

# INFECCIONES PULMONARES POR HONGOS Y BACTERIAS ATÍPICAS

María del Carmen Marrón Fernández, Andrea Mariscal de Alba, Javier Sayas Catalán

## RESUMEN

Las infecciones pulmonares asociadas a hongos tienen una distribución mundial ubicua con una transmisión por conidios que se desplazan por el aire desde su reservorio telúrico. Se comportan como una enfermedad oportunista no infecto-contagiosa. La incidencia de las infecciones pulmonares fúngicas invasivas graves está creciendo de forma exponencial asociándose a una elevada morbimortalidad. La situación inmunitaria del paciente es el factor que condiciona su presentación clínica, evolución, respuesta al tratamiento, complicaciones y pronóstico. El diagnóstico se basa en criterios micológicos derivados de la observación en tejidos del germen o en su cultivo, o en pruebas indirectas como la detección de antígenos o componentes de la pared celular fúngica y las técnicas de amplificación genética. Las imágenes radiológicas pueden imitar el espectro de cualquier infección bacteriana. Los criterios micológicos que confirman la infección a veces con complejos de obtener y se debe tener en cuenta que la rápida instauración del tratamiento farmacológico antifúngico conlleva una menor mortalidad y una evolución favorable. El tratamiento quirúrgico se basa en la selección adecuada de los pacientes (valorando su situación inmunológica, su función pulmonar, la sintomatología predominante, la temporalidad de las lesiones) y de la técnica quirúrgica (evaluando la complejidad de las mismas por el grado de afectación del parénquima y tejidos adyacentes).

## MICOSIS ASOCIADAS A PATOLOGÍAS PULMONARES

### Generalidades

En la naturaleza existen más de 100.000 especies de hongos, pero solo 300 están aso-

ciados a enfermedad pulmonar. Los hongos que producen micosis sistémicas son organismos saprófitos del suelo y eucariotas, que carecen de clorofila y que poseen ergosterol en su membrana citoplasmática (diana de los antifúngicos). Además, por fuera de la membrana citoplasmática poseen una pared rígida compuesta por peptidomananos, glucano y quitina. Los hongos son capaces de producir esporas (conidias) como sistema de reproducción. Las conidias tienen un diámetro de 5 micras y eso les permite ser inhaladas y atravesar las vías respiratorias, evitando la barrera natural de células epiteliales respiratorias pueden alcanzar los alveolos, donde de forma fisiológica son fagocitadas por macrófagos (fagocitan la conidia) y neutrófilos (fagocitan hifas, que tienen capacidad de invadir tejidos).

Se clasifican por su *morfología* en:

- Hongos unicelulares o *levaduras* (se reproducen por división de formas redondas): cándida, cryptococo y pneumocistis.
- Hongos pluricelulares o *mohos* (crecen formando filamentos o hifas):
  - Hifas septadas (sin pigmento): *aspergillus*, *fusarium* o *scedosporium*.
  - Hifas aseptadas: zigomicetos: *mucor*, *absidia*, *rhizopus*, *mortierella* y *basidiobolus*.

Se clasifican por su *capacidad de presentar pigmento* en las hifas, en hongos pigmentados o *dermatíaceos*: *curvularia*, *alternaria* y *bipolaris*.

Se clasifican *según varíen su forma* de crecimiento en la naturaleza en función de la temperatura, como *hongos dimórficos*: *histoplasma capsulatum*, *blastomyces dermatitidis*, *paracoccidioides brasiliensis*, *sporothrix schenckii*, *coccidioides immitis*.

Los hongos pueden imitar todo el espectro de las lesiones bacterianas pulmonares, desde la infección piógena aguda a la granulomatosa crónica y pueden no revelar su presencia hasta su identificación en estudios histológicos. Su aspecto morfológico es suficiente para la identificación provisional de la especie, pero el diagnóstico definitivo se obtiene del cultivo.

La colonización o una infección asintomática es frecuente, infecciones graves son raras pero su frecuencia está aumentando entre pacientes inmunodeprimidos.

