

Aspergillus y pulmón

C. Díaz Sánchez^a y A. López Viña^b

^aSección de Neumología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

^bServicio de Neumología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

Introducción

Se denomina aspergilosis a todas aquellas enfermedades producidas por las diversas especies del hongo *Aspergillus*. Estas enfermedades están principalmente asociadas al aparato respiratorio y constituyen lo que denominamos aspergilosis pulmonar.

La aspergilosis pulmonar, como otras infecciones por hongos, ha aumentado en las 2 últimas décadas¹⁻³, probablemente como consecuencia de la mayor expectativa de vida de la población y del aumento de pacientes inmunodeprimidos debido a los tratamientos antineoplásicos, al incremento de pacientes trasplantados y a infecciones como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida).

La aspergilosis pulmonar constituye una de las infecciones más graves que se pueden registrar en los hospitales, con una tasa de mortalidad⁴⁻⁶ entre el 50 y el 85%. Aunque la infección fúngica se ha asociado siempre a pacientes con inmunodepresión marcada, en los últimos 15 años se han publicado numerosos trabajos que relacionan también esta complicación infecciosa con el paciente crítico; así, en el estudio multicéntrico europeo EPIIC⁷ (European Prevalence of Infection in Intensive Care) y en los 2 últimos estudios españoles también multicéntricos, EPIFUCI y EPCAN^{8,9}, se muestra que, en el contexto de la infección adquirida en las unidades de cuidados intensivos con etiología conocida, los hongos representan el cuarto microorganismo aislado más frecuentemente, y *Aspergillus* es uno de los más implicados.

Fue Michelli quien en 1729 describió por primera vez el género *Aspergillus*, un hongo de distribución universal y un ejemplo de "patógeno oportunista", ya que suele afectar a pacientes con mecanismos de defensa deteriorados. Hasta el momento se han identificado unas 900 especies de *Aspergillus*, que Raper y Fennel¹⁰ clasifican en 18 grupos, de los que sólo 12 se relacionan con enfermedad humana, pero la gran mayoría de estas enfermedades están causadas por 4 especies: *A. fumigatus* (75-65%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (1,5-3%) y *A. terreus* (2-3%).

Aspergillus se transmite por el aire, de modo que los brotes en instituciones como hospitales pueden provocar epidemias con importante repercusión clínica, principalmente en pacientes de riesgo o expuestos a gran cantidad de esporas. Las principales puertas de entrada para este hongo son el pulmón y los senos paranasales. Las epidemias pueden ocurrir por contaminación de los sistemas de ventilación por obras cercanas o dentro de la institución. Las esporas pueden permanecer en el aire durante períodos prolongados y contaminar cualquier superficie en contacto con el aire. Recientemente también se ha implicado el agua como reservorio potencial¹¹.

El desarrollo de una infección por *Aspergillus* depende de la interacción de 3 factores: virulencia del hongo, tipo y cantidad de la exposición, y estado inmunológico del paciente. En algunos casos se ha descrito una clara evolución entre colonización y enfermedad invasiva; por lo tanto, desarrollar o no la infección dependerá del grado de coincidencia de estos 3 factores en el tiempo (fig. 1)¹². El ser humano tiene una notable capacidad para eliminar *Aspergillus* con la ayuda del macrófago alveolar, el cual fagocita y destruye las esporas inhaladas. Así pues, los factores de riesgo para la infección invasiva por *Aspergillus* estarán asociados a la alteración funcional de estos macrófagos y neutrófilos, lo que explica que la infección afecte principalmente a pacientes con neutropenia, con trasplante de médula ósea y de órgano sólido o tras tratamiento esteroideo. Otros grupos de riesgo son los pacientes con sida, con enfermedad granulomatosa crónica, drogadictos, con sarcoidosis, grandes quemados o alcohólicos^{13,14}. En algunos casos faltan los factores de riesgo para desarrollar una aspergilosis. Así, se han descrito neumonías adquiridas en la comunidad debidas a *Aspergillus*, de curso fatal, en pacientes aparentemente inmunocompetentes¹⁵, pero cabe presumir que presentaban algún defecto no reconocido en la función de macrófagos y neutrófilos que permitió la infección invasiva.

Presentaciones clínicas de la aspergilosis pulmonar

Aunque *Aspergillus* puede estar implicado, en algunos casos, en enfermedades como la alveolitis alérgica extrínseca, el asma y las micotoxicosis, aquí nos vamos a referir a los procesos donde *Aspergillus* es el agente etiológico principal (tabla I).

Correspondencia: Dra. C. Díaz Sánchez.
Sección de Neumología. Hospital de Cabueñes.
Cabueñes, s/n. 33394 Gijón. Asturias. España.
Correo electrónico: www.concepción@telecable.es

Recibido: 16-6-2003; aceptado para su publicación: 25-6-2003.

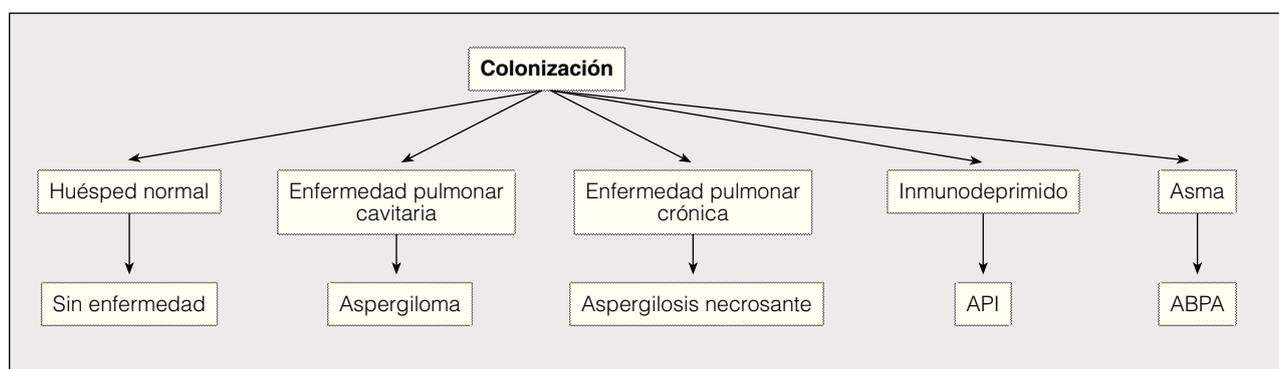


Fig. 1. Resultados clínicos de la inhalación de las esporas de *Aspergillus*. API: aspergilosis pulmonar invasiva; ABPA: aspergilosis pulmonar alérgica. (Modificada de Ayman et al¹¹.)

