

A propósito de las micosis pulmonares

Dr. CARLOS GASSIOT NUÑO,¹ Dr. PEDRO PABLO PINO ALFONSO,¹ Dr. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ VÁZQUEZ,² Dra. MARÍA M. RAMOS GÓMEZ,³ Dr. ISIDORO PÁEZ PRATS² Y Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ²

RESUMEN

Se plantea que las micosis pulmonares son infecciones reemergentes en nuestros días, por el creciente número de individuos inmunodeprimidos (transplantados, hemopatías malignas, tratamientos oncológicos intensos, tratamientos esteroides, SIDA, etc.). Parece ser que la neutropenia severa es el factor principal para adquirir este tipo de infecciones. Cada día se encuentran nuevos microorganismos de este género implicados en una sepsis pulmonar o sistémica, de los ya conocidos patógenos oportunistas; *Trichosporon*, *Pseudallescheria*, *Penicillium*, y hasta *Malassezia furfur* integran la larga lista de micosis profunda. Las formas de presentación clínica de las neumomicosis en estos enfermos se caracterizan por una evolución aguda o subaguda que da al traste con la vida, aun con un diagnóstico precoz. Se dispone de las mismas armas diagnósticas y terapéuticas de hace 20 años, no obstante, se hacen esfuerzos en ese sentido con discretos pasos de avance, como el uso de marcadores serológicos más específicos (LPA, ácido nucleico y PCR), la TAC de alta resolución, el rescate de técnicas diagnósticas invasivas, nuevas tiazoles y fórmulas lipídicas de anfotericín B, que en combinación con la cirugía pretende disminuir la elevada mortalidad que presentan en el momento actual estas infecciones. Nos motivamos a hacer una revisión del tema con los reportes de literatura más reciente, que le ofrecemos en este artículo.

Descriptor DeCS: NEUMOPATÍAS FUNGICAS/terapia; NEUMOPATIAS FUNGICAS/prevenición & control.

La creciente reemergencia actual de las enfermedades infecciosas a expensas, entre otras cosas, del también creciente número de individuos que tienen afectada su competencia inmunológica, significa un enorme reto para aquellos profesionales que se dedican a combatir las, tratarlas y erradicarlas.¹

En estas condiciones en que falla la capacidad defensiva del organismo para enfrentar el proceso infeccioso, se producen las llamadas sepsis oportunistas y alcanzan un lugar cada vez más importante, por la frecuencia, el difícil diagnóstico y la alta mortalidad, las *micosis sistémicas o micosis profundas*.^{1,2}

En la década de los 70 se revolucionaron el diagnóstico y el tratamiento para las infecciones bacterianas; en los años 80 fue notable el impulso y desarrollo en la lucha contra los virus, sin embargo, en este último decenio del siglo, los esfuerzos se concentraron en el enfrentamiento a las infecciones causadas por hongos. Los resultados en este sentido han sido preocupantes y desventajosos, la evolución de los enfermos infectados por estos microorganismos es muchas veces incierta y desesperanzadora.^{1,2}

Los pulmones son los órganos que principalmente, y casi siempre, están afectados en las micosis profundas; constituyen además el punto de partida para la diseminación a otros órganos en la mayoría de los casos, de ahí que con frecuencia también se aborde el tema con el nombre de micosis pulmonares.^{2,3}

¹ Especialista de II Grado en Neumología.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Especialista de I Grado en Medicina del Trabajo.

Habitualmente hemos considerado que estas micosis pulmonares o sistémicas son enfermedades de curso más bien crónico e insidioso, pueden autolimitarse en individuos inmunocompetentes (histoplasmosis) o estar limitadas geográficamente (blastomicosis, coccidioidomicosis). Hace 50 años, hongos como *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*, *Rizophus*, *Cryptococcus* y *Penicilium* eran considerados con más frecuencia contaminantes; hoy en día se reportan cada vez más estos microorganismos como causantes de sepsis grave y muerte en pacientes inmunodeprimidos.¹⁻³

Clásicamente se han determinado 2 categorías en la génesis de las infecciones por hongos: una relacionada con la virulencia inherente al germen, por lo que se denominan patógenos verdaderos y otra relacionada con el estado constitucional del hospedero, que son los llamados hongos oportunistas. Si bien esto es cierto, cualquiera de ellos puede infectar de manera oportunista a individuos deprimidos inmunológicamente.^{3,4}