Los pacientes con tratamientos oncológicos, con terapias antibióticas de amplio espectro, con inmunosupresión por trasplante o con tratamiento corticoideo prolongado, tienen mayor índice de infecciones oportunistas por *aspergillus*, *cándida* o *mucor*. Los pacientes con enfermedades pulmonares que merman la capacidad de aclaramiento mucociliar o con lesiones estructurales, tienen mayor probabilidad de presentar una colonización por hongos, que no siempre se asocia a infecciones graves. La enfermedad granulomatosa múltiple está asociada a infecciones repetidas bacterianas y fúngicas.

Este tipo de infecciones, provocadas en su mayor parte por hongos como el *aspergillus* y la *cándida*, afectan especialmente a aquellos pacientes inmunodeprimidos debido a tratamientos con quimioterapia intensiva por padecer leucemia mieloide aguda y a pacientes receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

En los últimos años se ha ampliado el espectro de pacientes susceptibles de infección fúngica a otras poblaciones que hasta hace poco no eran consideradas de riesgo. Entre ellos se encuentran los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), los ingresados en la UVI y los receptores de fármacos anti-TNF.

Los factores de riesgo clásicos en las infecciones fúngicas invasivas son la neutropenia prolongada y la inmunodeficiencia celular. Actualmente también se ha podido comprobar que la sobrecarga de hierro puede ser un nuevo factor de riesgo.

Pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico, en el continente europeo, son aquellos que presentan lesiones pulmonares fúngicas asociadas a *aspergillus* y *mucor*. En cambio en América predominan las relacionadas con los hongos dimórficos.

## Aspergilosis

El *aspergillus* es un hongo de distribución ubicua que habita en la superficie de la tierra y es infeccioso a través de pequeños conidióforos que son fácilmente inhalados. Dentro del género *aspergillus* se engloban 200 especies, siendo las especies patógenas más relevantes para los humanos: *aspergillus fumigatus*, *aspergillus flavus* y *aspergillus niger*.

En pacientes con *función inmunitaria normal*, sin enfermedad pulmonar crónica o estructural, es rara la posibilidad de un cuadro infeccioso pulmonar, entre ellos la especie *aspergillus fumigatus* es la más predominante. Pero el hongo *aspergillus* se está constituyendo en una especie mortal, con una frecuencia cada vez mayor, entre *pacientes inmunocomprometidos*<sup>(1)</sup>.

Fundamentalmente se reconocen de tres formas principales de aspergilosis:

- Aspergilosis invasiva.
- Formas crónicas y saprofiticas de la aspergilosis. Aspergiloma y aspergilosis pulmonar crónica.
- Aspergilosis alérgica.

La imbricación de los cuadros histopatológicos en las formas pulmonares de aspergilosis<sup>(1,8)</sup> ayuda a entender la terminología asociada a cada cuadro clínico (Fig. 1).

## Aspergilosis invasiva

### *Aspergilosis pulmonar invasiva*

El pulmón es el órgano más frecuente de afectación de una aspergilosis invasiva. La invasión vascular de las hifas permite la diseminación a distancia y la asociación de aspergilosis cerebral hace que la infección sea mortal.

La mortalidad asociada a aspergilosis en Estados Unidos se ha incrementado en los últimos 20 años<sup>(1,2)</sup>. La gravedad está directamente relacionada con el grado de inmunocompetencia