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

Es una enfermedad producida por la inhalación de esporas de *Aspergillus* y su crecimiento en el moco bronquial. No es una enfermedad invasiva, sino limitada al árbol bronquial. Su mecanismo patogénico se basa en una reacción de hipersensibilidad (tipo I, mediada por IgE, y tipo III, mediada por IgG) producida por los antígenos de *A. fumigatus*, con formación de inmunocomplejos que dan lugar a una infiltración eosinofílica con lesión de la pared bronquial; la presencia de IgE es esencial para que los inmunocomplejos provoquen la lesión tisular.

La ABPA afecta sobre todo a pacientes con asma persistente y asma grave dependiente de corticoides, con una prevalencia entre el 1 y el 2%¹⁶, y a pacientes con fibrosis quística, en quienes la prevalencia es mayor¹⁶, con un rango entre el 2 y el 15%¹⁷.

Clínicamente se manifiesta con fiebre no muy elevada, tos, expectoración purulenta y disnea. También la hemoptisis y el dolor torácico. La exploración física revela espiración alargada y roncus en la mayoría de los pacientes, mientras que los crepitantes se auscultan cuando los infiltrados pulmonares están presentes.

En las pruebas de laboratorio se aprecia eosinofilia en la mayoría de los pacientes, generalmente por encima de 1.000 células/ μ l. Los eosinófilos en esputo también suelen estar presentes y las concentraciones de IgE total y específica están elevadas (IgE total > 800-1.000 μ g/ml). La determinación de IgE ayuda a distinguir a los asmáticos sensibles al hongo y sin ABPA, y sus concentraciones son el mejor indicador de actividad de la enfermedad¹⁸, por lo que deben monitorizarse de forma regular. En ocasiones sus valores pueden permanecer elevados en pacientes que han respondido al tratamiento

esteroideo. En el lavado broncoalveolar (BAL) también están incrementadas las concentraciones de IgE específica, lo que refleja el papel del pulmón como órgano inmunológicamente específico, pero esta observación no es de ayuda en el diagnóstico ni en la decisión de tratamiento.

Las precipitinas frente a *Aspergillus* (IgG específica) son positivas en más del 90% de los casos, pero su negatividad no excluye el diagnóstico.

La reactividad cutánea frente antígenos de *Aspergillus* se manifiesta de forma inmediata (dependiente de la IgE) y de forma tardía (4-8 h). Sólo la reacción tardía es inhibida por esteroides, y un test cutáneo negativo no excluye el diagnóstico de ABPA. Estas reacciones ocurren también en pacientes con asma, aspergiloma y otras enfermedades pulmonares crónicas.

La radiología de tórax comúnmente presenta infiltrados transitorios y parcheados, que de forma característica se localizan en los lóbulos superiores; los tapones de moco pueden causar atelectasias segmentarias, lobares o totales del pulmón. La inflamación y dilatación bronquial se reflejan mediante las típicas imágenes en "raíl de tren", "dedo de guante" e "imagen en anillo". La tomografía axial computarizada de alta resolución es el mejor método radiológico para mostrar la presencia de bronquiectasias, que suelen ser centrales y afectar la vía aérea proximal. En estadios avanzados se observa pérdida de volumen de los lóbulos superiores y signos de fibrosis con extenso "panal de abeja".

Basándose en las manifestaciones clínicas y radiológicas, además de en los hallazgos del laboratorio, Patterson et al¹⁹ han propuesto 5 estadios en la ABPA; no son necesariamente fases de la enfermedad y no tiene por qué haber una inexorable progresión de uno a otro (tabla II).

El diagnóstico de ABPA requiere una confirmación radiológica e inmunológica dentro de un contexto clínico adecuado. En 1977 Rosenberg et al²⁰ establecieron los criterios diagnósticos, que fueron perfilados y mejorados con la incorporación de parámetros serológicos por Greenberger y Patterson²¹ en 1986 (tabla III).

Hay que tener presente que los criterios diagnósticos no están siempre presentes al mismo tiempo en un paciente. Aplazar el tratamiento hasta el desarrollo de to-

TABLA I
Síndromes clínicos de aspergilosis pulmonar

Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Granulomatosis broncocéntrica
Aspergilosis pulmonar invasiva
Traqueobronquitis aspergilar
Aspergilosis pulmonar necrosante crónica
Aspergiloma o micetoma

TABLA II
Estadios clínicos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Estadio	Clínica	Radiografía	IgE sérica		Eosinofilia	Precipitinas
			Total	IgE-Af		
I (agudo)	Tos, disnea, fiebre, expectoración, dolor	Infiltrados transitorios	+++	+	+	+
II (remisión)	Sin síntomas	Sin infiltrados	+	±	-	±
III (agudización)	Síntomas	Infiltrados	+++	+	+	+
IV (asma dependiente de corticoides)	Disnea persistente	Sin infiltrados	++	±	±	±
V (fibrótica)	Disnea, producción, cianosis, acropaquias	Fibrosis/ <i>H. combing</i> , atelectasias	+	±	-	±

IgE-Af: IgE específica frente a *Aspergillus fumigatus*. +: presente o elevado; —: normal o ausente; *H. combing*: panal de abeja.

dos los síntomas y la aparición de bronquiectasias es un error que puede llevar a una lesión pulmonar irreversible. Actualmente la ABPA puede subdividirse en 2 grupos, con y sin bronquiectasias²². Los criterios diagnósticos para los pacientes con bronquiectasias (ABPA-bronquiectasias centrales) son 5: asma, bronquiectasias centrales o proximales, concentración sérica total de IgE elevada, test cutáneo inmediato positivo a *Aspergillus* spp. y elevación en suero de IgE y/o IgG específicas al menos en comparación con las concentraciones de pacientes asmáticos con pruebas cutáneas positivas a *Aspergillus* y sin ABPA. El segundo grupo lo constituyen los pacientes sin bronquiectasias (ABPA seropositivos). Los criterios mínimos para el diagnóstico en este grupo incluyen: asma, test cutáneo inmediato positivo, concentración sérica total de IgE elevada, infiltrados pulmonares y elevación de los títulos séricos de IgE e IgG específicas.

