

HONGOS Y PATOLOGIA RESPIRATORIA EN NUESTRO MEDIO

J.M. Torres Rodríguez.

Servei de Microbiologia. Hospital del Mar.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Las enfermedades pulmonares producidas por la acción de los hongos se deben básicamente a dos mecanismos: el infeccioso y el inmunoalérgico. Las infecciones micóticas pulmonares constituyen una patología de gran interés, tanto por el aumento de su frecuencia como por los problemas que plantea su diagnóstico y tratamiento.

Las micosis pulmonares (MP) son infecciones sistémicas que afectan tanto al parénquima pulmonar como a los bronquios y que en algunos casos pueden ser punto de partida de diseminaciones a distancia. Los agentes etiológicos de estos procesos son muy diversos, pero por su virulencia y condicionantes epidemiológicos se pueden clasificar en hongos patógenos primarios y hongos oportunistas¹ (tabla I). Estos últimos suelen ser bastante conocidos por su difusión universal y porque también afectan otros sistemas como las mucosas y la piel, el aparato digestivo o urinario. Por el contrario, la mayoría de las MP debidas a patógenos primarios son desconocidas en nuestro medio, por la distribución geográfica restringida de las mismas y por la escasa información habitualmente disponible.

Micosis pulmonares por hongos patógenos primarios

Un buen número de hongos dotados de diferente grado de virulencia y por ello denominados «patógenos primarios» tienen su habitat en el suelo, en el que se desarrollan y reproducen sobre restos de vegetales y otros compuestos orgánicos en descomposición².

En algunos de estos hongos su ecología es bien conocida y por tanto, también lo es gran parte de la epidemiología de las enfermedades que producen, tal es el caso por ej. de *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*; pero en otros casos, todavía existen grandes lagunas de conocimiento como en el caso de *Paracoccidioides brasiliensis*, cuyo habitat es desconocido y sólo se ha aislado en contadas ocasiones de la naturaleza³. De cualquier manera, se conoce que salvo raras excepciones las enfermedades que producen este tipo de hongos son infecciones pulmonares. Las micosis pulmonares por hongos patógenos primarios debido a su distri-

bución geográfica restringida, no van a encontrarse en nuestro medio como enfermedades autóctonas, sino de importación. Valga el ejemplo de varios casos de paracoccidioidomicosis observados en Tenerife y en Galicia^{4,5} en españoles inmigrados a América Latina (Venezuela), y también algún caso de histoplasmosis en espeleólogos que visitaron cuevas habitadas por murciélagos en Cuba. En todos estos casos han existido dificultades para establecer el diagnóstico, entre otros motivos porque los clínicos suelen desconocer u olvidan las características de estas micosis, muchas veces con clínica similar a la tuberculosis. También ha contribuido la falta de laboratorios especializados en micología, con ausencia en la mayoría de los casos de medios y antígenos adecuados para efectuar pruebas serológicas específicas o cultivos en medios y condiciones correctas. Que estos posibles errores diagnósticos ocurran en nuestro medio no debe extrañar, puesto que en los mismos países latinoamericanos no es infrecuente que casos de histoplasmosis o paracoccidioidomicosis pulmonar sean diagnosticados y tratados como tuberculosis.

El clínico que se enfrenta a estos casos debería no olvidar preguntar al enfermo sobre estancias en el extranjero, largas o cortas y no despreciar el valor de estos datos aún cuando hubieran transcurrido varios años de las mismas. Algunos procesos como la paracoccidioidomicosis pueden evolucionar muy lentamente y manifestarse muchos años después de la primoinfección.

TABLA I
Hongos patógenos primarios y oportunistas causantes de micosis pulmonares

Patógenos primarios	Oportunistas (habitualmente saprobios)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	<i>Candida sp</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Torulopsis glabrata</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>Aspergillus sp</i>
	<i>Seudoallescheria boydii</i>
	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	<i>Zigomicetos (Rhizopus,</i>
	<i>Mucor, Absidia)</i>

Recibido el 9-3-1988 y aceptado el 25-7-1988



Histoplasmosis

Puede presentarse en forma de brotes epidémicos. Así Larsh⁶ menciona un total de 13 publicaciones en 8 países de América Latina, Sudáfrica y Australia, además de varias decenas en USA, que describen epidemias por contacto con este hongo, en las situaciones más diversas (cuevas, aves, granjas, derribos, bodegas, etc.). Particular interés presenta hoy día la relación entre algunas micosis pulmonares como la histoplasmosis con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En USA, Argentina, Brasil y otros países de América donde el SIDA tiene una gran difusión, la histoplasmosis constituye, junto con la criptococosis una de las infecciones fúngicas oportunistas que complican este proceso. La histoplasmosis en el SIDA presenta una rápida y grave evolución y en muchos casos puede presentarse como diseminada o polimorfa^{7,8}.

Mientras escribíamos estas líneas se acaba de publicar precisamente el primer caso de histoplasmosis de evolución fatal en un enfermo afecto de SIDA, de origen argentino, diagnosticado y tratado en un hospital español⁹. Cabe suponer que detrás de éste aparezcan nuevos casos.