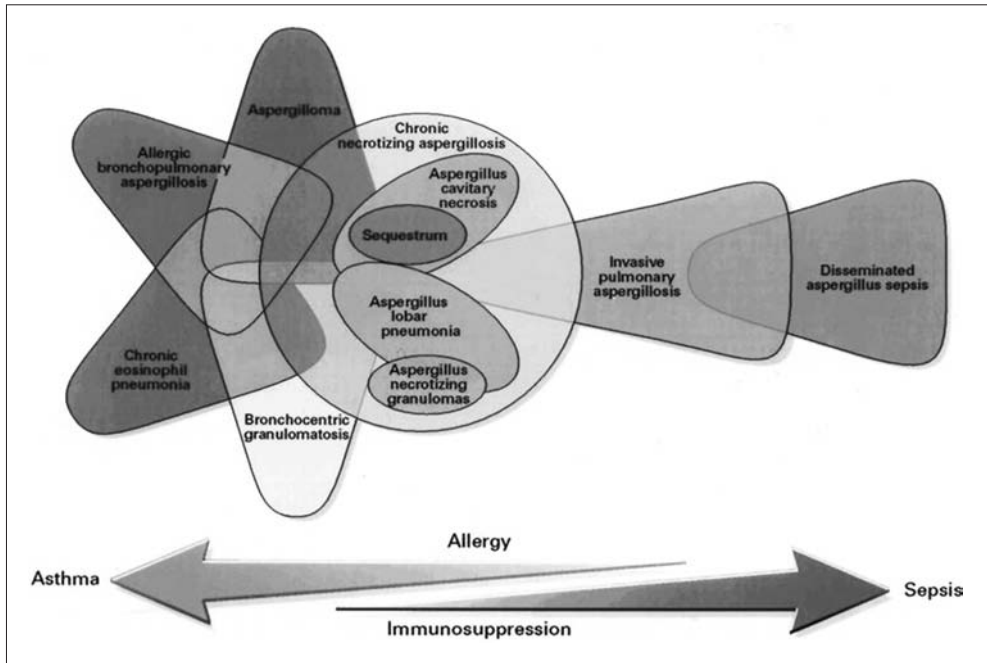


FIGURA 1. Diagrama del espectro de patología pulmonar causada por aspergillus. Tomada de: Kradin RL, Mark EJ. *The pathology of pulmonary disorders due to Aspergillus spp.* Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 606-14.

del enfermo. La aspergilosis invasiva es una enfermedad que afecta pacientes inmunocomprometidos y es la principal causa de mortalidad infecciosa entre los pacientes con leucemia aguda y trasplantados de médula ósea<sup>(9)</sup>.

En las guías clínicas de tratamiento de aspergilosis invasiva<sup>(2)</sup> se han establecido tres patrones de certeza diagnóstica: probada, probable y posible. La aspergilosis probada debe conseguir el cultivo y la visión directa histológica de aspergillus de un tejido estéril en condiciones normales.

La definición de aspergilosis probable requiere factores predisponentes en el paciente, cuadro clínico compatible y pruebas microbiológicas positivas.

La aspergilosis invasiva posible se asume entre pacientes con neutropenia de 10 a 14 días, fiebre persistente, imagen radiológica por TAC compatible, y que no responde a tratamiento antibiótico empírico. No se dispone de criterios micológicos.

El inicio precoz de la terapia antifúngica está asociado a mayor respuesta y más rápida mejoría, consiguiendo mayor probabilidad de sobrevivir a la infección dado que su cuadro clínico es rápidamente progresivo. El diagnóstico diferencial debe incluir infección por zigomicetos y pseudomona aeruginosa.

Los marcadores sanguíneos son el galactomanano (sensibilidad del 71 y especificidad del 89%)<sup>(5)</sup> y el beta-D-glucano (que se eleva en varias infecciones fúngicas). Los niveles sanguíneos de galactomanano o beta-D-glucano deben ser evaluados en el contexto de las probabilidades diagnósticas y los cambios pre y postratamiento confirman las sospechas diagnósticas.

El diagnóstico se basa en la obtención de cultivos positivos en líquido pleural o la visión en tejido pulmonar de hifas septadas no pigmentadas, que miden 2-4 micras y se ramifican en ángulo agudo (son tejidos en los que no debe aparecer aspergillus). Para obtener

estas muestras en ocasiones se realizan punciones con aguja fina guiadas por TAC del contenido y paredes de la lesión. Las técnicas invasivas de biopsia pulmonar incluyen la videotoroscopia y la biopsia abierta. El cultivo es el diagnóstico definitivo pero dado su lento crecimiento se está investigando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa.

El diagnóstico microbiológico inferido se obtiene de cultivos del hongo en secreciones de vías aéreas (en pacientes con leucemia o trasplante de médula ósea tienen un valor predictivo positivo del 80-90 %<sup>(4)</sup>) o en lavados broncoalveolares de las zonas pulmonares patológicas.

Los hallazgos radiológicos pueden variar entre infiltrados pulmonares (únicos o múltiples) o imágenes nodulares, con predilección por lóbulos inferiores. La afectación pleural no es rara y se pueden ver engrosamientos asociados a las lesiones parenquimatosas. Es típico en la imagen inicial el signo del halo, en el que se observa una lesión pulmonar nodular rodeada de un halo de hemorragia alveolar<sup>(5)</sup>. En su evolución puede transformarse en una imagen compatible con el signo del menisco aéreo o nódulo que se cavita en su parte central de forma progresiva<sup>(6)</sup>.

