostrados durante la fase aguda de la aspergilosis alérgica.

Utilizados en sistemas in vitro, los antígenos de *Aspergillus* han demostrado activar directamente la vía alterna del complemento (24 - 14).

## IX.- CARACTERISTICAS CLINICAS:

La ABPA tiene como síntomas más frecuentes :

- Fiebre baja.
- Episodios de disnea.
- Expectorcación de tapones de moco.
- Infiltrados pulmonares transitorios.
- Eosinofilia sanguínea.
- Elevación de la IgE sérica.
- Pruebas cutáneas inmediatas y tardías positivas, con antígenos de *Aspergillus*.
- Anticuerpos precipitantes positivos, contra antígenos *Aspergillus*.

Presentando además ataque al estado general con anorexia, cefalca, mialgias y decaimiento.

Los síntomas de broncoespasmo, disnea y tos crónica o intermitente se presenta en un 98 % de los pacientes. Se encuentra la expectorcación de tapones de moco en un 54 %; los tapones de moco son masas solidas de diferentes tamaños, formas y colores que varían desde el café al verde oscuro. La hemoptisis, aunque generalmente es mínima, se presenta en el 34 al 85 % de los sujetos afectados. Existe dolor torácico localizado, de tipo pleurítico, en aproximadamente el 50 % de los pacientes. (26) .

Los pacientes con ABPA son casi siempre atópicos, y presentan una historia de asma bronquial durante períodos variables. Los pacientes de comienzo precoz, tienen mayor incidencia de historia familiar y personal de alergia, en comparación con aquellos otros con asma de comienzo tardío.

McCARTHY y PEPIS (36), han hecho estudios sobre la relación del inicio del asma bronquial y del inicio posterior del ABPA.

De 111 pacientes, 63 presentaron asma antes de la edad de los 10 años y desarrollaron ABPA, 24 años después ; 20 presentaron su primer ataque de asma entre los 10 y 30 años de edad, desarrollando ABPA 8.3 años más tarde y 28 desarrollaron asma después de los 31 años, con un desarrollo posterior de ABPA a los 35 años después.

## ESTADIOS CLINICOS :

Están clasificados en 5 estadios en relación con los factores desencadenantes y la actividad de la enfermedad (1 - 7).

### - ESTADIO I (AGUDO):

Se presenta cuando existe historia de infiltrados pulmonares recurrentes, bronquiectasias proximales, reactividad cutánea inmediata al *Aspergillus*, anticuerpos precipitantes para antígenos de *Aspergillus*, IgE elevada en suero, eosinofilia sanguínea, niveles séricos de IgG e IgE específicos contra *Aspergillus*; estos niveles están aumentados dos veces más que los niveles presentados en asmáticos. (17).

La administración de prednisona a estos pacientes, en este estadio, produce:

- resolución de las lesiones radiológicas.
- disminución de la IgE sérica en un 35 % en 6 semanas.
- disminución de la eosinofilia y control de los síntomas asmáticos.

### - ESTADIO II (REMISION):

Se produce la desaparición de los infiltrados pulmonares, por control radiológico, con una disminución o normalización de la IgE sérica total, durante el periodo de 6 meses y el tratamiento hecho con prednisona, se suspende sin que presente exacerbaciones del cuadro.

Las remisiones son permanentes, pero HALWIN y col. han publicado un caso clínico en que ocurrieron recurrencias después de 7 años de la remisión. (12).

### - ESTADIO III (EXACERVACION):

En este estadio, se presentan nuevos infiltrados pulmonares radiológicamente observables y un aumento marcado de IgE sérica total.

Los infiltrados pulmonares no son debidos a infecciones viricas, bacterianas ni a otras causas. Se han reportado exacerbaciones totalmente asintomáticas. (10).

Se diagnostica clínicamente por aumento de IgE total. La IgG

y la IgE específicas contra *Aspergillus* se encuentran elevadas y los anticuerpos precipitantes contra *Aspergillus* se encuentran positivos (19), tratando a los pacientes con prednisona se consigue la remisión.

- ESTADIO IV ( ASMA CORTICO-DEPENDIENTE ) :

En algunas ocasiones es cuando se logra el diagnóstico, otras veces, encubre el cuadro en los estadios I (AGUDO), y III (EXACERBACION), por la terapia con prednisona, cuando se disminuye la prednisona el cuadro empeora y aparecen los infiltrados pulmonares en las radiografías. (13,1)

Los niveles séricos de IgE específica contra *Aspergillus*, se encuentran elevados. La IgE sérica total puede estar normal o marcadamente elevada, dependiendo de esto, de la presencia o ausencia de una exacerbación de aspergilosis pulmonar. (1)

- ESTADIO V ( ESTADO FIBROTICO ):