Conforme a Goodwin y Des Prez¹⁰, la clínica de la histoplasmosis se clasifica en formas agudas, crónicas e inactivas. Las formas agudas asintomáticas son sin duda las más frecuentes, pero cabe recordar que un 20 % de las formas sintomáticas se manifiestan crónicas de entrada y que un número no despreciable de formas crónicas y agudas presentan diseminaciones (tabla II) en las que cualquier órgano o tejido puede verse afectado incluyendo piel y mucosas, SNC, etc. Las formas pulmonares crónicas son más comunes en personas de edad afectas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en asociación con una pérdida de la capacidad inmunológica de defensa. La radiología de la histoplasmosis crónica es muy parecida a la de la tuberculosis de reactivación: infiltrados fibronodulares y cavitaciones; los síntomas en nada difieren de los de la tuberculosis: fiebre, pérdida de peso, tos, disnea. No es de extrañar que más de un caso sea mal diagnosticado y etiquetado de tuberculoso.

La histoplasmosis inactiva se presenta con calcificaciones pulmonares múltiples o únicas (histoplasmosis), (fig. 1) pero estos nódulos pulmonares pueden ser indiferenciables de los neoplasmas. La fibrosis mediastínica, de naturaleza inmunológica, puede originar un síndrome mediastínico severo que requiere una intervención quirúrgica¹¹.

El diagnóstico etiológico de la histoplasmosis sólo puede confirmarse si se aísla por cultivo el *Histoplasma capsulatum*, aunque la observación microscópica de levaduras de pequeño tamaño (2-5 µm) en el interior de macrófagos, es altamente sugestiva de esta enfermedad. Otros hongos como *Torulopsis glabrata* o el *Penicillium marnefei* también pueden mostrar elementos semejantes¹².

Las muestras de donde observar y cultivar *H. capsulatum* pueden ser diversas, aspirados bronquiales, lavados o cepillados bronquiales, biopsia transbronquial. En enfermos con formas diseminadas, la biopsia de piel o mucosas y médula ósea, proporciona material adecuado.

Es importante recordar que los medios habituales para cultivar *Mycobacterium tuberculosis* no son adecuados para el desarrollo de los histoplasmas. Un cultivo en medios adecuados (agar sangre, *brain-heart* agar, Sabouraud u otros, con antibióticos añadidos para evitar la contaminación bacteriana) e incubado a temperatura ambiente, puede mostrar entre 5 y 45 días, colonias características¹³, por esas razones las placas sembradas deben mantenerse en observación el tiempo suficiente antes de ser descartadas.

Las pruebas serológicas tienen gran importancia en el diagnóstico de las formas crónicas, la fijación del complemento, las pruebas de inmunoprecipitación, la inmunofluo-

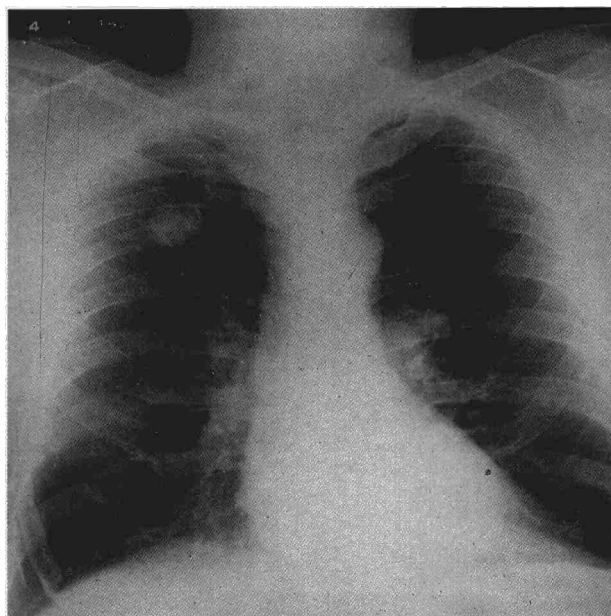


Fig. 1. Histoplasmosis de lóbulo superior derecho. Paciente procedente de Uruguay.

rescencia y recientemente el enzoinmunoensayo proporcionan resultados fiables en una alta proporción de casos.

Coccidioidomicosis

El personal militar europeo que, de acuerdo con los convenios bilaterales o a través de la OTAN, realiza períodos de entrenamiento en bases aéreas o de otro tipo en Arizona, California y Texas, está expuesto a contraer infecciones por *Coccidioides immitis*¹⁴.

Esta enfermedad ya ha ocasionado la muerte de más de un piloto militar de la República Federal de Alemania que residió en esas zonas.