En pacientes con fibrosis quística y ABPA clásica, existe una gran disparidad de opiniones en cuanto al número y tipo de criterios a utilizar entre las diversas unidades de fibrosis quística. En la tabla IV se recogen los establecidos en la conferencia de consenso de la Cystic Fibrosis Foundation²³.

El tratamiento de elección para la ABPA son los corticoides²⁴⁻²⁶, que han demostrado lograr la remisión de los síntomas y de los infiltrados pulmonares, hacer disminuir las concentraciones de IgE y controlar la eosinofilia periférica. La dosis inicial de prednisona es de 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas, para ir disminuyéndola gradualmente. La duración del tratamiento dependerá de cada paciente; sin embargo, la mayoría precisará tratamiento prolongado para el control de los síntomas y evitar recaídas^{26,27}. Los corticoides inhalados no han demostrado su eficacia²⁶ a la hora de prevenir la progresión y la lesión pulmonar asociada con la ABPA²⁸.

En cuanto al tratamiento con fármacos antifúngicos, se han estudiado la natamicina inhalada²⁹, el clotrimazol³⁰ y el ketoconazol³¹, sin demostrar su eficacia. Recientemente se ha publicado un estudio doble ciego, aleatorizado y con placebo, para investigar el efecto en la ABPA del tratamiento con itraconazol a dosis de 200 mg durante 16 semanas, que obtuvo buenos resultados en cuanto a la mejoría de los síntomas, de la función pulmonar y de la tolerancia al ejercicio, disminución de las concentraciones de IgE y reducción de las dosis de esteroides³². A pesar de estos resultados, no es un fármaco de primera

línea en el tratamiento de la ABPA y puede contemplarse recurrir a él cuando el tratamiento con prednisona no resulta suficiente.

Granulomatosis broncocéntrica

Es una entidad caracterizada por la presencia de granulomas necrosantes que obstruyen y destruyen los bronquios y bronquiolos. La inflamación granulomatosa puede extenderse por contigüidad a las arteriolas pulmonares. La localización únicamente bronquial, sin afectación extrapulmonar, la distingue de otros procesos vasculíticos y granulomatosos. En los últimos años se ha planteado que la granulomatosis broncocéntrica no debería considerarse una entidad por sí misma, sino únicamente un diagnóstico anatomopatológico³³.

TABLA III
Criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Mayores
Asma
Test cutáneo inmediato positivo a <i>Aspergillus</i> spp. (Prick)
IgE sérica total > 800-1.000 ng/ml o > 400 U/ml
Precipitinas positivas a <i>Aspergillus</i> spp.
Aumento de IgE y IgG específicas frente a <i>Aspergillus</i> spp.
Infiltrados pulmonares
Bronquiectasias proximales
Eosinofilia periférica (> 1.000 cél/μl)
Menores
Presencia de <i>Aspergillus</i> spp. en esputo
Moldes de moco color marrón
Test cutáneo tardío (4-6 h)

TABLA IV
Criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con fibrosis quística

Broncoconstricción reversible y/o deterioro clínico y de la función pulmonar no debidos a reagudización bacteriana y que no mejoran con antibioterapia
Prueba cutánea inmediata positiva (Prick positivo frente a <i>Aspergillus</i>)
IgE sérica total elevada (> 400 U/ml)
IgE sérica específica elevada (CAP ≥ clase 2)
Se deben valorar también:
Eosinofilia periférica (> 400 eosinófilos/μl)
Precipitinas positivas frente a <i>Aspergillus</i>
Radiografía y tomografía computarizada de tórax compatibles

CAP: CAP SYSTEM (PHARMACIA).

TABLA V
Factores de riesgo mayores para desarrollar aspergilosis pulmonar invasiva

1. Neutropenia prolongada (> 3 semanas) o disfunción neutrófila (enfermedad granulomatosa crónica)
2. Trasplante (mayor riesgo en médula ósea y pulmón)
3. Enfermedades hematológicas malignas (sobre todo leucemias)
4. Tratamiento esteroideo (especialmente a dosis altas y prolongado)
5. Tratamiento citotóxico
6. Sida

Los pacientes con granulomatosis broncocéntrica son con frecuencia asmáticos crónicos con eosinofilia periférica e IgE sérica elevada, en los que en más del 50% de los casos se demuestra la presencia de *Aspergillus* en los granulomas de la vía aérea³⁴; en estos casos, la granulomatosis broncocéntrica se interpreta como una reacción de hipersensibilidad al antígeno aspergilar intrabronquial y está estrechamente relacionada con la ABPA. También se ha descrito granulomatosis broncocéntrica en pacientes no asmáticos, con artritis reumatoidea, granulomatosis de Wegener o aplasia de células rojas³⁵. En estos casos se ha propuesto un mecanismo inmunopatogénico similar, aunque el origen de la reacción granulomatosa necrosante es desconocido.

El pronóstico es mejor en el grupo de pacientes con asma, los cuales tienen una buena respuesta al tratamiento con corticoides.

Aspergilosis pulmonar invasiva (API)

Es la forma de presentación más grave, y frecuentemente fatal, causada por *Aspergillus* spp. Según datos de autopsias³, se estima que la incidencia de micosis invasiva se multiplicó por 14 en los 12 años previos a 1992 (pasó del 0,4 al 3,1% entre 1978 y 1992); concretamente, la incidencia de la API pasó del 17 al 60% y afectó al 4% de los pacientes que fallecieron en hospitales.