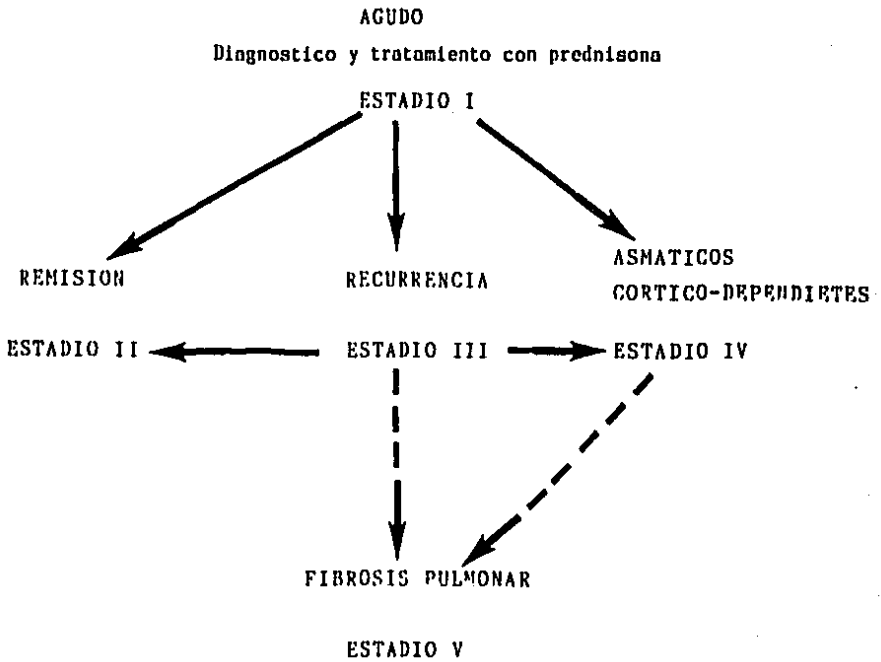
Se presentan anomalías en las pruebas funcionales respiratorias: Patrón mixto, obstructivo y restrictivo, irreversible; radiográficamente existe fibrosis pulmonar.

La IgE sérica total está aumentada, aún con la terapia con prednisona diaria, esto ocurriría en algunos pacientes únicamente (1), otros presentan insuficiencia respiratoria aguda, en los estadios de la enfermedad fibrótica pulmonar.

La terapia con prednisona es de gran ayuda, para alargar la supervivencia de estos pacientes.

Los pacientes en estadio I, tienen exacerbaciones recurrentes ( estadio III ), sin ser asmáticos cortico-dependientes.

En el estadio V, los pacientes llegan a fallo respiratorio presentando una larga historia de infiltrados y normalmente esto sucede porque no es reconocida a tiempo la ABPA y a bronquiectasias crónicas. (1)



**Fig. Nº 2. ESTADIOS DE ABPA.**

Las flechas continuas indican progresión demostrada de los pacientes a través de los estadios.

Las flechas punteadas indican la progresión probable hacia la fibrosis pulmonar. (7 - 12).

## X.- ESTUDIOS DE LABORATORIO:

### - a).- ESTUDIO DE LA EXPECTORACION:

El estudio directo de la expectoración revela, la presencia de micelios fungicos, con una característica importante, el tener el citoplasma conservado, esto nos indica que el hongo esta creciendo activamente en el interior de las vias respiratorias.

Junto con esto en el examen directo, se observa gran cantidad de eosinófilos.

En el Aspergiloma tambien se encuentran micelios de *Aspergillus*, en el examen directo de la expectoración, pero a diferencia de los encontrados en la expectoración de ABPA, los micelios estan muertos, sin citoplasma.

### - CULTIVO DE ESPUTO:

El *Aspergillus* es inhalado y expectorado por una gran parte de la población, por tanto un cultivo de esputo ( + ) para *Aspergillus* no es diagnostico de ABPA.

Los enfermos de aspergilosis tienen cultivos negativos durante los episodios de infiltrados pulmonares y cultivos positivos, en otras epocas.

El microorganismo *Aspergillus*, es cultivado frecuentemente del esputo de asmáticos, Papis y col. reportan una incidencia del 10 % del cultivo positivos, en estudios retrospectivos de expectoración de asmáticos (34).

El hongo crece muy bien en medio Sabouraud, tanto en gelatina como liquido y medios de Czpeck-Dox.

KAUFFMAN y col., realizaron un estudio sobre lavados bronquiales en pacientes con remisión y sin tratamiento de prednisona diagnosticados de ABPA y encontraron que, los titulos de anticuerpos IgA especificos contra *Aspergillus*, en el liquido broncoalveolar y los de IgE en suero tambien especificos están elevados, al igual que el número de granulocitos en el liquido broncoalveolar elevados, indican que durante el estadio de remisión la situación inmunológica no está todavia normalizada.

- b). - PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR:

Las pruebas de funcion pulmonar reflejan la enfermedad subyacente y varian desde anomalías funcionales obstructivas a restrictivas.

Todos los pacientes tienen una disminucion del Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (VEMS1) y de la Capacidad Vital Forzada (FVC). La relacion VEMS1/FVC generalmente es inferior al 70%.

Presentan adems una disminuci3n de la difusion del monoxido de carbono (DLCo), esto se relaciona con la presencia de bronquiectasias y se puede utilizar como un buen indicador de la severidad de la enfermedad, ademas nos ayuda a diferenciar esta patologia del asma, ya que est3 cursa con una difusion de monoxido de carbono (DLCo) normal. (35)

Existen pruebas de aumento en la resistencia en la v1a aerea. Normalmente la reversibilidad del broncoespasmo con el uso de broncodiladores es m1nima. (26)

- c). - PRUEBAS CUTANEAS:

Una prueba cut3nea positiva en la que aparece roncha y eritema a los quince minutos de la aplicacion de ant1genos de Aspergillus, de intradermica ( reacci3n tipo I de la clasificaci3n de Gell y Coombs, mediada por IgE ), es necesaria para demostrar ABPA.

Si la prueba es negativa, se puede descartar el A. fumigatus como la causa de eosinofilia pulmonar. Es necesario mencionar que la positividad a la prueba cutanea inmediata no es diagn3stica de Aspergilosis Broncopulmonar Al3rgica.