La coccidioidomicosis puede exportarse a través de esporas transportadas con algodón y otros productos agrícolas procedentes de USA; episodios de este tipo se han observado en Gran Bretaña, Italia y otros países.^{15,16}

TABLA II

Formas clínicas de la histoplasmosis

(Según Goodwin RA y Des Prez RM, 1978)

Formas agudas

- Infección primaria asintomática
- Infección pulmonar primaria
- Sintomática aguda
- Pulmonar progresiva
- Infección diseminada primaria
- Infección aguda después de una exposición masiva

Formas crónicas

- Infección pulmonar crónica
- Reactivación endógena tardía
- Infección diseminada crónica

Formas inactivas (residuales)

- Cicatricial fibronodular
- Histoplasmosis
- Fibrosis mediastínica
- Calcificaciones pulmonares múltiples

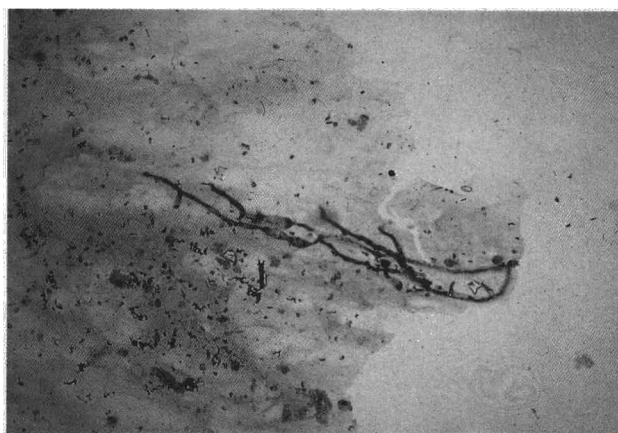


Fig. 2. Pseudohifas observadas en un aspirado bronquial en un paciente de cuidados intensivos con fiebre e infiltrados pulmonares.

La coccidioidomicosis es causada por la inhalación de *Coccidioides immitis* y la patología pulmonar es predominante: la formación de nódulos, cavidades y calcificaciones es habitual. El desarrollo de las esférulas de gran tamaño (50-100 μm) en el parénquima pulmonar estimula una respuesta inmunológica muy potente en enfermos no inmunodeprimidos; este efecto protector y limitante de la proliferación de *C. immitis*, también es el responsable de la formación de granulomas y por tanto de los nódulos pulmonares, de la fibrosis y de las calcificaciones¹⁷.

La tendencia a la diseminación puede ser considerable en algunos grupos como en embarazadas y en enfermos de raza negra. La afectación de piel y mucosas, tejidos blandos, huesos y articulaciones y vías urinarias puede ser severa pero la complicación con mayor tasa de mortalidad es la meningitis.

Como sucede en la histoplasmosis, solamente la demostración del hongo es el método diagnóstico de certeza. En esta micosis, la observación de las esférulas a partir de biopsias por estudio citológico o histológico, es suficiente para establecer un diagnóstico. Los cultivos deben ser manejados con extremo cuidado por la alta infecciosidad de las esporas de *C. immitis*. En algunos laboratorios especializados pueden efectuarse diagnósticos por inmunofluorescencia directa sobre los tejidos infectados utilizando sueros específicos marcados, o bien estudios de exoantígenos.

Si se dispone de un antígeno adecuado, pueden efectuarse pruebas intradérmicas que, de resultar positivas, en nuestro medio tienen un considerable valor orientativo, aunque no necesariamente indican que el proceso sea activo. Las pruebas serológicas (fijación de complemento, inmunoensayo, etc), todavía tienen un valor limitado en esta micosis¹⁷.

El tratamiento de las micosis pulmonares por hongos patógenos primarios se ha basado hasta la fecha en la administración intravenosa de anfotericina B (AMB) que, en espera de mayor experiencia con otros antifúngicos, sigue siendo el tratamiento convencional.

Cabe señalar, sin embargo, que derivados imidazólicos, como el Miconazol i.v. al principio, superado posteriormente por el Ketoconazol oral y posiblemente en un próximo futuro por el Itraconazol^{18,19} u otros azólicos hoy en fase avanzada de estudio, sustituirán a la AMB, o bien será ésta la última modificada (AMB liposómica)²⁰, el tratamiento de elección de éstas MP. Según autores el Ketoconazol, hoy puede considerarse el tratamiento de elección en la paracoccidioidomicosis crónica, pulmonar o diseminada en

enfermos no inmunosuprimidos. La utilización de estos antifúngicos orales simplifica y economiza el tratamiento, que puede hacerse ambulatoriamente sin que se presenten complicaciones importantes, a pesar del largo tiempo (años) que han de administrarse. La histoplasmosis y coccidioidomicosis son solamente dos de las MP primarias que pueden observarse; como micosis de importación en nuestro medio, la paracoccidioidomicosis es posiblemente la que seguiría en orden de importancia y mucho más raramente la blastomicosis. La limitación de espacio nos obliga a no poder considerar en mayor profundidad estas últimas.

Micosis pulmonares «oportunistas»

Una importancia mucho mayor tiene en nuestro medio el progresivo aumento de las micosis pulmonares llamadas «oportunistas».

Recordemos que oportunistas se denomina a las infecciones por microorganismos habitualmente no patógenos que se desarrollan en personas con enfermedades predisponentes, con trastornos en la inmunidad o bien en tratamientos farmacológicos o quirúrgicos que actúan en el mismo sentido.²¹

Candidosis broncopulmonar

La micosis oportunista más difundida en todo el mundo es la candidosis o infecciones por hongos levaduriformes del género *Candida*, y particularmente de *C. albicans*. Las localizaciones broncopulmonares de esta micosis no parecen tener la transcendencia que las cardíacas y la necesidad de recurrir a métodos agresivos para certificar que se trata de una infección y no una colonización más o menos banal, determinan que no sea sencillo conocer la importancia y prevalencia de la candidosis broncopulmonar.