HONGOS CAUSANTES DE MICOSIS PROFUNDA

Patógenos: *Histoplasma capsulatum*

Verdaderos: *Coccidioides immitis*

Blastomyces dermatitides

Paracoccidioides brasiliensis

Oportunistas: *Aspergillus: fumigatus, flavus, niger, terreus, nidulans.*

Candida: albicans, tropicalis, prapsilosus,

glabrata, lusitaniae, krusei

Cryptococcus neoformans

Fusarium: solani, oxysporum,

moniliforme

Zygomycetes

Pseudallescheria boydii

Scedosporium inflatum

Bipolaris spicifera

Penicilium marneffeii

Malassezia furfur

Se ha podido establecer que en los estados relacionados con neutropenia y uso de esteroides, es donde más inciden las infecciones oportunistas por hongos. Por otra parte, existe cierta afinidad acorde

al estado de inmunodepresión, así por ejemplo, en trasplantados de hígado, corazón y pulmón es frecuente la aspergillosis; en trasplantados renales, la histoplasmosis y la zygomycosis; en enfermos con SIDA es más frecuente la cryptococosis, la histoplasmosis y la paracoccidiomicosis. Para los neutropénicos, la candidiasis y la aspergillosis.^{2,3,5}

Factores locales inherentes al propio pulmón cuando se rompen las barreras fisiológicas defensivas, favorecen las infecciones micóticas, como por ejemplo, las cavidades residuales por tuberculosis (TB) los quistes, la ventilación mecánica prolongada, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, etcétera.^{1,5}

ESTADOS RELACIONADOS CON MICOSIS PULMONARES

- Neutropenia severa.
- Tratamiento antineoplásico (citostáticos, radioterapia).
- Tratamiento esteroideo.
- Trasplantes de corazón, pulmón, hígado, riñón.
- Trasplantes de médula ósea.
- SIDA.
- Tratamiento antibiótico prolongado.
- Factores locales: cavidades, quistes, bulas, fístula, bronquiectasias, enfermedades fibroquísticas, EPOC, ventilados.

DIAGNÓSTICO DE MICOSIS PULMONAR

El diagnóstico de una infección micótica del pulmón se basa en 4 pilares fundamentales:

1. Cuadro clínico-radiológico.
2. Examen microscópico directo y cultivo de especímenes.
3. Exámenes histopatológicos.
4. Test serológicos.

CUADRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

En la mayoría de los casos, el diagnóstico precoz va a ser algo difícil si tenemos en cuenta que la expresión clínica en este terreno no va a diferir de los

síntomas y signos que nos expresan de igual modo las infecciones bacterianas, mucho más frecuentes. Los mismos pueden ser variados: tos, expectoración purulenta, dolor torácico, disnea, hemoptisis, fiebre y otros signos de toxiinfección hasta el *shock* y la insuficiencia respiratoria.^{2,3}

Es muy importante la agudeza y la experiencia clínica, así como el contexto epidemiológico: exposición, zona geográfica endémica, factores individuales (inmunodeprimido), asociación o participación de otros órganos y sistemas, por ejemplo, cryptococosis (SNC), candidiasis (lesiones mucocutáneas), aspergillosis (sinusitis), blastomicosis (lesiones dermatológicas), mucormicosis (lesiones cráneo-faciales), etc.^{2,4} La fiebre elevada por tiempo mayor de 72 - 96 horas en neutropénicos severos o con hemopatías malignas, con tratamiento antimicrobiano potente y amplio, debe hacer sospechar una sepsis por hongos.^{3,6,7}