Las presentaciones clinicopatológicas típicas dependen del tipo de pacientes afectados y de los factores predisponentes adicionales<sup>(5)</sup>. Así *pacientes con neutropenia prolongada*, postquimioterapia o en el seno de una enfermedad hematológica, presentarán invasión vascular con trombosis vascular e infartos tisulares. Pacientes *inmunosuprimidos con trasplante de médula ósea* tienden a sufrir una neumonía fúngica con invasión vascular. Pacientes con *trasplante de órgano sólido (pulmón)* tendrán desde una neumonía aguda, a una aspergilosis necrotizante crónica, a una traqueobronquitis que provoque una dehiscencia bronquial. Pacientes con *SIDA* acudirán con un cuadro abigarrado de neumonía necrotizante. Los enfermos afectados de *enfermedad granulomatosa crónica* referirán síntomas agudos o crónicos de una neumonía piogranulomato-

sa. Los enfermos con *patología estructural pulmonar*, que suelen tener una situación predisponente, como diabetes mellitus o malnutrición, o con tratamientos corticoideos sistémicos presentarán una aspergilosis pulmonar crónica necrotizante.

La terapia recomendada es el Voriconazol<sup>(1)</sup> y la terapia alternativa es la Amphotericina B. La dosis intravenosa de Voriconazol en adultos es de 6 mg/kg peso cada 12 horas en dos dosis, para luego pasar a 4 mg/kg peso cada 12 horas. La dosis vía oral oscila entre 200 mg a 300 mg o 4 mg/kg peso cada 12 horas. El tratamiento incluye control de enzimas hepáticas y bilirrubinemia. La absorción por vía oral es excelente pero en pacientes muy graves se prefiere la vía intravenosa. La duración del tratamiento debe durar entre 6 y 12 semanas, manteniéndose durante todo el periodo de neutropenia o hasta la resolución de la lesión. En pacientes con antecedentes de aspergilosis invasiva que vuelven a estar neutropénicos, deben ser de nuevo tratados con Voriconazol.

En los pacientes con aspergilosis invasiva y en tratamiento con corticoides, se deben retirar o disminuir estos y se pueden añadir factores estimulantes de leucocitos, valorando el uso de interferón gamma.

Si se objetiva empeoramiento (crecimiento de las lesiones) hay que descartar otras causas: zigomicetos, falta de recuperación de la neutropenia, aumento del infiltrado inflamatorio perilesional, resistencia a los imidazoles del aspergillus. En la aspergilosis invasiva se debe asociar limpieza y desbridamiento de las áreas de afectación local asociada, como sinusitis, osteomielitis o úlceras cutáneas.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones pulmonares (Tabla 1), raramente está indicado, pero ante la progresión radiológica de la enfermedad a pesar del tratamiento farmacológico, o el riesgo de hemoptisis masiva, o la apertura a pleura de la cavidad, o la afectación de pared torácica, se puede indicar la cirugía asumiendo el riesgo elevado de complicaciones intra y postoperatorias en un paciente inmunosuprimido, pues el aspergillus produ-

TABLA 1. Indicaciones relativas para la intervención quirúrgica en el tratamiento de la aspergilosis invasiva