La API afecta mayoritariamente a pacientes inmunodeprimidos¹² y los factores de riesgo se recogen en la tabla V. De entre todos estos factores, el más importante es la neutropenia³⁶, y se estima que la API representa el 7,5% de todas las infecciones en pacientes neutropénicos. Entre los trasplantes, es el de médula ósea el que tiene mayor riesgo, como se muestra en una amplia revisión³⁷ de 545 pacientes con API, de los que el 32% había recibido un trasplante de médula ósea, el 29% presentaba enfermedades hematológicas malignas, al 9% se le había practicado un trasplante de órgano sólido y el 8% tenía sida. En un 2% de los pacientes no se halló ningún factor de riesgo. Aunque infrecuentemente, también ha habido API en pacientes inmunocompetentes¹⁵ o con inmunodepresión leve^{13,14}; alcoholismo, enfermedad hepática crónica, cetoacidosis diabética, sarcoidosis, quemados. En los últimos años se ha publicado algún caso de API en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{38,39} y uso de esteroides. Las alteraciones que presentan estos pacientes en el parénquima pulmonar probablemente constituyan un buen sustrato anatómico para la invasión fúngica.

Desde el punto de vista patológico la infección se caracteriza por una proliferación de los micelios del hongo en el parénquima pulmonar, que causa una neumonitis necrosante con invasión de los vasos pulmonares y producción de infartos hemorrágicos.

La API puede presentarse de varias formas clínicas¹⁸ que pueden aparecer al mismo tiempo o de forma independiente:

– *Neumonía aspergilar*. El cuadro clínico es similar a una neumonía bacteriana. Inicialmente la radiografía de tórax puede presentar sólo un infiltrado o neumonitis que progresa a una condensación que puede afectar a uno o a ambos pulmones. A pesar de la extensión de la enfermedad, el aislamiento *Aspergillus* en el esputo sólo se consigue en menos de la mitad de los pacientes.

– *Aspergilosis angioinvasiva*. Se producen una invasión y diseminación vasculares, lo que da lugar a trombosis y necrosis. Los síntomas consisten en dolor pleurítico, disnea y hemoptisis. Inicialmente la radiografía de tórax puede ser normal en una tercera parte de los pacientes, para posteriormente aparecer infiltrados ovales o triangulares con o sin derrame pleural. La tomografía axial computarizada muestra lesiones nodulares con un halo circundante; patológicamente estas imágenes representan zonas de necrosis rodeadas de hemorragia periférica.

– *Traqueobronquitis aspergilar*. Se localiza en la vía aérea con formación de membranas y úlceras, las hifas de *Aspergillus* la invaden y forman tapones con micelios, células inflamatorias y material necrótico. Estos tapones originan obstrucción de la vía aérea que da lugar a disnea. Aproximadamente el 10% de los pacientes con API desarrolla esta forma, que aparece sola o acompañada de bronconeumonía. Esta presentación clínica es más frecuente en trasplantados de pulmón y en pacientes con sida^{40,41}.

La elevada mortalidad y el mal pronóstico de la API hacen necesarios un diagnóstico y tratamiento tempranos. En la práctica éste se hace, la mayoría de las veces, en el paciente inmunodeprimido, de forma empírica, ya que la confirmación diagnóstica requiere la demostración del hongo en muestras histológicas, para cuya obtención se precisan métodos invasivos. Se requiere, sin embargo, un alto índice de sospecha, que irá paralelo con el nivel de riesgo para desarrollar API. En un trabajo reciente⁴² se evalúa el diferente impacto e interpretación de los cultivos de esputo positivos para *Aspergillus* según los grupos de riesgo: cuando los pacientes presentan un riesgo alto de desarrollar API, como es el caso de los trasplantados de médula ósea o los pacientes hematológicos, el cultivo de esputo positivo puede interpretarse como infección; en pacientes con menos riesgo, como los que presentan fibrosis quística o enfermedades del tejido conectivo, estos hallazgos se pueden interpretar como más probablemente debidos a colonización, y en los grupos de riesgo intermedio, como los trasplantados de órganos sólidos o con tratamiento esteroideo, se precisa de más información clínica para predecir el desarrollo de la enfermedad. Un cultivo de es-

puto negativo para *Aspergillus* no descarta la enfermedad y puede encontrarse hasta en un 70% de los pacientes con API confirmada⁴². Los cultivos de sangre rara vez son positivos⁴³, en el BAL son de ayuda, especialmente cuando existe afectación pulmonar difusa⁴⁴, con una especificidad alta (alrededor del 97%), pero con sensibilidad baja (30-50%). La biopsia transbronquial no aumenta la rentabilidad del BAL.

Las nuevas estrategias diagnósticas incluyen la tomografía axial computarizada de alta resolución⁴⁵, la determinación de antígenos circulantes de *Aspergillus* (galactomanán y β -D-glucano), con una especificidad del 97 y el 84%, respectivamente, y con un 14% de falsos positivos^{46,47}, y la detección del ADN de *Aspergillus* en suero y BAL mediante la reacción en cadena de la polimerasa, con una alta especificidad y mayor sensibilidad que las anteriores, pero con un elevado índice de falsos positivos⁴⁸⁻⁵⁰. El Instituto Nacional de Inmunología, Alergia y Enfermedades Infecciosas ha establecido una clasificación diagnóstica³⁷: el diagnóstico de API es definitivo cuando se demuestra la presencia de hifas del hongo en las muestras histológicas, con o sin cultivos positivos de dichas muestras, o cultivo positivo de una muestra obtenida por medios invasivos como biopsia transbronquial, punción-aspiración con aguja fina o biopsia abierta; el diagnóstico es probable cuando hay clínica indicativa, más 2 cultivos de esputo positivos o uno positivo en BAL, lavado bronquial o cepillado, o cuando en el examen del BAL se observan hifas de *Aspergillus* o determinación de antígenos del hongo positiva en suero o BAL, y el diagnóstico es posible cuando sólo hay una clínica compatible.