En estudios realizados en hospitales brit3nicos, parte de los pacientes con asma, fueron positivos y de estos la cuarta parte tuvieron ABPA posteriormente. (38)

Despues de cuatro o cinco horas de la aplicacion de la prueba cutanea (ya habiendo la reaccion tipo I), aparece de nuevo una zona eritematosa, con una p3pula mal delimitada, en el sitio de la aplicaci3n. Esto se puede explicar por la entrada en acci3n de los anticuerpos del tipo de la IgG que reaccionar1an con los ant1genos del Aspergillus, (reacci3n tipo III de Gell y Coombs). Esta doble respuesta nos ayudaría a orientar el diagn3stico hacia Aspergilosis Broncopulmonar, aunque no es patounom3nico de ABPA, ya que esta doble respuesta ha sido observada en el 4% de individuos sanos, en el

36% de los pacientes asmáticos y hasta en un 96% en pacientes afectados de Aspergiloma. (14)

La respuesta de las pruebas cutaneas dependen de la tecnica usada en la aplicacion y en la preparacion de los antígenos, ya que los preparados comerciales, solo el 10% de los pacientes con ABPA desarrollan la respuesta dual. Si se usa la administracion intradérmica de 10mg/ml de la fraccion proteica de *A. fumigatus*, se produce una respuesta cutanea doble, en casi todos los pacientes con ABPA. (26)

Si realizamos una biopsia en el sitio de aplicacion de la prueba, siendo esta positiva, encontramos IgG, IgM, IgA y el componente del complemento C<sub>3</sub>. (23)

La respuesta tardía se diferencia facilmente de la reaccion tipo IV, ya que esta reaccion se desarrolla más lentamente, apareciendo la respuesta entre las 24 y 48 horas despues de la aplicacion.

- d). - PRECIPITINAS:

Los anticuerpos precipitantes frente antígenos de *A. fumigatus*, son del tipo IgG, se utilizan dos tipos de tecnicas para detectar estos anticuerpos: Inmunodifusion doble (Metodo de Ouchterlony) y contra-inmunolectroforesis (CIE). Se puede hacer más sensible la tecnica de inmunodifusion mediante la concentracion del suero a estudiar, unas tres o cuatro veces. Cuando se realiza dicha concentracion, las precipitinas séricas son positivas en un 92% de los pacientes con ABPA, en tanto que el porcentaje baja al 72% cuando no se realiza (34). La intensidad de la precipitacion no se relaciona con la agudeza del cuadro y no se relaciona con la actividad de la enfermedad. (14)

La presencia de anticuerpos precipitantes contra antígenos de *A. fumigatus*, no es diagnóstico de ABPA, puesto que existen en el 9% de los pacientes hospitalizados, en el 27% con pulmon de granjero, en el 12% de asmáticos y en todos los pacientes con aspergiloma.

La reaccion entre la Proteina C reactiva del suero de los pacientes y el polisacarido somatico de ciertos extractos de *Aspergillus*,



pueden producir una banda de precipitacion sin significado inmunológico. Esta banda es llamada en la literatura anglosajona "Fuzzy band" (Banda vellosa), esto se ve en la placa de inmunodifusion doble como una curva que rodea al pozo donde se coloco el suero a estudiar. Diferenciandose de las verdaderas bandas de precipitacion, en que la "Fuzzy band" se encuentra muy cerca de la pared del pozo del suero y que ademas es circular, cubriendo casi toda la circunferencia del pozo. El polisacárido somático del *A. fumigatus* o sustancia C, se encuentra en cultivos de seis a más semanas de iniciados. (39-6)

- e).- NIVELES DE IgE SÉRICA Y OTRAS INUNOGLOBULINAS:

El *A. fumigatus* crece en el árbol bronquial, siendo un potente estímulo para la IgE, tanto para la específica a *A. fumigatus*, como para la inespecífica.

Los niveles séricos de la IgE estan marcadamente elevados y este incremento es superior a los encontrados en asmáticos. (20)

La IgE alcanza valores tan altos como 78000ng/ml (14). Virtualmente todos los pacientes con ABPA tienen niveles séricos de IgE elevados, pero se han reportado casos de pacientes con Fibrosis Quística con todas las características de ABPA, excepto por niveles bajos de IgE sérica y RAST negativo para *A. fumigatus*. (8)

Las células plasmáticas de los pacientes con ABPA en remision no forman grandes cantidades de IgE, sino que se mantienen en valores normales. Cuando existen exacerbaciones, se forman grandes cantidades de IgE. (27)

Con estudios de radioinmunoensayo en fase sólida con tubos de polietileno, Patterson y colaboradores comprobaron que los niveles de IgE específica e IgG específica a antígenos de *A. fumigatus*, son significativamente mayores en pacientes con ABPA, que en sujetos asmáticos extrínsecos. (21)

En estudios de radioinmunoensayo en fase sólida, enfrentando sueros de pacientes con aspergilosis, contra antígenos de *A. fumigatus*, demostraron que tienen valores mucho menores de IgG e IgE específica, comparando los niveles de IgE total. Esto muestra que la mayoría de la IgE no es específica, y sugieren que este aumento en la producción no específica es resultado de una estimulación de los T cooperadores hacia las células productoras

de IgE o que existe una activación de los linfocitos T supresores y estos sobre los linfocitos B productores de las células plasmáticas que secretan IgE específica (25).

KAUFFMAN y col. realizaron un estudio en el cual midieron los títulos de IgG, IgA, e, IgM contra *Aspergillus*, en el suero de pacientes con aspergilosis en fase aguda, de remisión y exacerbación. También por - ELISA estudiaron la IgE total y específica y comprobaron que las elevaciones y disminuciones de los anticuerpos IgG, e IgA son similares a los resultados para la IgE y concluyeron que los anticuerpos IgG, son mejores indicadores del seguimiento de la actividad de la enfermedad, por periodos largos de tiempo (16).