La imagenología tampoco va a tener una definición específica para las micosis, salvo excepciones. Las radiografías de tórax nos van a mostrar variados cuadros como lesiones inflamatorias de forma neumónica o bronconeumónica, infiltrados miliares, nódulos, cavitación, calcificación, reacción pleural, adenopatías hiliares; la clásica imagen del aspergiloma (*fungus ball*, micetoma) no siempre está presente en la radiología de una aspergillosis pulmonar, micosis que no por frecuente es la única; así como tampoco la histoplasmosis va a presentarse en todos los casos con las típicas calcificaciones, ni es la única causa de calcificación en el pulmón. De ahí que en ausencia de signos patognomónicos, siga siendo de gran valor la correlación clínico-radiológica y la agudeza médica frente a cada paciente. Hoy en día, nuevas técnicas como la tomografía axial computarizada de alta resolución y la resonancia magnética pueden descubrir y sugerir lesiones incipientes y profundas sugestivas de micosis en el pulmón y el SNC.^{5,8-10}

EXAMEN MICROSCÓPICO DIRECTO Y CULTIVO MICROBIOLÓGICO

Constituyen las investigaciones más importantes en el diagnóstico de las infecciones por hongos; cual-

quier líquido o secreción corporal puede ser sometido a estas investigaciones. Cobran gran valor diagnóstico aquellas muestras que se consideran estériles, como por ejemplo el líquido cefalorraquídeo (Cryptococo), sangre periférica (Histoplasma, Candida). Las llamadas muestras contaminadas como el esputo, pus, orina y otras secreciones mucosas, deben valorarse con mucho más cautela a la hora de diagnosticar saprófitos habituales y contaminantes frecuentes como Candida y Aspergillus; cada día se afianza más la confiabilidad del lavado bronquioloalveolar para diagnosticar las micosis pulmonares; las aspiraciones transtraqueales y otros procedimientos invasivos han ido en desuso por las frecuentes complicaciones que acarrear y su baja positividad.^{2,11,12}

Es importante tener en cuenta la forma de recogida de las muestras, su manipulación y conservación, así por ejemplo, el examen y cultivo de esputo no tiene valor si no se realiza previo aseo bucal y en las 2 primeras horas de recogida la muestra.²

La presencia microscópica de hifas, esporas o fragmentos de micelios va a hacer el diagnóstico al examen directo por un microbiólogo experto, pero es el cultivo el que confirma definitivamente por sus características el tipo específico de hongo, ya que pueden existir formas celulares muy similares o comunes que pueden hacer indistinguible una micosis de otra (Ej.: Aspergillus, Fusarium y Pseudallescheria).¹⁻³

El inconveniente mayor radica en que para la confirmación por cultivo de una micosis debemos esperar un tiempo que oscila entre 3 y 6 semanas, lo que lo convierte en poco útil para el diagnóstico precoz, sobre todo en las formas agudas y graves de pacientes con depresión del sistema inmunológico.^{1,2}

EXÁMENES HISTOPATOLÓGICOS

La facilidad con que se reconozcan elementos micóticos en el tejido, va a depender de su abundancia. Existen formas histológicas de las micosis que al igual que en el examen directo son indistinguibles como Aspergillus y Pseudallescheria, Cryptococcus

con histoplasma y con *Blastomyces*, etc.^{3,4} Técnicas de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica permiten hacer la identificación adecuada del hongo en estos estudios. Otro problema que se confronta es el de la asequebilidad de la muestra, pues las biopsias de órganos profundos en pacientes graves son procedimientos muy invasivos, en general. Mucho más lamentable será el hecho de que se realice el diagnóstico histopatológico mediante el estudio necrópsico. Nos hemos encontrado en la literatura informes de que las biopsias transbronquiales o percutáneas de consolidaciones pulmonares de este tipo tienen poca utilidad; otros más recientes preconizan estos procedimientos con ayuda de la TAC.^{2,12-14}

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Transcurrió mucho tiempo para que las micosis, a diferencia de otras infecciones, pudieran ser respaldadas en su diagnóstico por marcadores serológicos confiables. La detección de anticuerpos contra hongos puede ser útil en la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, los cuales están bien reconocidos en la actualidad. Para otras micosis es de gran valor la detección de antígenos (*Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*).^{1,4} La precocidad de la indicación o las deterioradas condiciones inmunológicas de estos enfermos son factores que con frecuencia limitan la utilidad de estos estudios, ya que los títulos, tanto de antígenos como de anticuerpos, están disminuidos al momento del necesario diagnóstico.^{1,4}

Las técnicas más usadas en la actualidad son la determinación de PRECIPITINAS (anticuerpos), LPA (antígenos circulantes), fijación de complemento e inmunodifusión. Otra técnica avanzada reciente es la determinación de ácidos nucleicos. Muchas de estas técnicas por su alto costo no están asequebles a todos los laboratorios de microbiología; lo más importante será conocer con cuáles de ellas contamos en el nuestro para aplicarlas y además aportar al microbiólogo la mayor cantidad de información acerca del enfermo, de manera que le permita decidir la prueba serológica disponible más útil para el diagnóstico.