El tratamiento debe instaurarse en cuanto se tiene la sospecha de API. Sus resultados dependen de que el diagnóstico haya sido temprano y de que no exista diseminación, así como de la instauración de un tratamiento antifúngico intensivo y resolución del defecto inmunitario del paciente, como la neutropenia, o la suspensión del tratamiento inmunodepresor. Los pacientes más inmunodeprimidos, como los que han recibido un trasplante de médula ósea o presentan enfermedades hematológicas malignas, tienen peor respuesta al tratamiento que los pacientes con menor inmunodepresión (el 28 frente al 51%). La respuesta también es mejor cuando la enfermedad está limitada al pulmón que en la forma diseminada (el 48 frente al 18%)³⁷.

La anfotericina B es el fármaco más usado en la API⁴³. La dosis inicial es de 0,6 a 1,2 mg/kg/día, por vía intravenosa, aunque en infecciones graves a menudo se precisan dosis más elevadas, con lo que aumentan sus efectos secundarios, fundamentalmente la nefrotoxicidad, los trastornos electrolíticos y las reacciones de hipersensibilidad. El grado de respuesta varía ampliamente, entre el 20 y el 83%⁴³. Las preparaciones lipídicas de anfotericina (complejo lipídico, anfotericina liposomal y anfotericina B coloidal) se han introducido en el tratamiento de la API para reducir estos efectos secundarios, ya que permiten la administración de dosis altas con menos toxicidad, pero no han demostrado ser más eficaces que la anfotericina B deoxicolata^{51,52}, por lo que no se recomiendan como fármacos de primera línea, salvo

en aquellos pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad o que ya la han desarrollado durante el tratamiento con anfotericina B. No se conoce cuál es la duración óptima del tratamiento con anfotericina B, pero se recomienda mantenerlo hasta que la enfermedad esté clínica y radiológicamente resuelta, los cultivos (si se han obtenido) sean negativos y se haya conseguido la resolución o mejoría del estado de inmunodepresión⁴³.

El itraconazol, otro fármaco antifúngico utilizado para el tratamiento de la API, se ha evaluado en 2 grandes estudios^{53,54} en su preparación oral, con una respuesta completa o parcial del 39% y un índice de fallos del 26%. Los resultados fueron particularmente pobres en los trasplantes alogénicos de médula ósea y en pacientes con sida. Actualmente existe la presentación intravenosa, que mejora la pobre absorción de la oral, logra una mejor concentración sérica y un mejor grado de respuesta⁵⁵. Parece razonable considerar el tratamiento con itraconazol como una alternativa a la anfotericina B en los pacientes menos inmunodeprimidos y en estadios más tardíos de la API, después del control inicial de la enfermedad con anfotericina B^{35,43}.

La caspofungina es otro antifúngico recientemente aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de las enfermedades micóticas, entre ellas la API⁵⁶. Se trata del primer fármaco de su clase (inhibidor de la síntesis de glucano) y tiene como propiedades más importantes la de combinar la actividad frente a *Aspergillus* y frente a *Candida*, con un riesgo de toxicidad bajo. No obstante, a falta de más estudios, en el momento actual su aplicación en la API se reduce a los pacientes con infección refractaria o intolerancia al tratamiento convencional.

El voriconazol es un nuevo azólico que ha demostrado en los primeros estudios presentar actividad frente a *Aspergillus*. Datos de 2 trabajos recientes^{57,58} en los que se comparan el voriconazol y la anfotericina en el tratamiento inicial de la API ofrecen resultados superiores con el primero en cuanto a niveles de respuesta y supervivencia, con menos efectos tóxicos.

Otras modalidades de tratamiento incluyen la cirugía para lesiones localizadas en pacientes con inmunodepresión continuada o hemoptisis masiva y la terapia inmunomoduladora (factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos, transfusión de granulocitos, interferón gamma, etc.). Esta última, que tiene como objetivo disminuir el daño de la aspergilosis e incrementar la fagocitosis, se halla actualmente en fase experimental y no se ha demostrado que aumente la supervivencia de este tipo de pacientes⁵⁹⁻⁶¹.

Otro aspecto importante es la profilaxis en la población de riesgo. La estrategia incluye el uso de anfotericina a dosis bajas por vía intravenosa y en aerosol, así como otros antifúngicos como el fluconazol, pero los resultados de los diversos estudios en cuanto a su eficacia son muy variables⁶²⁻⁶⁴.

A pesar del tratamiento intensivo y de un diagnóstico temprano, la mortalidad de la API sigue siendo extraordinariamente alta (entre el 57 y el 100%) y depende de factores como diagnóstico temprano e instauración del tratamiento, asociación con 2 o más factores de riesgo,

enfermedad de base, tiempo y tipo de inmunodepresión, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, desarrollo del síndrome de distrés respiratorio del adulto, ventilación mecánica y fracaso multiorgánico^{4,65}.

Traqueobronquitis aspergilar

Es una infección invasiva limitada al árbol bronquial, que puede aparecer de forma aislada o como una manifestación más de la API. La forma aislada se caracteriza por una intensa inflamación bronquial, pero sin afectación del parénquima pulmonar.

Los 2 grupos de pacientes inmunodeprimidos con mayor incidencia de traqueobronquitis aspergilar son los trasplantados de órganos sólidos (fundamentalmente pulmón y corazón) y los pacientes con sida^{40,41,66,67}. Histológicamente se caracteriza por la presencia de hifas de *Aspergillus* en la membrana basal de la vía aérea con intensa inflamación, edema, placas, úlceras o pseudomembranas. La traqueobronquitis aspergilar puede presentarse en 3 formas distintas: a) la aspergilar, con la presencia de una mucosa bronquial edematosa e inflamada; b) la pseudomembranosa, con presencia de membranas blanquecinas o grandes tapones intraluminales secundarios al material necrótico y a la acumulación de hifas, y c) la ulcerativa, que es la más grave y se reconoce por la presencia de úlceras necrosantes en la mucosa bronquial. En los trasplantados pulmonares estas lesiones suelen localizarse en la anastomosis bronquial.

La clínica de las 3 formas es variable. Inicialmente son poco sintomáticas y durante la evolución pueden aparecer fiebre, disnea, tos o hemoptisis. Radiológicamente la única alteración puede ser la presencia de áreas parcheadas de atelectasia, relacionadas con los tapones de moco e hifas.