Es conocido que los enfermos con bronquitis crónica tratados con corticoides tienen un mayor número de unidades formadoras de colonias de cándida en su esputo, pero en muchos casos se atribuye la presencia de este hongo a un proceso de aspiración a partir de la orofaringe contaminada.

Candida sp ha ocasionado cuadros bien documentados de bronquitis crónica²², obstrucción pulmonar, neumonía y abscesos pulmonares. Las infecciones por *Candida albicans* en orofaringe y esófago se han incrementado y aumentado su significación en los enfermos con inmunodeficiencias y particularmente en el SIDA, sería necesario determinar si otras localizaciones, y particularmente las pulmonares, juegan algún papel en estos enfermos.

Debido a que *C. albicans* se encuentra como saprofito en el tracto respiratorio superior y orofaringe, su visualización y cultivos a partir de esputos y aspirados bronquiales no es un dato diagnóstico concluyente. Para ello algunos autores han intentado valorar cuantitativamente el número de microorganismos por volumen de muestra y se ha propuesto que cuentas de más de 100.000 colonias por ml de aspirado bronquial obtenido con un fibrobronoscopio óptico, podrían tener significación (fig. 2). Se ha encontrado una correlación entre esta cifra y la presencia de anticuerpos precipitantes en doble difusión contra candidina. Las pruebas serológicas podrían tener un valor predictivo importante a la hora de decidir un tratamiento antifúngico en estos casos²³. A pesar de todo, se sigue insistiendo en que es necesaria una evidencia histológica para confirmar que se trata de una candidosis pulmonar.

Armstrong²⁴ considera que el diagnóstico de una neumonía por *Candida sp* es difícil de establecer. Este autor considera como puntos clave los siguientes: que en el pro-



ceso no se compruebe la participación de ningún otro tipo de microorganismo, y que la muestra se obtenga en condiciones irreprochables, éstas son los lavados bronquioalveolares, la biopsia transbronquial o transtorácica y, con valor definitivo, la biopsia a tórax abierto. Como datos indirectos considera la detección de anticuerpos con grandes limitaciones por los falsos positivos y negativos y la detección de antígenos o metabolitos propios de *Candida*, método que todavía no está bien definido, estandarizado y valorado.

Estas apreciaciones hacen que las posibilidades diagnósticas sean vistas con pesimismo por la mayoría de los médicos.

Cabe preguntarse si en esta MP, no se es demasiado exigente a la hora de aceptar un diagnóstico. Posiblemente la respuesta se encuentre en que la conducta terapéutica a seguir hasta ahora se basa en la administración de fármacos responsables de un gran número de efectos secundarios y tóxicos.

El tratamiento de las candidosis pulmonares hasta ahora se veía limitado a administrar AMB asociada o no a la 5-fluorocitosina (5-FC), con todos los riesgos que comporta utilizar estos fármacos (tabla III)²⁵. La aparición de nuevos antifúngicos muy activos sobre estos hongos, de administración oral y con muy baja toxicidad, como son el fluconazol y el itraconazol, posiblemente determinen qué casos sin un diagnóstico histológico, pero con fuertes sospechas clínicas, radiológicas y micológicas, sean tratados en un futuro próximo.

Criptococosis pulmonar (CP)

La criptococosis pulmonar es una infección sistémica debida a una única especie del género *Cryptococcus*, *C. neoformans*. Esta levadura capsulada se aísla en condiciones naturales, de materias orgánicas presentes en el suelo, principalmente si son ricas en excretas de palomas. También se ha aislado a partir de madera en zonas tropicales por lo que se ha sugerido que éste podría ser el ecosistema propio de *C. neoformans*. También se ha sugerido que el propágulo infectante podría corresponder a las basidiosporas de *Filobasidiella neoformans*, fase de reproducción sexual de este hongo²⁶. La inhalación de los propágulos, cualquiera que sean, determinaría su fagocitosis por los macrófagos alveolares, pero debido a su cápsula polisacárida, posiblemente ello no impediría que se siga multiplicando. Se han hallado criptococos viables en nódulos pleurales, granulomas pulmonares y ganglios linfáticos perihiliares. Los granulomas se forman en pacientes no inmunosuprimidos, mientras en los inmunodeficientes, la multiplicación y extensión de los criptococos sería más rápida y mucho más intensa, formándose

TABLA III
Tratamiento de la neumonía por *Candida*
(Según Armstrong D, 1986)

<i>Anfotericina B</i>
1 mg en 250 mg de suero glucosado al 5 % en 2-4 horas (Prueba de tolerancia).
10 mg en 500 ml de SG 5 % en 4-6 horas
20 mg en 500 ml de SG 5 % en 4-6 horas
40 mg en 500 ml de SG 5 % en 4-6 horas
0.5 a 1.0 mg/kg/día en SG 5 % en 4-6 horas
1.0 a 1.5 mg/kg/día en SG 5 % en 4-6 horas
5-FLUOROCITOSINA
100 mg/kg/día v/o cada 6 horas. Monitorizar los niveles séricos de 5-FC a 25-50 µg/ml. Análisis hematológicos diarios.