PRUEBAS SEROLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE MICOSIS PROFUNDA^{1,4}

Micosis	Tipos de prueba
Aspergillosis	Precipitinas, LPA (galactomannan), ácido nucleico
Candidiasis	Precipitinas, LPA (mannan)
Cryptococcosis	LPA (capsular) muy específico, PCR
Blastomycosis	Inmunodifusión, fijación de complemento
Coccidioidomicosis	Precipitinas, LPA, inmunodifusión, fijación de complemento
Histoplasmosis	Inmunodifusión, fijación de complemento, LPA

En sangre y LCR, los títulos seriados evalúan respuesta al tratamiento.

Más recientemente, y con la emergencia de nuevos micetos patógenos al hombre, se ha desarrollado su diagnóstico molecular, así por ejemplo se reporta un marcador serina-proteinasa para la *pseudolescheria*, test de antigenemia para *Penicilium marneffeii*, antígeno-citinasas de *C. immitis* y otro antígeno de *Paracoccidioides brasiliensis*.^{1,2} Como quiera, estos métodos o pruebas de diagnóstico serológicos, continúan siendo inferiores a la microscopia y el cultivo.^{2,3}

PRUEBAS CUTÁNEAS

Actualmente sólo se aplica en 3 micosis profundas y tienen deficiencias y contraindicaciones.^{2,3}

- Aspergillosis: Sólo es usado para el diagnóstico de la forma broncopulmonar alérgica.
- Coccidioidomicosis: Tiene valor la versión a las 4 sem.
- Histoplasmosis: No es útil para demostrar actividad y falsea la serología.

TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS PULMONARES

Como hemos expresado anteriormente, en el estado del conocimiento actual, contrasta la gran va-

riedad de medicamentos antibacterianos y antivirales con las escasas drogas antifúngicas de que disponemos.¹⁵⁻¹⁷

Básicamente existen 4 aspectos a considerar en el tratamiento de las micosis pulmonares; los medicamentos antimicóticos, la profilaxis, el tratamiento quirúrgico y el tratamiento del déficit inmunológico u otro factor sistémico favorecedor de la infección.^{2,3}

DROGAS ANTIMICÓTICAS

a) **Anfotericín B (AB):** Este polieno es el medicamento de excelencia en el tratamiento de todas las micosis profundas o sistémicas y por supuesto pulmonares, exceptuando la pseudallescheriosis y la trichosporonosis.^{2,3} Es conocida la nefrotoxicidad de esta droga, por lo cual han surgido nuevas formas de presentación de la misma, a partir de su introducción en liposomas (AmBisome), o en otros complejos lipídicos (Albecet) o en dispersión coloidal (ABCD, amphocil); estas formulaciones han permitido elevar las dosis del medicamento, así como atenuar en gran medida las reacciones adversas del anfotericín, como son: fiebre, cefalea, escalofríos, náuseas, vómitos, reacción anafiláctica y el daño renal, fundamentalmente.

Las dosis de anfotericín B (AB) convencional es de 0,5 - 1,5 mg/kg/d, se usa un cálculo promedio de 1 mg/kg/d habitualmente, lo que nos lleva a promediar una dosis total de 1 - 2 g en 6 - 10 sem.^{2,3,18-20}

En la práctica diaria administramos sólo hasta 50 mg/día, disueltos en 500 mL de solución dextrosada al 5 %. A esta dosis se llega a partir de una prueba inicial con 1 mg de AB en 50 mL de solución de dextrosa al 5 % a pasar endovenoso en 2 h, con monitoreo de signos vitales cada 30 min, ya que se puede producir (por idiosincracia) una reacción de tipo anafiláctica, con signos de *shock*. De no existir este efecto adverso, se comienzan a administrar dosis progresivas cada 10, 12, 24 h, en dependencia de la velocidad con que pretendamos llegar a las dosis de 50 mg diarios y la tolerancia del paciente. Las soluciones con AB no deben administrarse nunca en menos de 4 - 6 h, y a las 2 sem de trata-

miento puede pasarse a regímenes de administración más amplios (cada 48 - 72 h). Las novedosas y costosas fórmulas lipídicas se preservan para cuando ha fallado la dosis convencional, o para cuando existe daño renal.