Se ha encontrado en pacientes con ABPA, la existencia de niveles elevados de IgD en aproximadamente el 50 % de los sujetos afectados.

Este hallazgo nos puede servir como prueba diagnóstica, ya que en muy pocas patologías esta aumentada esta inmunoglobulina. Pero se necesitan más estudios confirmativos para poder usar este criterio con -- seguridad (14).

#### - f).- RECuento DE EOSINOFILOS ;

La eosinofilia sanguínea periférica, es una manifestación universal de aspergilosis broncopulmonar.

Un recuento de eosinófilos absoluto mayor de 500/mm<sup>3</sup> es la regla y, generalmente, es superior a 100/mm<sup>3</sup>.

Valores mayores de 3000/mm<sup>3</sup> son frecuentes.

La eosinofilia sanguínea corre paralela a la actividad de la afección pulmonar.

#### - g).- PROVOCACION BRONQUIAL :

Rara vez es necesaria la prueba de provocación bronquial con antígenos de *Aspergillus*, e incluso puede ser peligrosa.

No todos los pacientes con ABPA, responden a la provocación bronquial en aerosol a antígenos del *A.fumigatus* (23).

Después de la inhalación del aerosol, una disminución inmediata del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), asociado a disnea, que se resuelve posteriormente.

Seis o siete horas despues, se produce una nueva recaida del FEVI.

Esta respuesta tardía, dura algunas horas y se asocia con -- fiebre y leucocitosis. Siendo por tanto la respuesta bronquial doble, de -- forma similar a las pruebas cutáneas. (26).

Los pacientes con asma bronquial extrínseca debida a *A. fumigatus*, muestran unicamente respuesta de tipo inmediato, con una disminució-- n inmediata del FEVI y disnea.

Los pacientes con aspergiloma desarrollan fiebre y leucoci-- tosis sin broncoespasmo, a las 6 horas despues de la provocación. (37).

Se han usado diferentes medicamentos antes de la provocación bronquial, dando hallazgos interesantes:

- Si es premedicado con isoproterenol o epinefrina, se previene solo la res-- puesta inmediata.
- Premedicados con corticoides, se previene la reacció-- n tardía.
- Si es premedicado con cromoglicato de sodio, se previenen los dos tipos , la tardía y la inmediata. (14).

- h).- BIOPSIA PULMONAR:

La biopsia nos da informaci-- n sobre la aspergilosis alérgica.

Se ha reportado el hallazgo en la pared bronquial de infil-- trados de células inflamatorias, células mononucleares y eosinófilos, algu-- nos bronquios se encuentran dilatados ,con presencia de exudado y en esté -- se encuentran hifas fúngicas, sin llegar a invadir la pared del bronquio ni el parénquima pulmonar, teniendo este ultimo consolidación extensa, con -- células inflamatorias crónicas y un gran número de granulomas.

Las paredes alveolares estan engrosadas.

Los granulomas tienen necrosis central y células gigantes - multinucleadas con un infiltrado prominente de eosinófilos (44),

En un estudio de 14 pacientes, 1/3 de los casos reportados, mostrarón lesiones inflamatorias por la presencia de los hongos. El micro-- organismo fué el responsable de la inflamación aguda, necrosis y del exu-- dado crónico (45).

Se han descrito complejos inmunes locales, en la periferia de los granulomas, pero no hay componentes del complemento (44).

Los hallazgos patológicos varían de paciente a paciente y en diferentes áreas del pulmón, y en el mismo paciente (25).

- i).- EXAMEN RADIOGRAFICO:

En los pacientes con aspergilosis alérgica se ha registrado diferentes anomalías radiológicas; McCarthy y col. (36), las describieron en una revisión radiológica de 111 casos.

La manifestación radiológica más frecuente fue, una densidad homogénea masiva sin desplazamiento en la fisura. Esto nos indica, áreas de consolidación.

Generalmente están afectados los lóbulos superiores, y la --sombra radiopaca puede ser desigual, triangular o lobar. Estas opacidades -- pueden cambiar de un lugar a otro rápidamente.

Una recurrencia en las mismas áreas sugieren un daño bronquial previo que predispone a daño futuro en el mismo sitio.

Otra anomalía frecuente encontrada, debido a edema de la pared bronquial, consiste en dos sombras filiformes paralelas que se extienden desde el hilio en dirección a los bronquios y se denominan "Sombra en Carril de Tranvía", éstas fueron descritas por McCarthy en un 77 % de los casos estudiados (36).

Las secreciones existentes en los bronquios dilatados dan origen a sombras denominadas "Sombras en Pasta Dentrifica", desapareciendo una vez son expectorados los tapones de moco.

Otro hallazgo característico, es la presencia de "Sombras en Anillo", que son la consecuencia de la existencia de secreción en un bronquio dilatado con oclusión distal terminal. Estas sombras parecen cavidades y pueden confundirse con imágenes de cavernas tuberculosas. (14).

Se pueden también encontrar imágenes de atelectasias, enfisema lobar, contracción lobar y cavitación.

Las atelectasias se manifestarán en el 17 % de los 111 pacientes estudiados (36).

Se han encontrado otras imágenes como la presencia de pseudo adenopátias parahiliar, producida por infiltrados parahiliares y niveles hidroaéreos. (13).

Los pacientes pueden estar relativamente libres de síntomas, teniendo una afectación radiológica extensa.

La consolidación existente se puede resolver, pero frecuentemente quedan signos de daño pulmonar en forma de bronquiectasias.

