

Asthma of difficult control linked to pulmonary thromboembolism and bronchopulmonary aspergillosis

Asma de difícil control relacionada con tromboembolismo pulmonar y aspergilosis broncopulmonar

Liliana Guevara-Saldaña,¹ Libia Susana Díez-Zuluaga,¹ Catalina María Gómez-Henao,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: Inflammation caused by chronic diseases and the constant use of systemic corticosteroids could be linked to the increased incidence of venous thromboembolic disease.

Clinical case: A 47 year-old man with severe asthma of difficult control and allergic bronchopulmonary aspergillosis who, although the treatment was optimal, continued to have recurrent exacerbations and the need for systemic corticosteroids. He had edema in his left leg. Through venous Doppler ultrasound, deep vein thrombosis was confirmed; because of the images of the pulmonary V/Q gammagram, the presence of chronic pulmonary thromboembolism was suspected. 5 mg of apixaban were prescribed every 12 hours; in less than two months, symptom control was achieved without hospitalization, systemic corticosteroids or short-acting B2 agonists. Gradual withdrawal of omalizumab was started with good tolerance.

Conclusions: The important decrease of bronchial symptoms with the blood thinner confirmed the suspicion that the exacerbations were caused by chronic pulmonary thromboembolism.

Keywords: Pulmonary thromboembolism; Asthma; Bronchopulmonary aspergillosis; Steroids

Este artículo debe citarse como: Guevara-Saldaña L, Díez-Zuluaga LS, Gómez-Henao CM, Cardona R. Asma de difícil control relacionada con tromboembolismo pulmonar y aspergilosis broncopulmonar. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):128-131

ORCID

Liliana Guevara-Saldaña, 0000-0002-9558-3952; Libia Susana Díez-Zuluaga, 0000-0002-7254-1629; Catalina María Gómez-Henao, 0000-0001-9760-9610; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Antioquia, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona.
gacesiger@gmail.com

Recibido: 2018-02-08
Aceptado: 2018-06-04
DOI: 10.29262/ram.v66i1.352



Resumen

Antecedentes: La inflamación ocasionada por las enfermedades crónicas y el uso recurrente de corticosteroides sistémicos podrían asociarse con mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.

Caso clínico: Hombre de 47 años con asma severa de difícil control y aspergilosis broncopulmonar alérgica, quien a pesar de óptimo tratamiento continuaba con exacerbaciones recurrentes y necesidad de corticosteroides sistémicos. Presentó edema y en pierna izquierda. Mediante ecografía Doppler venosa se confirmó trombosis venosa profunda; por las imágenes del gammagrama V/Q pulmonar se sospechó tromboembolismo pulmonar crónico. Se prescribieron 5 mg de apixaban cada 12 horas; en menos de dos meses se logró el control de los síntomas, sin necesidad de hospitalizaciones, corticosteroides sistémicos o beta2-agonistas de acción corta. Se comenzó el retiro gradual del omalizumab, con buena tolerancia.

Conclusiones: La disminución importante de los síntomas bronquiales con el anticoagulante confirmó la sospecha de que el tromboembolismo pulmonar crónico causaba las exacerbaciones.

Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar; Asma; Aspergilosis broncopulmonar; Esteroides

Abreviaturas y siglas

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE, evento tromboembólico

GINA, Global Initiative for Asthma
TEP, tromboembolismo pulmonar
TVP, trombosis venosa profunda

Antecedentes

La inflamación presente en las enfermedades crónicas, como el asma severa, y el uso recurrente de corticosteroides sistémicos podrían asociarse con mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. El tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico podría ser el disparador principal de exacerbaciones recurrentes en estos pacientes y constituir un factor confusor de asma no controlada.