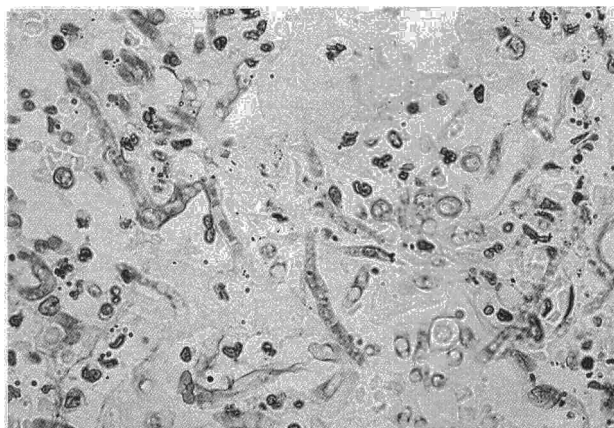


Fig. 3. Corte histológico de pieza de necropsia de un niño fallecido por leucosis aguda. Hifas compatibles con una aspergilosis pulmonar invasiva (HE × 1000).

masas gelatinosas de hongos sin una respuesta inflamatoria de los tejidos vecinos.

C. neoformans puede comportarse en ocasiones como un verdadero patógeno primario, afectando a sujetos sin evidencias de patología asociada, pero su principal importancia está en relación con las infecciones oportunistas en grupos definidos de alta riesgo, de enfermos de Hodking, leucosis linfocítica crónica, linfomas diversos, trasplantados, enfermos tratados con corticoesteroides e inmunosupresores. En los últimos años, la criptococosis se relaciona principalmente con el SIDA. Así, una encuesta efectuada en 1985 por la Sociedad Francesa de Micología Médica, demostró que 19 de los 40 casos registrados en 111 centros de toda Francia durante ese año, eran en enfermos de SIDA²⁷. En 1984, el 5,9 % de los enfermos de SIDA registrados en el CDC (Atlanta, USA) presentaron meningitis por criptococos.

La criptococosis pulmonar puede presentarse de diferentes formas, subaguda o crónica, asintomática o con clínica de mayor o menor gravedad. Por lo general, los síntomas son mínimos e inespecíficos, salvo en inmunodeprimidos en los que puede haber fiebre, tos, hemoptisis, dolor y repercusión general. En muchas ocasiones, la primera manifestación de la criptococosis es la meningitis y el estudio subsecuente demuestra la afectación pulmonar asociada: el 45 % de los enfermos con meningitis tienen localizaciones pulmonares evidenciables²⁸. La radiología de la CP también es inespecífica y simula otra micosis, tuberculosis e infecciones por otros microorganismos, así como neoplasias. En algunas series se han encontrado derrames pleurales en una proporción del 20 %. Se han descrito neumonías segmentarias, masas múltiples circunscritas, infiltrados intersticiales difusos, lesiones únicas circunscritas, cavitaciones, linfadenopatías, etc, por este motivo, la radiología no aporta datos diagnósticos de interés.

El diagnóstico de CP se basa en la observación y el cultivo del hongo causal; ello es posible a partir del esputo o de aspirados y lavados bronquioalveolares. En las formas diseminadas puede recuperarse, preferentemente del LCR, sangre, orina o lesiones cutáneas. La presencia de levaduras con cápsula refringente al observarlas en tinta china o con espacios claros si no se tiñen con coloreantes específicos de la cápsula (mucicarmin), es de gran valor diagnóstico. *C. neoformans* se desarrolla bien en medios bacteriológicos y micológicos comunes (agar-sangre, Ruiz Castañeda, Sabouraud, etc.), siempre que no se utilice cicloheximida como inhibidor. El desarrollo se obtiene en 48-72 horas. La iden-

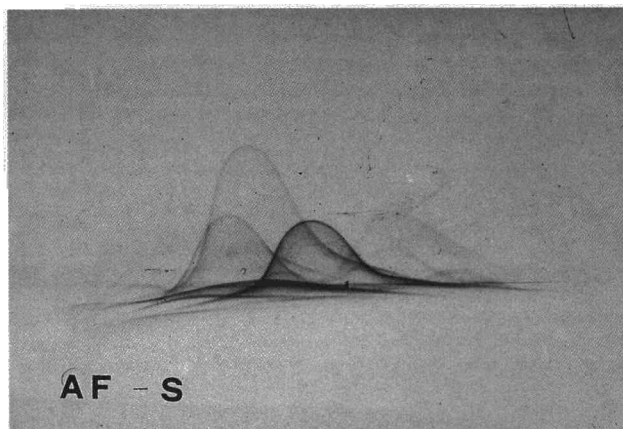


Fig. 4. Inmunolectroforesis bidimensional en un caso de aspergiloma pulmonar.

tificación del antígeno polisacárido por técnica de aglutinación de látex, es muy útil si existe afectación del SNC o diseminación hematogena. Puede ser detectado y cuantificado en LCR, suero orina y otros fluidos.