El diagnóstico de presunción se realiza al aislar el hongo en los cultivos de los broncoaspirados o del BAL, y el de certeza, con la demostración histológica, mediante biopsia bronquial, al observar la invasión de la mucosa por las hifas.

El tratamiento incluye el itraconazol oral y la anfotericina inhalada y sistémica; en algunos regímenes de tratamiento se utiliza la combinación de itraconazol y anfotericina^{40,67}. La respuesta al tratamiento es buena en alrededor del 80% de los pacientes^{40,68,69}.

Aunque la evolución suele ser buena con tratamiento, la traqueobronquitis aspergilar en algunos casos puede producir invasión de los vasos sanguíneos y dar lugar a formas diseminadas como la API, o incluso producirse una diseminación aspergilar a otros órganos distintos del pulmón.

Aspergilosis necrosante crónica

Llamada también aspergilosis semiinvasiva, es un proceso destructivo del pulmón por invasión de *Aspergillus* pero, a diferencia de la API, esta invasión es local, del parénquima pulmonar, pero no de los vasos; por tanto, no hay diseminación a otros órganos.

Es un proceso crónico de progresión lenta, en meses o años⁶⁶. Raramente se ha descrito en hospitales, pero sí

en centros de enfermos crónicos, donde afecta a pacientes con alteración de los mecanismos de defensa locales pulmonares y/o con inmunodepresión leve. La mayoría de estos pacientes son ancianos con procesos patológicos de base como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, lesiones tuberculosas previas, resecciones pulmonares y radiación, neumoconiosis y, más raramente, sarcoidosis^{70,71}. La inmunodepresión leve incluye alcoholismo, diabetes, malnutrición, dosis bajas de esteroides y enfermedades como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilopoyética.

Los síntomas evolucionan de forma lenta con tos, expectoración, disnea, y se confunden con los propios de la enfermedad de base. También son frecuentes la fiebre, pérdida de peso y leucocitosis. En la radiografía se objetivan infiltrados, fundamentalmente en los lóbulos superiores, y al evolucionar la enfermedad pueden aparecer cavidades con la bola del hongo dentro y engrosamiento pleural adyacente⁷¹, todo ello consecuencia del proceso invasivo con necrosis del tejido pulmonar, a diferencia de lo que ocurre en el aspergiloma, donde el hongo crece en el interior de una cavidad ya existente.

El diagnóstico de certeza también requiere la demostración histológica de la invasión del tejido pulmonar por *Aspergillus* y el cultivo positivo de las muestras, pero la biopsia transbronquial o la punción-aspiración rara vez son positivas⁷². A estos pacientes, por su enfermedad de base, no se les suele realizar biopsia abierta, por lo que la aproximación diagnóstica pasa por hallazgos clínicos y radiológicos compatibles en pacientes de riesgo, que no responden al tratamiento convencional; aislamiento de *Aspergillus* en el esputo o en los aspirados de la broncoscopia o BAL, y la exclusión de otros procesos de presentación similar, como la tuberculosis activa, histoplasmosis y coccidiomicosis¹².

La respuesta al tratamiento con anfotericina B es generalmente buena, y el itraconazol puede ser una opción como terapia complementaria de la anfotericina⁷². La cirugía se reserva para pacientes más jóvenes con lesiones localizadas, que no responden al tratamiento convencional.

Aspergiloma

Se considera la forma clínica más frecuente y mejor reconocida de la aspergilosis pulmonar, aunque no hay datos epidemiológicos que apoyen esta consideración^{42,73}. Todas las especies de *Aspergillus* pueden producir un aspergiloma, que surge como resultado de la colonización por el hongo de una cavidad, quiste o bulla ya existentes, como consecuencia de enfermedades crónicas, tales como tuberculosis, bronquiectasias, enfisema bulloso, fibrosis pulmonar o sarcoidosis en estadios avanzados, espondilitis anquilopoyética o infarto pulmonar; también se ha descrito en cavidades producidas por otros hongos. De todas ellas, la enfermedad que con más frecuencia predispone al desarrollo de un aspergiloma es la tuberculosis⁷⁴.

En general se desconoce su incidencia. La British Tuberculosis and Thoracic Association⁷⁵ publicó en 1970 un trabajo con 544 pacientes con cavidades tuberculosas, de los que el 11% tenía evidencia radiológica de aspergiloma.

El aspergiloma se desarrolla como consecuencia de un inadecuado drenaje de la cavidad pulmonar, lo que permite el desarrollo del hongo en su interior, donde origina una "bola" compuesta por las hifas de *Aspergillus*, fibrina, moco y restos celulares. Generalmente es un proceso no invasivo, con sólo colonización saprofítica, sin invasión del parénquima circundante ni de los vasos sanguíneos, pero en raras ocasiones se puede producir invasión local y evolucionar a una aspergilosis necrosante crónica e incluso a diseminación como una API.

El intervalo entre el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y el desarrollo de un aspergiloma es muy variable (de 1 a 30 años). El aspergiloma puede estar presente durante años sin producir síntomas. El más frecuente de éstos es la hemoptisis, que aparece entre el 70-90% de los pacientes; con frecuencia se trata de una hemoptisis leve, pero en ocasiones puede ser masiva y poner en peligro la vida, con una mortalidad entre el 2 y el 14%^{12,18,43}. La hemoptisis masiva es más frecuente cuando la tuberculosis es la enfermedad de base y se debe a la erosión de arterias bronquiales, sin que exista relación entre la cuantía de la hemoptisis y el tamaño de la lesión pulmonar.

El diagnóstico generalmente se realiza a partir de un hallazgo radiológico o durante la evaluación de una hemoptisis. Radiológicamente el aspergiloma se suele localizar en los lóbulos superiores, aparece como una masa sólida de densidad grasa, móvil, en el interior de una cavidad y con aire entre la masa y la pared cavitaria, y la pleura adyacente puede estar engrosada. La imagen típica puede no ser tan evidente en una radiografía simple de tórax, por lo que será necesaria la realización de una tomografía axial computarizada para su visualización. La movilización del aspergiloma con el cambio de posición del paciente es un signo muy característico pero variable⁷¹.