Caso clínico

Hombre de 47 años con antecedente de asma en la infancia que remitió en la adolescencia. Reinició síntomas bronquiales a los 40 años, con tos persistente que afectaba sus actividades diarias y el sueño, sensación de disnea y sibilancias, con episodios de exacerbaciones. Por pruebas cutáneas de IgE específica se identificó que estaba sensibilizado a *Aspergillus fumigatus*; reunía criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Los síntomas bronquiales eran de difícil control a pesar del tratamiento escalonado según las guías GINA (Global Initiative for Asthma),¹ y tratamiento de ABPA con

esteroides orales y omalizumab.² Presentaba dolor y edema en miembro inferior izquierdo.

En estos casos, los hemogramas seriados con conteo de eosinófilos por lo general son normales y ocasionalmente con eosinofilia hasta de 1640 eosinófilos/ μ L, que se resuelve con la desparasitación, IgE total con valores elevados (474 IU/mL) y en ocasiones en los límites de referencia.

Es necesario tomar en cuenta que los estudios se realizaron durante la administración de corticosteroides sistémicos, que pudieron alterar los resultados. La IgE sérica por InmunoCAP para *Aspergillus fumigatus* fue de 0.51 kU/L y la prueba cutánea para *Aspergillus fumigatus* fue positiva (erupción de 3.5 mm, figura 1). Se llevó a cabo radiografía de tórax, tomografía computarizada de alta resolución pulmonar y tomografía axial computarizada de tórax contrastada, con alteraciones transitorias e inespecíficas, principalmente durante las exacerbaciones, así como Doppler venoso de miembro inferior izquierdo, con lo que se identificó TVP crónica (antigua), parcialmente recanalizada de vena poplítea y peronea. La gammagrafía pulmonar V/Q fue su-



Figura 1. Prueba cutánea positiva para *Aspergillus fumigatus* en adulto con asma de difícil control.

gestiva de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y TEP sobreagregado crónico.

El inicio de 5 mg de apixaban cada 12 horas para el tratamiento del tromboembolismo crónico permitió el control de los síntomas de la enfermedad en un periodo menor de dos meses, sin necesidad de corticosteroides sistémicos, beta2-agonistas de acción corta u hospitalizaciones por exacerbación de síntomas, además se inició el retiro gradual del omalizumab, con buena tolerancia.

Discusión

El asma severa se define como aquella que requiere tratamiento en paso 4 o 5 de la estrategia GINA. Es necesario establecer diagnósticos diferenciales ante un paciente con asma severa que no mejora a pesar del tratamiento cuando se han modificado los factores de riesgo intervenibles.

Un diagnóstico diferencial importante en el asma severa es la ABPA, que se caracteriza por hipersensibilidad tipo I a III causada por la colonización bronquial con *Aspergillus fumigatus*, que puede afectar a los pacientes con asma. El ABPA se caracteriza por exacerbaciones del asma, empeoramiento de la función pulmonar, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia pulmonar y en sangre periférica, niveles de IgE total elevada, pruebas cutáneas positivas para *Aspergillus* y elevación de anticuerpos IgE, IgG o específicos para el *Aspergillus fumigatus*. Con frecuencia es necesario el uso de corticosteroides sistémicos a altas dosis, antifúngicos y omalizumab, ya que los pacientes no responden clínicamente al

tratamiento convencional del asma. Estas medidas fueron adoptadas en el paciente descrito, sin mejoría óptima de su condición clínica.

El tromboembolismo pulmonar es un bloqueo de la arteria pulmonar principal o de una de sus ramas por un coágulo que emboliza procedente generalmente de los miembros inferiores; la trombosis de la arteria pulmonar y los infartos pulmonares constituyen el TEP, con altas tasas de morbilidad y que puede ser potencialmente fatal. Aunque los factores de riesgo para TEP están bien descritos, se puede presentar sin un factor precipitante claro.

Existen estudios que han demostrado que las enfermedades inflamatorias crónicas están conectadas con la vía de la coagulación y aumentan el riesgo de enfermedades tromboembólicas, muchos estudios indican prevalencia elevada de TEP en pacientes con EPOC, otros tantos han demostrado concentraciones elevadas de trombina en el esputo de pacientes con asma y que esta se asocia con factores protrombóticos y disfunción endotelial con el desarrollo de aterotrombosis y tromboembolismo pulmonar.