Así por ejemplo, el AmBisome se calcula a dosis de 1 - 5 mg/kg/d y la solución se administra en 30 min - 1 h, con escasas reacciones adversas.^{2,3,20} Se reportan algunas especies de *Candida* resistentes a AB. El AB puede ser instilado en las cavidades pulmonar y pleural. Su uso en aerosoles no reporta buenos resultados.^{2,18,20}

b) **Flucitosina:** es una pirimidina sintética que se utiliza en el tratamiento de micosis por *Candida* y *Cryptococos*, fundamentalmente asociada al anfotericín B. Se utiliza preferiblemente por vía oral a una dosis de 100 mg/kg/d, cuando se asocia con AB y hasta 150 mg/kg/d, si se emplea sola. Por su condición de ser un medicamento antineoplásico primariamente, la principal toxicidad es hematológica y gastrointestinal. Cuando se combina con AB puede incrementar el daño renal.^{2,3}

c) **Triazoles**

– **Itraconazol.** Tiene un amplio espectro y poca toxicidad; penetra el SNC, requiere de un pH bajo para su absorción. La dosis es de 100 mg/d administrados por vía oral. Puede alterar la función hepática y producir náuseas y vómitos.^{2,21-27}

– **Fluconazol.** Presenta similares características que el itraconazol, pero está indicado preferentemente en la micosis por *Candida* y *Cryptococcus* de inmunodeprimidos. Dosis promedio de 200 - 400 mg/d. No pasar de 1 600 mg/d. El tratamiento es por 8 - 6 sem. Se administra casi siempre por vía oral, aunque puede ser parenteral.^{2,21-27}

– **Voriconazol.** Este nuevo medicamento ha sido ensayado en el tratamiento de la aspergilosis con buenas expectativas. Dosis 4 - 10 mg/kg/d x 3 meses. Administración oral y parenteral.^{27,28}

En la tabla presentamos las combinaciones más frecuentes sugeridas para las diferentes micosis pulmonares.

TABLA. Uso de antifúngicos en micosis pulmonares

Agente causal	Propuesta/terapéutica (mg/kg/d.)	
<i>Aspergillus</i>	Anfotericín B	1 - 1,5
	Itraconazol	8 - 10
<i>Candida</i>	Anfotericín B	1 - 1,5
	y/o flucitocina	100
	o fluconazol	5 - 10
<i>Zygomycetos</i>	Anfotericín B	1 - 1,5
	Itraconazol	8 - 10
<i>Pseudallescheria boydii</i>	Miconazol	20 - 40
	Itraconazol	8 - 10
<i>Fusarium</i>	Anfotericín B	1 - 1,5
	y fluocitocina	50 - 100
<i>Bipolaris spicifera</i>	Itraconazol	8 - 10
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Itraconazol	4 - 10
	Anfotericín	B0,5 - 1
<i>Coccidioides immitis</i>	Itraconazol	4 - 10
	Fluconazol	5 - 10
	Anfotericín	B 0,5 - 1
<i>Blastomyces dermatitides</i>	Itraconazol	4 - 10
	Anfotericín	B 0,5 - 1
<i>Penicillium marnefei</i>	Itraconazol	4 - 10
	Anfotericín B	0,5 - 1
<i>Trischoporon</i>	Anfotericín B	1 - 1,5
	Fluocitocina	50 - 100
	y fluconazol	8 - 10