En la literatura se encuentra un reporte de 3 pacientes con radiografías normales de tórax, sin datos en la historia de neumonitis eosinofílica, pero con la sintomatología de ABPA; se les realizó broncografía, encontrándose bronquiectasias proximales, confirmandose el diagnóstico. (40).

#### - j).- BRONCOGRAFIA:

Ante la sospecha de aspergilosis alérgica, se debe de realizar una broncografía, aun sin datos de bronquiectasias en una radiografía postero-anterior de tórax.

En la broncografía de pacientes con aspergilosis, se encuentran bronquiectasias saculares y ocasionalmente cilíndricas, en el bronquio proximal con replección normal en el bronquio distal.

Este es el resultado de la reacción tóxica localizada en la pared bronquial por la presencia del hongo, siguiendo una secuencia de eventos que nos llevan a la bronquiectasia.

La broncografía no es del todo inocua ya que en algunos pacientes, desarrollan asma o una reacción tóxica, debida al empleo del anestésico local en los pulmones.

La tomografía nos muestra las bronquiectasias y esta técnica se debe de considerar en el grupo de edad pediátrica, en los cuales se necesita de anestesia general para la realización de la broncografía. (17).

## XI.- DIAGNOSTICO:

La Aspergilosis Broncopulmonar Alergica (ABPA), tiene pocas manifestaciones de tipo patológico o radiológico.

Para llegar al diagnóstico es necesario un alto indice de sospecha.

Los criterios diagnósticos se dividen en;

CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none"><li>- OBSTRUCCION BRONQUIAL EPISODICA.</li><li>- EOSINOFILIA EN SANGRE PERIFERICA.</li><li>- REACTIVIDAD CUTANEA INMEDIATA FRENTE ANTIGENOS ASPERGILLUS.</li><li>- PRECIPITINAS SERICAS FRENTE ANTIGENOS ASPERGILLUS.</li><li>- NIVEL ELEVADO DE IgE SERICA.</li><li>- HISTORIA DE INFILTRADOS PULMONARES.</li><li>- BRONQUIECTASIAS PROXIMALES.</li></ul>

Cuadro N° 1.

CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"><li>- MICROORGANISMOS ASPERGILLUS EN ESPUTO.</li><li>- ANTECEDENTES DE EXPECTORACION DE TAPONES DE MOCO.</li><li>- REACTIVIDAD CUTANEA TARDIA FRENTE ANTIGENOS DE ASPERGILLUS.</li></ul>

Cuadro N° 2.

Los cuadros N° 1 y 2 muestran los criterios de la ABPA. (1- 14- 26).

El diagnóstico se considera probable si están presentes los primeros "6" criterios y diagnóstico de certeza si están presentes los primeros "7" criterios. (1- 17- 26).

En un estudio de 42 pacientes asmáticos cortico-dependientes, en 12 de ellos se sospecho ABPA; de éstos, 3 tuvieron diagnóstico de certeza y otros 3 fueron diagnosticados de probable ABPA.

Este subgrupo de asmáticos cortico-dependientes, generalmente son pacientes no muy jóvenes con una larga historia de ser tratados con corticoideas, con gran incidencia de positividad a pruebas cutaneas - contra *Aspergillus* y elevación de IgE serica. (33).

En pacientes sospechosos de *Aspergilosis Alérgica*, en los cuales las pruebas sericas contra *A. fumigatus* es negativa (-), es necesario aislar el hongo de la expectoración, cultivarlo y elaborar las pruebas con los antígenos del cultivo, ya que se ha reportado casos de *aspergilosis alérgica* debidos a *A. ochraceus*. (31).

**XII.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:**

El diagnóstico de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, debe hacerse con:

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- TUBERCULOSIS.
- CARCINOMA.
- NEUMONIA BACTERIANA.
- HELMINTOSPORIOSIS Y PENICILIOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA.
- FIBROSIS QUISTICA.
- ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA.
- IMPACTACION DE MOCO EN EL BRONQUIO.
- NEUMONIA EOSINOFILICA.
- GRANULOMATOSIS BRONCOCENTRICA.

Cuadro Nº 3. Diagnóstico diferencial de la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica. (1- 14- 26).



En los pacientes que tienen asma y sombras pulmonares, se debe de pensar en neumonía bacteriana, carcinoma y tuberculosis.

Los pacientes con Fibrosis Quística, normalmente presentan:

- Anticuerpos precipitantes contra *Aspergillus* en un 31 %.
- Pruebas cutáneas positivas para *Aspergillus* en un 39 % .
- Prueba del sudor con elevación del  $\text{Na}^+$ .
- Historia positiva con ausencia de eosinofilia sérica y niveles poco elevados de IgE, que ayudan al diagnóstico diferencial con aspergilosis alérgica. (32- 26).

Un cuadro clínico similar al ABPA ha sido descrito en la Helmintosporosis, y la candidosis. (37- 34)

La impactación de tapones de moco, se encuentra normalmente en el 75% al 80% de pacientes con asma o bronquitis crónica con eosinofilia en estos casos no se identifican las hifas del *Aspergillus* en el moco y los corticoides no son beneficiosos como tratamiento, a diferencia de la buena evolución y resultados obtenidos con la prednisona en el ABPA. (41).

Las Neumonías eosinofílicas, son causadas generalmente por sustancias químicas, helmintos y diferentes antígenos micóticos, generalmente se inician con tos y anorexia.

El examen radiológico de tórax muestra infiltrados de tipo transitorio y migratorio y las bronquiectasias se producen muy rara vez. (26)

La Granulomatosis Broncocéntrica, se presenta comúnmente asociada al asma, sin invasión fúngica, e impactaciones de moco. Las lesiones consisten en el cambio del epitelio bronquial normal por tejido granulomatoso, esto es distintivo de la enfermedad. (14).

La Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica es confundida con mucha frecuencia con la Alveolitis Alérgica Extrínseca.

CARACTERISTICAS	ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA	ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA
NATURALEZA	NO ATOPICA	ATOPICA
PRUEBAS CUTANEAS	REACCION TARDIA (+)	REACCION DUAL
EXAMEN FISICO	DISNEA      _      FIEBRE	DISNEA
EXAMEN RAYOS X	INFILTRADOS PULMONARES INTERSTICIALES	INFILTRADOS PULMONARES LOBARES
B. H.	NORMAL O LINFOPENIA	EOSINOFILIA
ESPUTO	NADA	EOSINOFILOS MICELIOS
IgE.	NORMAL	ELEVADA
FUNCION PULMONAR	PATRON RESTRICTIVO	OBSTRUCTIVO RESTRICTIVO (TARDIO)
ANTICUERPOS	PRECIPITINAS IgG	PRECIPITINAS IgG. NO PRECIPITINAS IgE
BASES INMUNOLOGICAS	COMPLEJOS INNUNES HIPERSENSIBILIDAD TARDIA	HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA COMPLEJOS INNUNES

Cuadro N° 4.

Diagnóstico Diferencial entre Alveolitis Extrínseca y  
Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

### XIII- COMPLICACIONES:

Si no se trata adecuadamente a estos pacientes con ABPA, se presentará un cuadro inflamatorio, con problemas de fibrosis pulmonar, quedando el paciente con secuelas.

Años atrás no había un tratamiento adecuado, los pacientes desarrollaban fibrosis pulmonar y fallecían evidentemente por la fibrosis, por una infección secundaria o por un cor pulmonale.

Muchos reportes han asociado al aspergiloma como la aspergilosis alérgica, aunque es muy difícil de diferenciar, cuando un paciente con ABPA se complica con aspergiloma, o al contrario.

McCarthy y Pepis (30), estudiaron a 28 pacientes con aspergiloma de los cuales el 21 % tuvieron primero ABPA y desarrollaron años después aspergiloma.

Esto puede suceder cuando un paciente con ABPA desarrolla lesiones cavitarias pulmonares y posteriormente aspergiloma (20).

Algunos autores sugieren que se puede producir la diseminación de la enfermedad y para que esté suceda, se necesita una terapia larga con anti-infecciosos, desnutrición, pacientes inmunodeprimidos, drogas citostáticas - radiaciones, que actuarían como desencadenantes de la diseminación de la enfermedad. Esto se ha demostrado en sistemas experimentales con animales (42).

Greenberg y col. (43), estudiaron a 7 pacientes con secuelas de ABPA, encontrando radiológicamente, enfisema focal, cavitación, fibrosis en panal de abeja y consolidación pulmonar.

Todos tenían obstrucción irreversible de las vías aéreas y todos presentaban bronquiectasias severas. Seis de estos pacientes tenían fibrosis pulmonar, y tres fallecieron con enfermedad fibrótica pulmonar con fallo cardíaco.

#### XIV.- TRATAMIENTO:

La terapia de la aspergilosis alérgica se debe basar en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad.

El punto clave del tratamiento es romper el círculo vicioso; el hongo crece en las secreciones espesas del lumen bronquial, y de esta forma se aumenta la cantidad de material antigénico producido por él, ocasionando la sintomatología.

Un tratamiento precoz y agresivo es necesario, aunque los síntomas sean leves, ya que así evitaremos las graves consecuencias como bronquiectasias, fibrosis pulmonar y cor pulmonale.

Si se logra mantener la dilatación, y fluidificamos secreciones los nidos de aspergillus serán expectorados durante la remisión de la enfermedad (14).

Se han ensayado diferentes drogas como el clotrimazol, la nistatina, la anfotericina B, y el cromoglicato, pero los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento.

Los corticoides actúan, disminuyendo la reacción cutánea tardía la respuesta tardía a la provocación bronquial y los infiltrados pulmonares (30). También producen una disminución en la respuesta inflamatoria alérgica, y en la viscosidad de las secreciones, mejorando la obstrucción bronquial, con un tratamiento apropiado esteroideo, las manifestaciones clínicas y los datos radiológicos mejoran, al igual que la IgE, disminuyendo sus niveles séricos de una manera importante (47).

Los esteroides también actúan aumentando el número de receptores, o hacen que estos una vez fosforilados por los esteroides afloran a nivel de las membranas celulares para que actúen las catecolaminas.

En los pacientes con ABPA hay un aumento de la microviscosidad, y, este incremento se debe a que aumenta la fracción de fosfatidilcolina e inositol sobre la fracción de la lecitina, al administrar el corticoide, puesto que, los neumocitos tipo 2 forman parte del epitelio del alveolo, -- tienen receptores para corticoides, comienzan a segregar gran cantidad y normalizan disminuyendo esta microviscosidad que estaba aumentada. Siendo esto de gran importancia para que el hongo no pueda desarrollar su micelio. (49)

Se administra, inicialmente prednisona, durante dos o tres meses, a una dosis de 1 - 2 mg/kg/día, hasta conseguir la normalidad completa de la radiografía de tórax. Después, se administra diariamente una dosis de 0.5 mg/kg de peso durante 2 semanas, seguido de una pauta de días alternos durante otros 3 meses. En los 3 meses siguientes se disminuye la dosis en forma progresiva y se interrumpe el tratamiento.

El tratamiento esteroideo a largo plazo parece esencial para prevenir las recidivas.