Actualmente no existen dudas sobre la necesidad de efectuar un tratamiento específico en la CP, por benigna que parezca, ya que igualmente puede producirse una diseminación con meningitis²⁹.

El tratamiento convencional es la administración conjunta de AMB y 5-FC, asociación que ha demostrado efectos sinérgicos³⁰. Como medicación alternativa se puede administrar AMB sola, pero a dosis superiores que sí se asocia a 5-FC. Actualmente existen datos que permiten suponer que antifúngicos como el itraconazol oral y principalmente el fluconazol i.v. y oral constituyen un tratamiento alternativo y posiblemente de elección en el futuro.

Aspergilosis

La aspergilosis pulmonar es una micosis bien conocida en su forma de colonización intracavitaria, el aspergiloma. Más recientemente se ha dado gran importancia a las formas pulmonares invasivas.

Según Fraser et al³¹, la aspergilosis es la micosis que más ha aumentado su frecuencia, estimada en un 158 % por estos autores.

Esta micosis podría corresponder a la más común de las observadas en nuestro medio.

Aspergillus es un moho ubicuo productor de grandes cantidades de esporas, elementos infectantes que al ser inhalados y llegar a cavidades bronquiales o pulmonares preformadas, pueden encontrar las condiciones adecuadas para producir su germinación y desarrollar masas de micelio que ocupen esa cavidad, constituyendo un aspergiloma³². Las cavidades tuberculosas residuales son las más comúnmente colonizadas, aunque también se han encontrado en bronquiectasias, neoplasmas ulcerados, quistes hidatídicos vomitados y cavidades producidas por otros hongos (histoplasmosis, coccidioidomicosis). La historia natural del aspergiloma es variable: puede permanecer estable por años, aumentar de tamaño, perder viabilidad, eliminarse espontáneamente, transformarse en una forma invasiva o producir complicaciones a veces mortales como la hemoptisis masiva.

La radiología orienta mucho el diagnóstico. Pueden observarse imágenes muy sugestivas de aspergiloma intracavitario, pero ello es más difícil en formas iniciales o si existe

una fibrosis pulmonar difusa. La conducta terapéutica puede ser expectante o intervencionista³³. Los preconizadores de una y otra conducta tienen sus razones. Parecería lógico intentar evitar las posibles complicaciones y prevenir una presunta evolución a formas invasivas. En este sentido es aconsejable que, en aquellos enfermos en los que no existan contraindicaciones para la cirugía pulmonar, se proceda a la extirpación de la cavidad y su contenido.

Aspergilosis invasiva

Una de las MP de evolución más dramática y fulminante es la aspergilosis pulmonar invasiva (API), que se presenta, principalmente, en enfermos inmunosuprimidos y con agranulocitosis²¹. La neutropenia y los trastornos funcionales del neutrófilo serían los factores decisivos para el desarrollo de la API desarrollada en un enfermo ingresado en UCI por una insuficiencia respiratoria grave, sin evidencias de alteraciones inmunitarias previas al ingreso³⁴.

La API se presenta como una neumonía bacteriana, que no responde a los antibióticos. La radiografía suele revelar un patrón infiltrativo multifocal con lesiones principales periféricas.

En algunas ocasiones se ha observado la formación de aspergilomas intracavitarios en el curso de la neumonía.

La evolución de estos enfermos suele ser muy mala, con una altísima tasa de mortalidad. En muchos casos, el diagnóstico de API se realiza durante la necropsia del enfermo³⁵.

La aspergilosis necrosante crónica (ANC) o aspergilosis pulmonar semiinvasiva es una entidad descrita en los últimos años en enfermos moderadamente inmunodeprimidos (diabéticos, tratamientos con dosis bajas de corticoides)³⁶. Se trata de un proceso de evolución lenta con el desarrollo de infiltrados pulmonares y de cavitaciones ocupadas por aspergilomas. Los síntomas más comunes son: tos productiva y fiebre.

El diagnóstico de la aspergilosis se basa en el cultivo reiterado de *Aspergillus fumigatus*, y menos frecuentemente de otras especies, a partir de esputos y mejor de secreciones bronquiales obtenidas por broncoaspirado. La observación en fresco de la muestra permite visualizar la presencia de hifas ramificadas y tabicadas, sospechosas de aspergilos.

Las pruebas serológicas son de gran valor diagnóstico en el aspergiloma ya que en su gran mayoría presentan anticuerpos contra antígenos somáticos y exoantígenos de *Aspergillus*. En nuestra experiencia, el 98 % de 44 casos de aspergilomas presentaron anticuerpos precipitantes (Fig. 4) y en un 96 % la hemaglutinación también resultó positiva³⁷. Actualmente el enzimoimmunoensayo permite incrementar la sensibilidad y especificidad de la serología aspergilar.

La ANC también puede mostrar anticuerpos contra aspergilos, pero en la API por lo general, están ausentes o bien ofrecen valores mínimos. Existen pruebas para detectar antígenos circulantes en este tipo de enfermos, bien en los lavados o en secreciones bronquiales; éste puede ser un método adecuado para lograr diagnósticos rápidos y precisos de API. El tratamiento de estas micosis es quirúrgico en el aspergiloma y medicamentoso en las formas invasivas. Aunque la AMB sigue siendo el tratamiento de elección, existen datos que demuestran la eficacia del itraconazol, hasta ahora el único imidazólico activo por vía oral contra *Aspergillus*.