PROFILAXIS EN LAS MICOSIS PULMONARES

El mayor reto de la terapéutica para las infecciones micóticas de los pulmones está en los pacientes inmunocomprometidos, ya que esta condición acelera y magnifica la severidad de la enfermedad, de ahí que aparecen toda una serie de propuestas cuyo objetivo es evitar que se produzca la colonización y diseminación del microorganismo, en este caso, el hongo, en el hospedero. Hablamos así de profilaxis, cuando se utilizan filtros especiales (HEPA) para el aire de unidades y locales cerrados donde se encuentren individuos con riesgo de contraer aspergilosis. En el caso de neutropénicos y pacientes con SIDA, hay experiencia de profilaxis para la micosis sistémica con el uso del fluconazol (50 mg/d) o itraconazol (400 mg/d) por vía oral. Medidas locales en la candidiasis mucocutánea en estos paciente (ketoconazol, nistatina) complementan también la profilaxis.^{2,29,30} Otras medidas caen en la generalidad para cualquier proceso infeccioso.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA MICOSIS PULMONAR

Mientras continuamos albergando la esperanza de que pronto dispondremos de nuevas drogas

antimicóticas, la cirugía cada día nos ofrece nuevas alternativas en el tratamiento quirúrgico para las micosis profundas. De la clásica resección del *fungus ball*, hoy nos encontramos con la posibilidad de resecar pequeñas áreas del pulmón con ayuda de la imagenología (TAC), e impedir la extensión de la forma invasiva y sus complicaciones, así como el desarrollo de una enfermedad diseminada.³⁰ Los resultados de sobrevida y curación son mejores en las series donde además del antifúngico, se ha empleado la cirugía como parte de la terapéutica en inmunosuprimidos neutropénicos. Esta modalidad de tratamiento se preconiza para la aspergilosis, zygomycosis, pseudallescheriosis, e infección por bipolaris.^{28,31,32}

La cirugía se emplea también en regiones extrapulmonares (afectación nasal, sinusitis, pericardio, grandes vasos, estructuras óseas y partes blandas involucradas con estas infecciones).^{33,34}

CONTROL DE FACTORES SISTÉMICOS

Nos referimos a este aspecto considerando importante exponer que en la batalla contra estas infecciones, es de capital importancia la restitución o recuperación del déficit inmunológico, y en ese sentido, en la actualidad disponemos de recursos terapéuticos que complementan las acciones en esta contienda; tal es el caso del uso de citoquinas recombinantes humanas en neutropénicos, como son: el factor estimulante de colonia de granulocito; de granulocito-macrófago y de macrófago, el interferón gamma; otros recursos son: la transfusión de granulocitos, reconstitución de *Stem Cell*, etc.³⁵ Factores como el adecuado control de la glicemia y el medio interno, el balance nutricional y la supresión de esteroideoterapia también intervienen en la recuperación inmunológica.^{3,35}

SUMMARY

At present, it is set forth that pulmonary mycoses are reemergent infections, at the expense of increasing number of individuals having immunodepression (e.g. those undergoing to transplantation, malignant hemopathies, aggressive oncologic treatment, steroide-therapy, AIDS, etc).

It seems that severe neutropenia is a main factor to acquisition of this type of infection. Every day, we found the presence of new microorganisms involved in pulmonary or systemic sepsis, as well as the well known opportunistic pathogens; *Trichosporon*, *Pseudallescheria*, *Penicillium*, and *Malassezia furfur* included in the long list of deep mycosis. Clinical behaviour of pneumomycosis in these individuals is characterized by a acute or subacute course that to put an end to life, even though with an early diagnosis. Nowadays, we have the same means, from the point of view diagnostic and therapeutic, that those of 20 years ago, however, we make efforts in this sense with discrete steps of progress, e.g. use of more specific serological markers (latex agglutination (LA), nucleic acid, and polymerase chain reaction (PC_R); high resolution computerized axial tomography (CAT), recovery of invasive diagnostic techniques, new thiazoles, and lipid formulas of amphotericin B, in combination with surgery, trying to decrease high mortality of these infections. Our main goal was to review more recent literature reports, which are offered in this paper.