El cultivo de esputo es positivo en el 50% de los casos, las precipitinas son positivas en todos los pacientes, puede haber falsos negativos en casos raros de aspergiloma debido a otras especies distintas de *A. fumigatus* o en pacientes en tratamiento con corticoides. Los tests cutáneos son positivos en una minoría de pacientes⁷².

La historia natural del aspergiloma es variable. En la mayoría de los casos la lesión permanece estable, en un 10% puede disminuir de tamaño e incluso desaparecer espontáneamente, y muy rara vez aumenta su tamaño. Los factores de riesgo asociados con un mal pronóstico son: aumento del número y tamaño de las lesiones, inmunodepresión, hemoptisis de gran volumen y repetida, y la sarcoidosis y el sida como enfermedad de base⁴³.

No hay evidencia consistente de que el aspergiloma responda al tratamiento antifúngico, ya que rara vez estos fármacos alcanzan la concentración inhibitoria mínima en la cavidad pulmonar. Se han ensayado con poco éxito agentes antifúngicos por vía inhalada, instilaciones intracavitarias y endobronquiales⁷⁶⁻⁷⁸, con algunos de los cuales se ha observado el cese de la hemoptisis pero sin resolución radiológica y con un alto índice de recaídas. Por otra parte, la anfotericina B por vía intravenosa no ha mostrado ser eficaz en el aspergiloma, y en cuanto al tratamiento con itraconazol, está por de-

mostrar que sea útil mediante la realización de estudios bien diseñados^{72,73}.

Otra modalidad de tratamiento es la embolización de las arterias bronquiales en los pacientes con hemoptisis, que puede contemplarse en pacientes en los que está contraindicada la cirugía y que no han respondido al tratamiento antifúngico. Con frecuencia la técnica es poco satisfactoria debido a la dificultad para localizar el vaso hemorrágico y por el desarrollo de circulación colateral, con lo que, si esta medida es efectiva, lo es sólo temporalmente y tiene un alto índice de recurrencias^{12,18,43}.

La cirugía ofrece claros beneficios, como son el control de la hemoptisis, mejora de la calidad de vida y aumento de la supervivencia⁷⁴. Sin embargo, es una técnica de alto riesgo, particularmente en pacientes con enfermedad crónica avanzada, engrosamiento pleural y a veces fibrosis mediastínica. La mortalidad es mayor del 25%, y el índice de complicaciones es alto, sobre todo hemorragias, fístulas broncopleurales y empiema⁷⁴, aunque en trabajos recientes la mortalidad fue inferior⁷⁵⁻⁸⁰, pero en ellos la mayoría de los pacientes eran jóvenes, tenían buena función respiratoria y la tuberculosis era la enfermedad de base en casi todos.

En resumen, la observación junto con medidas conservadoras es lo más adecuado en caso de aspergilomas sin grandes complicaciones. La cirugía debe considerarse en pacientes con hemoptisis masiva y buena reserva respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

- McNeil MM, Nash SL, Haijeh RA, Majjeh RA, Phelan MA, Conn LA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States 1980-1987. *Clin Infect Dis* 2001;33:641-7.
- Kaiser L, Huguenin T, Lew PO, Chapis R, Pilger D. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:188-94.
- Groll AM, Shach PM, Mentzel C, Schneider M, Just, Nuebling J, et al. Trends in the post mortem epidemiology of invasive fungal infections at a University hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
- Lortholary O, Asloglus S, Moreau P, Herbrecht R, Marimis A, Casassus P, et al. Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Invasive Fungal Infections. Cooperative Group and the Intergroupe Français du Myeloma. *Clin Infect Dis* 2000;30:41-6.
- Lin SJ, Schranz S, Thentsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
- Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999;1:237-46.
- Vincent JL, Bihari DJ. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-44.
- Álvarez Lerma F, Cerda E, Jordá R, Palomar M, Bermejo M. Fungal isolates in critically patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 3):234.
- Sánchez MA, León C, Nolla J, Jordá R, León MA, Pontes MJ, and Study Group EPCAN. Use of antifungal agents in critically ill patients. A Spanish multicentre study. Final results. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 3) 376.
- Raper KB, Fennell DI, editors. The genus *Aspergillus*. Huntington: Robert E. Krieger Pub., 1973.
- Van den Bergh FM, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:221-7.
- Soubani AO, Chandrasekar PK. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.