Esta pauta debe ser flexible, según la respuesta clínica del paciente y los datos analíticos. (14- 26- 1- 7).

Los pacientes con ABPA deben ser monitorizados cuidadosamente para seguir la actividad de la enfermedad, y predecir las exacerbaciones, ya que normalmente los pacientes son jóvenes, con gran expectativa de vida, 1/3 de las exacerbaciones de la aspergilosis son asintomáticas.

Se ha demostrado, que los niveles de IgE total reflejan la actividad de la enfermedad (45); valores aumentados, indican reactivación, así como normalización o disminución implica remisión.

A menudo una elevación de IgE e infiltrados pulmonares se asocian con síntomas mínimos, series de radiografías de tórax, y estudios de valores de IgE total son extremadamente útiles en el monitoreo.

Se sugiere estudio radiológico de tórax cada 4 meses, por 2 años, después cada 6 meses por otros dos años y posteriormente una anual.(47).

Los niveles de IgE total deben obtenerse mensualmente por dos años y posteriormente cada dos meses.

Las pruebas de función pulmonar se deben realizar una vez al año.

Una elevación de la IgE lleva en contrapartida, la nueva instauración de la corticoterapia oral.

Como tratamiento de sosten, se administran broncodilatadores y en las fases agudas, se emplean mucolíticos, expectorantes con fisioterapia y drenaje postural. (14).

El empleo de inmunoterapia específica contra el *Aspergillus* debe estar contraindicada, por la posibilidad de la formación de complejos inmunes y la gran reacción local que se produce., puede también llegar a producir daño sistémico incluyendo glomerulonefritis (14).

Recientemente Vargas y col. estudiaron un grupo de 18 pacientes de los cuales a 9 los tratan con inmunoterapia oral con antígenos de *Aspergillus*, y los otros 9 de control. Los autores piensan que al estimular la inmunidad mucosa, se producen una serie de células inmunológicas que van a migrar.

Al estimular el sistema linfóide del intestino, éste empieza a producir IgA local, pero hay células que también van a migrar a los bronquios, a la mucosa nasal, a la secreción lagrimal, a mama, produciendo anticuerpos a estos niveles. Así pues los autores creen que con este mecanismo se protegen a estos pacientes.

Como resultado exponen, que 9 de los pacientes tratados con inmunoterapia oral durante 7 meses, no han tenido recaídas. Mientras que el grupo control, tres de ellos recayeron (49).

En el ABPA son comunes las infecciones bacterianas recurrentes y confunden el cuadro clínico, y además estos pacientes pueden ser sensibles a otros alérgenos, por tanto una apropiada terapia antibiótica incluyendo inmunoterapia a otros agentes alérgenos, se deben de administrar. (14).

No es recomendable el uso de corticoides inhalados del tipo de la beclometasona, que aunque son muy útiles en el asma bronquial, existen estudios en la literatura en los que refieren, que el uso de la beclometasona en aspergilosis, no disminuye el riesgo de recidivas, reportándose 4 recaídas con el empleo de esta droga (47).

XV.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Greenberg, P.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 74:645, 1984.
- 2.- Rosenberg, M., Patterson, R.: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Ann. Int. Med.* 86:405, 1977.
- 3.- Chetty, A., Bhargava, S.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Indian children with bronchial asthma, *Ann. Allergy.* 54:46, 1985.
- 4.- Katzenstein, A., Scoot, R.: Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis, *J. Clin. Immunol.* 72:89, 1983.
- 5.- Kauffman, H., Baumont, F.: Immunologic studies in bronchoalveolar fluid in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J. Allergy - Clin. Immunol.* 74:835, 1984.
- 6.- Copley, J.B., McDonner, J.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis; a case report and comment on reliability of testing sources, *Ann. Allergy.* 50:53, 1984.
- 7.- Patterson, R., Greenberg, P.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid management, *Ann. Int. Med.* 96:286, 1982.
- 8.- Schwartz, H.J., Citron, K.M.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis with low serum IgE, *J. Allergy Clin. Immunol.* 68:290, 1981.
- 9.- Wahner, H.W., Hepper, N.: Pulmonary aspergillosis. *Ann. Intern. Med.* 58:472, 1963.
- 10.- Safirstein, B.H., D'Souza, M.F., Pepys, J.: Five years follow up of ABPA *Ann. Rev. Dis.* 108:450, 1973.
- 11.- Patterson, R. Galbert, F.: Hypersensitivity diseases of the lung. *Med. Center J.* 34:8, 1968.
- 12.- Halwing, J.M., Greenberg, P.A., Loven, M: Reappearance of allergic bronchopulmonary aspergillosis, after seven years of remission, *J. Allergy Clin. Immunol.* 74:738, 1984.
- 13.- Basich, J.E., Graves, T.S.: ABPA in corticosteroid dependent asthmatic, *J. Allergy Clin. Immunol.* 68:98, 1981.
- 14.- Slavin, R.G.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, in Middleton, E., Reed, C.E. Ellis, E.F. (eds): *Allergy Principles and Practice.* St. Louis The Mosby Co. 1983. p.1067