Hipersensibilidad a hongos

La alergia a hongos se puede presentar con manifestaciones cutáneas, como sucede con las «ides» observadas du-



rante las infecciones por dermatofitos y algunas candidosis superficiales, o bien por las erupciones cutáneas e incluso eritema nodoso, que se aprecia en las primoinfecciones pulmonares por *Coccidioides immitis*.

En neumología, las manifestaciones por hipersensibilidad más importantes son el asma bronquial por alergia a esporas de moho y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

La frecuencia del asma bronquial extrínseco por hipersensibilidad a hongos, es todavía poco conocido en nuestro medio, aunque algunas encuestas cifran su prevalencia alrededor del 2 % de los asmáticos alérgicos³⁸.

El diagnóstico de la hipersensibilidad a los hongos aerovagantes no puede establecerse por la historia clínica, debido a que no es específica. Solamente a través de las pruebas cutáneas (*prick* o intradermorreacción) utilizando antígenos bien estandarizados y controles adecuados, o bien la realización de pruebas serológicas que detectan anticuerpos de la clase IgE (RAST, ensayo, quimioluminiscencia, inmunofluorimetría) pueden confirmar el diagnóstico. En algunos casos, principalmente relacionados con el asma ocupacional, puede ser necesario confirmar el diagnóstico mediante pruebas de provocación bronquial. Se ha demostrado que pruebas de provocación conjuntival y nasal también podrían ser métodos útiles de diagnóstico.

Como sucede en la mayoría de los países, en España se ha demostrado que la alergia a *Alternaria* es la más frecuente, seguida de *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Stemphyllium*, *Mucor* y otros.

Las medidas terapéuticas consisten en el tratamiento sintomático del asma, evitar en lo posible la exposición (si existen focos domiciliarios donde se desarrollen los hongos) y la hiposensibilización, que deberá realizarse con las máximas precauciones para evitar efectos secundarios, que pueden ser graves (crisis de asma, anafilaxia).

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se trata de un cuadro clínico-radiológico y analítico particular de alergia a *Aspergillus*, aunque se han descrito algunos casos de hipersensibilidad a otros hongos (*Stemphyllium*, *Torulopsis*)³⁹. Se caracteriza por asma crónica, a menudo corticodependiente, que se acompaña de infiltrados pulmonares recurrentes, de eosinofilia sanguínea, aumento de la IgE y pruebas cutáneas positivas para *Aspergillus*⁴⁰. Este proceso se debería a una respuesta alérgica a la colonización traqueobronquial por *Aspergillus*, que puede encontrarse en los esputos del paciente.

Los criterios empleados para el diagnóstico de la ABPA han sido variables según los autores, posiblemente esto sea lo que determina una prevalencia muy distinta según los países.

La presencia de anticuerpos precipitantes (precipitinas) ha sido considerado como un signo mayor por algunos autores, lo mismo que las bronquiectasias proximales, la eliminación de moldes bronquiales durante la expectoración y la demostración de IgE específica.

En España se han publicado algunos trabajos que recogen varias decenas de casos⁴¹, algunos de ellos discutibles por la ausencia de criterios estandarizados. Su frecuencia se puede estimar como baja en el colectivo de enfermos asmáticos crónicos. El tratamiento se basa principalmente en la administración de corticoides durante las exacerbaciones y según algunos autores, también a dosis bajas (7,5 mg/día de prednisona) durante las intercrisis para prevenir la obstrucción, la fibrosis e inclusive el desarrollo de bronquiectasias. Otros autores utilizan tratamiento sintomático con broncodilatadores y reservan los corticoides para los casos más severos.

En la ABPA no se ha demostrado que fueran útiles los tratamientos antifúngicos generales o locales (aerosolterapia) y la hiposensibilización está formalmente contraindicada ya que podría exacerbar la enfermedad⁴².