13. Verweij PE, De Pauw BE. Avances recientes en el manejo de la aspergilosis nosocomial en unidades onco-hematológicas. En: Piccazzo JJ, Bouza E, editores. Infección. Bilbao: Servisistem 2000 S.L., 1999; p. 157-76.
14. Ussetti P, De Pablo A, Cruz M. Aspergilosis pulmonar. En: Rello J, Gallego M, editores. Implicaciones terapéuticas de la neumonía nosocomial grave. Barcelona: Edika Med, 2000; p. 97-108.
15. Clancy CJ, Ngujen MH. Acute communitie-acquired pneumonia due to *Aspergillus* in presumably immunocompetens hosts. Chest 1998;114:629-34.
16. Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. J Lab Clin Med 1991;117:138-42.
17. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A Eurpean epidemiological study. Eur Respir J 2000;16:464-71.
18. Sharma OP, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. Eur Respir J 1998;12:705-15.
19. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. Ann Intern Med 1998;198:286-91.
20. Rosenberg PA, Patterson R, Roberts R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1977;86:405-14.
21. Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Allergy 1986;56:444-52.
22. Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without bronchiectasis. Ann Allergy 1993;70: 333-8.
23. Proceedings of the Cystic Fibrosis Foundation ABPA Consensus Conference; 2001, June 12-13; Bethesda, Md.
24. Rosenberg M, Patterson R, Roberts M, Wang J. The assessment of immunologic and changes occurring during corticosteroid therapy for allergy bronchopulmonary aspergillosis. Am J Med 1978;64:599-605.
25. Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G, Tai EHC, Pepys J. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1973;108:450-9.
26. Wang J, Patterson R, Roberts M. The manegement of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1979;120:87-92.
27. Middleton WG, Paterson IC, Grant IWB, Douglas AC. Asthmatic pulmonary eosinophilia: a review of 65 cases. Br J Dis Chest 1977; 71:115-22.
28. British Thoracic Association. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis: report to the Research Committee of the British Thoracic Association. Br J Dis Chest 1979;73:349-56.
29. Carrie DC, Lueck C, Milburn HB. Controlled trial of natamycin in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Thorax 1990;45:447-50.
30. Crompton GK, Milne LIR. Treatment of bronchopulmonary aspergillosis with clotrimazole. Br J Dis Chest 1973;67:301-7.
31. Shale DJ, Faux JA, Lane DJ. Trial of ketoconazole in non-invasive pulmonary aspergillosis. Thorax 1987;42:26-31.
32. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzano A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000;342:756-62.
33. Myers J. Bronchocentric granulomatosis. Disease or diagnosis? Chest 1989;96:3-4.
34. Denning DN, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201.
35. Martínez López MA, Peña JM, Quiralte J, Fernández MC, González JJ, Patrón M. Bronchocentric granulomatosis associated with pure red cell aplasia and lymphadenopathy. Thorax 1992;47:131-3.
36. Reichemberger F, Habicht JM, Gratwohl A, Tamm M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. Eur Respir J 2002;19:743-55.
37. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes: 13 Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore) 2000;79:250-60.
38. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Vallés J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. Clin Infect Dis 1998;26:1473-5.
39. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, González MR, Eward PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? Intensive Care Med 2001;27:59-67.
40. Mehrad B, Paciocco G, Martínez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP III. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients. Case series and review of the literature. Chest 2001; 119:169-75.
41. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS. Review of 342 cases. Chest 1998;114:251-62.
42. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, De Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis 2001;33:1824-33.
43. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infection Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:696-709.
44. Brown MJ, Warthy SA, Flint JD. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. Clin Radiol 1998;53:255-7.
45. Franquet T, Muller NL, Giménez A, Guembe P, De la Torre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. Radiographics 2001;21:825-37.
46. Kami M, Fukui T, Ogawa S. Use of real-time pcr on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2001; 33:1504-12.
47. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnosis tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patient and stem cell trasplantation recipients: a prospective validation. Blood 2001;97:1604-10.
48. Turín L, Riva F, Galbiati G, Cainelli T. Fast, simple and highly sensitive double-rounded polymerase chain reaction assay to detect medically relevant fungi in dermatological specimens. Eur J Clin Invest 2000;30:511-8.
49. Herbart H, Löffler J, Meisner C. Early detection of *Aspergillus* infection after allogeneic stem cell transplantation by polimerasa chain reaction screening. J Infect Dis 2000;181:1713-9.
50. Löffler J, Hebart H, Brauchle U, Schumacher U, Einsele H. Comparison between plasma and whole blood specimens for detection of *Aspergillus* DNA by PCR. J Clin Microbiol 2000;38:3830-3.
51. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Harwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: análisis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998; 26:1383-96.
52. Tollemar J, Klingspor L, Ringlen O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infection in immunocompromised adults and children. Clin Microbiol Infect 2001;7 (Suppl 2):68-79.
53. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, et al. Mycosis Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994; 97:135-44.
54. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole for invasive aspergillosis by the NIAID Mycosis Study Group criteria. Arch Intern Med 1997;157:1857-62.
55. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chornic granulomatous disease, o AIDS. Clin Infect Dis 2001;33:E83-E90.
56. Thompson CA. New type of antifungal approved for invasive aspergillosis. Am J Health Syst Pharm 2001;58:558.
57. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JUV, et al. Open randomized of voriconazole and amphotericin B followed by other licensed antifungal therapy for primary therapy of invasive aspergillosis. American Society for Microbiology. 41st Interscience Conference on Antimicrobiol Agents and Chemotherapy, Chicago IL, USA, 2001; p. 378.
58. Herbrecht R, Denning DW, Patterson FT, Bennet E, for the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global *Aspergillus* Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408-15.
59. Pun CH, Boyett JM, Hughes WT, Crist WM. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimu-

- lating factor after remission induction chemotherapy in children with acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;336:1781-7.
60. Numonaitis J. Use of macrophage colony-stimulating factor in the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:1279-81.
 61. Rowe JM. Treatment of acute myeloid leukemia with cytokines: effect on duration of neutropenia and response to infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:1290-4.
 62. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro H, Arai C, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000;89:1611-25.
 63. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Lenz K, Ludwig WD, Wandt H, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999;93:3654-61.
 64. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 2000;31:545-53.
 65. Patterson JE, Peters J, Calhoun JH, Levine S, Anzueto A, Al-Abdely H, et al. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;2:22-8.
 66. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. Infectious complications part 1. *Respiration* 1999;66:95-100.
 67. De Pablo A, Ussetti P, Carreño MC, Lázaro T, Ferreiro MJ, López A, et al. Aspergilosis en el trasplante pulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:209-14.
 68. Birsan T, Taghavi S, Klepetko W. Treatment of aspergillus-related ulcerative tracheobronchitis in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:437-8.
 69. Hamacher J, Apilioponlos A, Kurt AM. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. *Eur Respir J* 1999;13:180-6.
 70. Kato T, Ikuji U, Hiroki M, Mashiro G, Masayoshi H, Atsushi N, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis. Clinical and radiologic findings in 10 patients. *Chest* 2002;121:118-27.
 71. Franquet T, Muller NL, Giménez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:51-6.
 72. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 2):25-31.
 73. Pound MW, Drew RH, Perfect JR. Recent advances in the epidemiology, prevention, diagnosis, and treatment of fungal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:183-194.
 74. Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000;39:209-12.
 75. British Tuberculosis and Thoracic Association. Aspergilloma and residual tuberculous cavities: the results of a resurvey. *Tubercle* 1970;41:227-45.
 76. Yamada H, Kono S, Koga H. Topical treatment of pulmonary aspergilloma and antifungals: relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest* 1993;103:1421-5.
 77. Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology* 1993;188:821-3.
 78. Rumbak M, Kohler G, Eastrige C, Winer-Muram H, Gravant M. Topical treatment of life-threatening hemoptysis from aspergilloma. *Thorax* 1996;51:253-5.
 79. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and result of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1159-64.
 80. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000;69:898-903.