- 15.- Graves, T.S., Fink, J.N.: A familial occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Ann. Intern. Med.* 91:378, 1978.
- 16.- Kauffman, H., Beamunt, F.: Immunologic observations in sera of a patient with ABPA by meaning of ELISA, *J. Allergy Clin. Immunol.* 74:741, 1984.
- 17.-Patterson, R. Grenberg, P.A.: A radioimmunoassay index for allergic bronchopulmonary aspergillosis: *Ann. Int. Med.* 99:18, 1983.
- 18.- Llamas,R., Hart, D.R.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with smoking moldy marijuana. *Chest* 73:871, 1978.
- 19.- Wang, J.L.F., Patterson, R.: The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Am. Rev. Respir. Dis.* 120:87, 1979.
- 20.- Patterson, R., Fink, J.N.: Serum immunoglobulin levels in pulmonary - allergic aspergillosis and certain other lung diseases, with special - reference to IgE : *Am. J. Med.* 54:16, 1973.
- 21.- Patterson, R., Roberts, M.: IgE and IgG antibodies against aspergillus fumigatus growing in sera of patients with allergic bronchopulmonary - aspergillosis, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 46:150, 1974.
- 22.- Elder, J.L., Smythe, J.T.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis - *J. Allergy Clin. Immunol.* 52:38, 1973.
- 23.- McCarthy, D.S., Pepis, J.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis - clinical immunology. II. Skin, nasal, and bronchial test, *Clin. Allergy* 1:417, 1971.
- 24.- Riclatti, A.J., Greenberg, P.A., Patterson, R.: Serum IgEas an important aid in management os allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 76:68, 1984.
- 25.- Ghory, A.C., Patterson, R.: In vitro IgE formation by peripheral blood lymphocytes from normals individuals and patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis: *Clin. Exp. Immunol.* 40:581, 1980.
- 26.- Haddad, Z., Kulkarni, K.: Aspergilosis broncopulmonar en el niño, en el Nussbaund, E., Galant, S.P. (eds): *Enfermedades respiratorias pediatricas.* México, Interamericana, 1987. pag. 49.
- 27.- Imbeau, S.A., Nichols, D.: Relationship between prednisone therapy, - disease activity, and the total serum IgE level in allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 62:91, 1978.



- 28.- Patterson, R., Roberts, N.: Evidence that aspergillus fumigatus growing in the airway of man can be a potent stimulus of especific and noespe - cific IgE formation, Am. J. Med. 63:257, 1977.
- 29.- Hoehme, J.H., C.E.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is not rare Chest 63:177, 1973.
- 30.- McCarty, D.S., Pepis, J.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis clinical immunology. I clinical features, Clin. Allergy, 1:26, 1971.
- 31.- Novey, H.S., Wells, I.D.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis caused - by A. Ochraceus, Am. J. Phatol. 70:840, 1978.
- 32.- Hearn, N., Longbotton, J.: Precipitating antibodies to A. fumigatus in cystic fibrosis, Lancet 1:538, 1967.
- 33.- Luster, M.L., Leslie, G.A.: Estructure and biological functions of human IgD. VISerum IgD in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 50:212, 1976.
- 34.- Pepys, J.: Hypersensitivity diseases on the lung due fungi and organic - dust, Monogr. Allergy, 4:1, 1969.
- 35.- Nichols, D., Dopico, G.A.: Acute and chonic pulmonary functions changes in allergic bronchopulmonary aspergillosis, Am, J. Med. 67:631, 1979.
- 36.- McCarthy, D.S, Simon, G.: The radiological appearance in the allergic - bronchopulmonary aspergillosis, Clin. Radiol. 21:366, 1970.
- 37.- Dolan, C.T., Weed, L.A.: Bronchopulmonary Helminthosporiosis, Am. J. Clin. Phatol. 53:235, 1970.
- 38.- Henderson, A.H.: Allergical aspergillosis ; reviuw of 32 cases, thorax 23:501, 1968.
- 39.- Longbotton, J.L., Pepys, J.: Pulmonary aspergillosis :diagnostic and immunological significance of antigens and C-substance in aspergillus fumigatus, J. Pathol. Bacteriol. 88:141, 1964.
- 40.- Rosenberg, M., Mintzer, R.: Allergic broncopulmonary aspergillosis in three patients with normal chest X-ray films, Chest 72:597, 1977.
- 41.- Katzestein, A., Liebow, A.A.: Bronchocentric granulomatosis, mucoid - impactation and hypersensitivity reaction to fungi, Am. Rev. Respir. Dis. 111:497, 1975.
- 42.- Sindransky, H., Friedman, L.: The effect of cortisone and antibiotic agents on experimental pulmonary aspergillosis, Am. J. Pathol. 35:69, 1950.

- 43.- Grenberger, P.A., Patterson, R.: Late secuele of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 66:327, 1980.
- 44.- Chan-Yeung, M., Chase, W.H.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis Clinical and pathologic study of 3 cases, *Chest* 59:33, 1971.
- 45.- Imbeau, S.A., Nichols, D.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 62:243, 1978.
- 46.- Imbeau, S.A., Nichols, D.: Relationship between prednisone therapy disease activity, and total serum IgE in ABPA, *J. Clin. Immunol.* 62:91 1978.
- 47.- Rosemberg, M., Patterson. R.: The assesment of immunological and clinical changes occurring during corticoesteroids therapy in allergic brochopulmonary aspergillosis, *Am. J. Med.* 64:599, 1978.
- 48.- Wang, J.L., Patterson, R.: The munagement of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Am. Rev. Respir. Dis.* 120:87, 1979.
- 49.- Vargas, P.: *Aspergilosis alérgica e inmunologia clínica*, Barcelona, Edit. Cientifico Medica, 1987, pag.239.
- 50.- Stechschulte, J., Austen, F.: *Aspergilosis broncopulmonar alérgica: Mex.* Prensa Medica Mexicana, 1985, pag. 1598.
- 51.- Velasco, O., Tay, J.: *Nociones de micologia; México* ,Francisco Mendez 1978, pag 1.
- 52.- Ulloa, M., Hanlin, R.: *Atras de micologia basica; México*, Concepto S.A. 1978, pag. 52.