Las enfermedades inflamatorias crónicas como la diabetes, EPOC, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras,^{3,4} se han asociado con activación del sistema de la coagulación y un aumento en el riesgo de evento tromboembólico (ETE), principalmente durante la actividad de la enfermedad.⁵ El asma se ha asociado con un estado de actividad procoagulante y antifibrinolítica en la vía aérea,⁶ sin embargo si esto se traduce en un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica aún es controversial.⁵ Se cree que el asma, particularmente la severa y resistente, predispone a mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas.⁷

Las concentraciones de trombina se han encontrado elevadas en el esputo y el lavado broncoalveolar de los pacientes con asma, lo que sustenta la existencia de activación local del sistema de la coagulación en estos pacientes.⁸ Además de la hemostasis, la trombina puede influir en la inflamación y el remodelamiento.⁹ La vía aérea representa un compartimento corporal donde la coagulación puede ser iniciada de forma local. Algunas investigaciones han indicado que la disfunción del endotelio vascular resulta de la activación reducida de óxido nítrico endotelial en los pacientes asmáticos.¹⁰

Los mecanismos por los cuales el asma severa puede predisponer a tromboembolismo pulmonar

son complejos. Primero, existe evidencia de que la inflamación altera el balance entre la actividad procoagulante y fibrinolítica y que la inflamación y la coagulación se estimulan una a la otra,^{5,6} así como que la activación de la cascada extrínseca de la coagulación en la vía aérea del paciente asmático involucra tanto el plasma como los factores derivados localmente.^{6,11} Segundo, la inactividad física de los pacientes con asma severa puede ser un desenca-

denante de ETE.⁵ Tercero, los pacientes con asma severa continuamente usan altas dosis de corticosteroides orales durante las exacerbaciones, cuyo uso puede ser crónico para obtener el control de los síntomas; los corticosteroides inducen hipercoagulabilidad.^{5,7} Diversos estudios han mostrado que el asma severa y el uso de corticosteroides orales son factores de riesgo independientes de tromboembolismo pulmonar.¹²

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Suiza: Global Initiative for Asthma; 2017.
2. Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):11-14. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232620
3. Saibeni S, Saladino V, Chantarangkul V, Villa F, Bruno S, Vecchi M, et al. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thromb Res.* 2010;125(3):278-282. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.10.012
4. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):134-138.
5. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH, Ten Brinke A, Amelink M, Rijssenbeek-Nouwens L, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J.* 2013;42(3):655-661. DOI: 10.1183/09031936.00150312
6. De Boer JD, Majoor CJ, van't Veer C, Bel EH, Van Der Poll T. Asthma and coagulation. *Blood.* 2012;119(14):3236-3244. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391532
7. Sneeboer MMS, Majoor CJ, De Kievit A, Meijers JCM, Van der-Poll T, Kamphuisen PW, et al. Prothrombotic state in patients with severe and prednisolone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1727-1732. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.038
8. Chung WS, Lin CL, Ho FM, Li RY, Sung FC, Kao CH, et al. Asthma increases pulmonary thromboembolism risk: a nationwide population cohort study. *Eur Respir J.* 2014;43(3):801-807. DOI: 10.1183/09031936.00043313
9. Schouten M, van de Pol MA, Levi M, van der Poll T, van der Zee JS. Early activation of coagulation after allergen challenge in patients with allergic asthma. *J Thromb Haemost.* 2009;7(9):1592-1594. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03523.x
10. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1344-1351. DOI: 10.1164/rccm.201001-0038PP
11. Brims FJ, Chauhan AJ, Higgins B, Shute JK. Coagulation factors in the airways in moderate and severe asthma and the effect of inhaled steroids. *Thorax.* 2009;64(12):1037-1043. DOI: 10.1136/thx.2009.114439
12. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2483-2493. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x