BIBLIOGRAFIA

1. Torres-Rodríguez JM, Puig de la Bellacasa J, Martínez Queda J. Micosis pulmonares. *Medicine* 1980; 42:2634-2644.
2. Emmons Ch W, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. *Medical Mycology*. 3.ª ed. Philadelphia. Leo Febiger 1977; 5-10.
3. Del Negro G, Da Silva Lacaz C, Fiorollo AM. *Paracoccidioidomycosis. Blastomycosis sul-americana*. Sao Paulo, Sarvier Edusp 1982; 85-89.
4. Vivanco Gallego G, Marrero B, Hernández B, Padron G. La blastomycosis sudamericana en España. *Feraea Fol Soc Biol Can* 1970; 32-70.
5. Pereiro Miguens M, Pereiro Ferreiros M.ª M. A propósito de un nuevo caso de paracoccidioidomycosis observado en España. *Rev Iber Micol* 1987; 4:149-157.
6. Larsh HW. Histoplasmosis. En: *Salvo Occupational Mycoses*. Philadelphia. Leo Febiger 1983; 29-42.
7. Mayoral F, Penney NS. Disseminated histoplasmosis presenting as transdermal disorder in AIDS victim. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:842-844.
8. Hernández DE, Morgenster J, Weiss E et al. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in Haitian with AIDS. *Int J Dermatol* 1986; 25:117-118.
9. Díaz Lobato S, García Satue JL, Villasante C, Villamor J. Histoplasmosis diseminada en un paciente afecto de SIDA. *Med Clin* 1988; 90:40.
10. Goodwin RA Jr, Des Prez RM. Histoplasmosis. State of the art. *Am Rev Resp Dis* 1978; 117:929-956.
11. George RB, Penn RL. Histoplasmosis. En: *Sarosi GA, Davies SF. Fungal Disease of the lung*. Orlando, Grune Stratton 1986.
12. Chandler FW, Kaplan W, Allejo L. *Colour atlas and textbook of the histopathology of mycotic disease*. London, Wolfe Med Publ 1980; 177.
13. Frey D, Oldfield RJ, Bridges RC. *A colour atlas of pathogenic fungi*. London, Wolfe Med Publ 1979; 94-95.
14. Pappagianis D, Stevens DA. Epidemiology of Coccidioidomycosis. En: *Coccidioidomycosis. A Text*. New York, Plenum Med Book 1980; 63-81.
15. St. Clair Symmers E. Cases of coccidioidomycosis seen in Britain. En: *Ajello L. Coccidioidomycosis*. Tucson, Univ Arizona Press 1967.
16. Montessori PP. La granulomatosis coccidiode in Europe. *Mycopathologia* 1941; 3:131-135.
17. Catanzaro A. Coccidioidomycosis. En: *Sarosi GA, Davies SF. Fungal Disease of the lung*. Orlando, Grune Stratton 1986; 103-123.
18. Negroni R, Negroni de Bonvehí MB, Borgers M et al. Importancia del ketoconazol en la paracoccidioidomycosis. *Rev Iber Micol* 1984; 1:31-39.
19. Negroni R, Palmieri O, Koren F et al. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (suppl I):S 47-S 50.
20. Lopez Berestein G. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. *Ann Int Med* 1986; 105:130-131.
21. Warnock DW, Richardson. *Fungal infection in the compromised patient*. Chichester, J. Wiley & Sons 1982.
22. Winner H, Hurley R. *Candida albicans*. London, Churchill Ed. 1964.
23. Odds FC. *Candida and candidosis*. Leicester University Press 1979; 142-143.
24. Armstrong D. *Candida species*. En: *Sarosi GA, Davies DF. Fungal diseases of the lung*. Orlando, Grune Stratton 1986; 167-173.
25. Torres Rodríguez JM. Tratamiento farmacológico de las micosis profundas. *Revisión. Med Clin*. 1978; 71:140-148.
26. Rippon JW. *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 2nd. Ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1982; 532-558.
27. Société Française de Mycologie Médicale. Enquete sur la cryptococcosis en France en 1985. *Bull Soc Franc Mycol Med* 1986; 15:45-50.



28. Boded CA, Graybill JR. Cryptococcal pulmonary disease. En: Sarosi GA, Davies SF. Fungal diseases of the lung. Orlando, Grune Stratton 1986; 13-152.
29. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis. *Ann Intern Med* 1981; 94:611-616.
30. Benett JE, Dismukes WE, Duma RJ. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *New Eng J Med* 1979; 301:125-131.
31. Fraser DW, Ward JI, Ajello L. Aspergillosis and other systemic mycoses. The growing problem. *JAMA* 1979; 242:1631-1635.
32. Torres Rodríguez JM. Infecciones producidas por hongos del género *Aspergillus*. *Medicine* 1983; 48:3149-3156.
33. Torres-Rodríguez JM. Aspergilosis. En: Foz Sala M, Soler Argilaga E. *Terapéutica en Medicina Interna*. 2.ª Ed. Barcelona, DOYMA 1987; 111-112.
34. Nolla Salas M, Torres-Rodríguez JM, Moreno Carazo A et al. Aspergilosis diseminada en una insuficiencia respiratoria crónica. Diagnóstico y tratamiento. *Med Clin* 1984; 82:451-453.
35. Young RC, Benett J. Invasive aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:710-717.
36. Brinder RE, Faling J, Pugatch RD et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. A discrete entity. *Medicine* 1982; 61:69-124.
37. Torres-Rodríguez JM. Aspergilosis respiratoria humana. Aspectos clínicos y radiológicos. Consideraciones sobre su diagnóstico inmunológico y micológico. Tesis Doctoral Bellaterra. Publ Univ Autónoma de Barcelona 1982.
38. Torres-Rodríguez JM. Alergia a hongos III Ponencia. Congreso de la SEAIC. Madrid 1986 (en prensa).
39. Patterson R, Saniuler BJ, Phair JJ. Broncopulmonary torulopsosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 69:30-33.
40. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer et al. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86:405-409.
41. Torres-Rodríguez JM. Mould allergy in Spain. En: Wilken, Jensen K, Gravesen J. *Atlas of moulds in Europe causing respiratory allergy*. Copenhagen, ASK Publ 1984; 106-107.
42. Wang JL, Patterson R, Roberts M. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:87-92.