Subject headings: LUNG DISEASES; FUNGAL/therapy; LUNG DISEASES FUNGAL/prevention & control.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kappe, R. Fungal pulmonary infections. *Curr Opin Infect* 1997;10:123-7.
- Richardson MD. Fungal infections diagnosis and management. Ed. Balck Sci Pub; Edi. Offices, 1993. pp. 2-43.
- Walsh TJ. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Clin North Am* 1996;90(2):365-400.
- Litzky LA. The pathology in fungal disease in the lung. *Semin Roentg* 1996;31(1):4-13.
- Thompson BH. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographic* 1995;15(6):1273-84.
- Crawford SW. Aspergillosis in the ICU: the glass half empty? *Intensive Care Med* 1996;22:1291-3.
- Piliero PJ. Pulmonary zygomycosis after allogeneic bone marrow transplantation. *South Med J* 1995;88(11):1149-52.
- Logan PM. CT manifestations of pulmonary aspergillosis. *Crit Rev Diag Imag* 1996;31(1):1-37.
- Daoust P. Images in clinical medicine: histoplasmosis. *Mayo Clin Proc* 1996;71(13):317-0.
- Logan PM. High resolution tomography and pathologic findings in pulmonary aspergillosis: a pictorial essay. *Thor Radiol* 1996;47(6):444.
- Eiff M von. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62(6):341-7.
- Lemos LB. Bronchioalveolar lavage for diagnosis of fungal disease. *Acta Cytol* 1995;39(6):1101-11.
- Kini V. Invasive mycosis of a pulmonary cyst in a non-immunocompromised host. *J Trop Med* 1995;98(6):404-6.
- Gori S. Pulmonary sporotrichosis with hyphae in human immunodeficiency-virus-infected patient: a case report. *Acta Cytol* 1997;41(2):519-21.
- Andress E. Curative antifungal treatment of invasive aspergillosis. *Rev Pneumol Clin* 1995;51(4):128-31.
- Janssen JJWM. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care Med* 1996;22:1315-22.
- Ortiz J. Alternativas terapéuticas para los aspergilomas pulmonares en pacientes no quirúrgicos. *Arch Broncon* 1995;31(2):83-5.
- Kroger W. Experience with liposomal amphotericin B in 60 patients undergoin high-dose therapy and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1995;91(3):684-90.
- Sato A. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis treated with itraconazole and inhaled amphotericin B. *Nippon Kyobu Shikken Gakkai Zasschi* 1995; 33(10):1141-5.
- Escobar JA. Pulmonary mucormycosis: a case report and review of the literature. *Arch Bronconeum* 1996;32(1):47-9.
- Barbera J. Aspergilosis diseminada en pacientes con SIDA. *Med Clin* 1994;103(3):101-4.
- Argüelles Y. Aspergilomas múltiples en pacientes con sarcoidosis. *Arch Bronconeum* 1995;31(4):190-2.
- Kozycza B. Fluconazole in the treatment of pulmonary zygomycosis. *Mycosis* 1995;38(7):277-80.
- Mannees GP. Liposomal Amphotericin B in three lung transplant recipients. *J Herth Transp* 1995;14(4):781-4.
- Speed B. Clinical and host differences between infections with the two varieties of cryptococcus neoformans. *Clin Infect Dis* 1995;21(1):28-36.
- Meyohas MC. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):21-33.
- Amassari A. Fluconazole for primary prophylaxis of AIDS associated cryptococcosis: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1995;27(3):275-7.
- Caillot D. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic CT scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):39-147.
- Behre GF. Aerosol amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic cancer patients. *Ann Haematol* 1995;71(6):287-91.
- Diot P. Deposition of amphotericin B aerosoles in pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 1995;8(8):1263-8.
- Yamamoto M. A case of primary cryptococcosis of the lung. *Kyobu Geka* 1995;48(10):883-6.
- Chen J CH. Surgical treatment for pulmonary aspergiloma: a 28 years experience. *Thorax* 1997;62(9):810-3.

33. Bernard A. Emergency lung resection for invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Chir* 1995;49(9):849-53.
34. Torres-Melero J. Tratamiento quirúrgico del aspergiloma pulmonar. *Arch Broncon* 1995;31(2):68-72.
35. Huffnagle GB. The role of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in the recruitment of monocytes and

CD4+ T cells during a pulmonary cryptococcosis. *J Immunol* 1995;155(10):4790.

Recibido: 4 de agosto de 1998. Aprobado: 1ro. de septiembre de 1998.

Dr. *Carlos Gassiot Nuño*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro 701, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.