Afección	Procedimiento quirúrgico	Comentario
Lesión pulmonar cercana a los grandes vasos o al pericardio	Resección de lesión pulmonar	Puede prevenir la erosión de lesiones pulmonares en los grandes vasos y el espacio pericárdico
Infección pericárdica	Pericardiectomía	La pericardiectomía reduce la contaminación por organismos en torno al corazón y previene el taponamiento
Invasión de la pared torácica desde una lesión pulmonar contigua	Resección de lesión pulmonar	La resección de la lesión puede aliviar el dolor y prevenir una fistula pleurocutánea
Empiema por <i>Aspergillus</i>	Colocación de sonda pleural	Reduce la invasión de organismos en espacio cerrado
Hemoptisis persistente desde una lesión cavitaria única	Resección de la cavidad	Puede prevenir hemoptisis exanguinante; otras medidas para reducir la hemoptisis son la embolización del vaso sanguíneo comprometido y cauterización; pero la recurrencia del sangrado es posible
Infección cutánea y de tejidos blandos	Desbridamiento, resección quirúrgica con márgenes amplios	Criterio quirúrgico utilizado en la extensión del desbridamiento y la resección, si es la indicación que corresponde
Catéteres vasculares y prótesis infectados	Extracción de catéteres y prótesis	La extracción de catéteres y prótesis brinda una erradicación definitiva
Endocarditis	Extracción de vegetaciones y válvula infectada	Las vegetaciones puede ser valvulares o parietales; las lesiones parietales únicas son extraíbles, sobre todo las pedunculadas
Osteomielitis	Desbridamiento del hueso infectado	El desbridamiento del hueso necrótico o infectado reduce la contaminación por organismos y permite una mejor penetración del fármaco; el criterio quirúrgico determina la extensión del desbridamiento
Sinusitis	Resección de tejidos infectados	La extensión del desbridamiento puede variar, según criterio quirúrgico, desde la no intervención hasta la resección amplia
Lesiones cerebrales	Resección de tejidos infectados	La extensión del desbridamiento puede variar desde la no intervención hasta la resección completa, según localización, secuelas neurológicas, accesibilidad y criterio quirúrgico

Tomada de: Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327-60.

NOTA. Las indicaciones dependen de múltiples variables, gravedad de la lesión, criterio quirúrgico y capacidad del paciente de tolerar un procedimiento quirúrgico, así como el papel potencial del tratamiento farmacológico alternativo.

ce una neumonía necrotizante progresiva que puede afectar a grandes vasos y pericardio<sup>(7-13)</sup>. Otra indicación de la cirugía sería la resección de lesiones nodulares con resecciones pulmonares en cuña (antes de iniciar tratamiento inmunosupresor).

La mortalidad postoperatoria es del 7% y el porcentaje de complicaciones mayores del 11%. A diferencia del aspergiloma las complicaciones hemorrágicas derivadas de la liberación de adherencias pleurales son menores<sup>(13)</sup>.

Cuando se valore el tratamiento quirúrgico deberá tenerse en cuenta el tipo de resección pulmonar que se precise (neumonectomía, lobectomía, resecciones atípicas), la presencia de afectación bilateral, la morbimortalidad postoperatoria, que según su gravedad obligaría a suspender más adelante el tratamiento quimioterápico, la comorbilidad y el estado general del paciente, y el estadio tumoral inicial que conllevó a la inmunosupresión.

El tratamiento profiláctico con equinocandinas tiene uso limitado<sup>(14,15)</sup> y debe basarse en un elevado riesgo de contraer una aspergilosis invasiva. Actualmente está en marcha un estudio randomizado para evaluar su efectividad. El riesgo que se deriva de su uso está en relación a que artefactan los resultados del galactomanano y pueden producir graves interacciones medicamentosas.

#### *Aspergilosis traqueobronquial*

Los pacientes con trasplante pulmonar y trasplante cardiopulmonar tienen elevado riesgo de desarrollar una aspergilosis invasiva en la zona de anastomosis bronquial. En pacientes con trasplante de médula ósea, linfoma, leucemia aguda o SIDA también se ha encontrado algún caso de aspergilosis traqueobronquial.

El cuadro clínico puede variar entre una colonización sin infección, una bronquitis, una traqueobronquitis obstructiva, una traqueobronquitis ulcerativa o una traqueobronquitis pseudomembranosa.

El diagnóstico inicial no es radiológico sino broncoscópico, pues la aspergilosis traqueo-

bronquial puede ocasionar en esos pacientes una fistula bronquial con mortalidad elevada. El tratamiento de elección, cuando en la broncoscopia se obtienen placas negruzcas con cultivo positivo, es el Voriconazol<sup>(16)</sup>.

En pacientes trasplantados de pulmón se utiliza amphotericina B nebulizada para profilaxis de aspergilosis traqueobronquial en las líneas de sutura bronquiales, asumiendo que algunos pacientes pueden presentar efectos sistémicos. Se indica cuando en secreciones respiratorias se observan aspergillus.

#### *Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante (antes denominada aspergilosis pulmonar subaguda invasiva)*

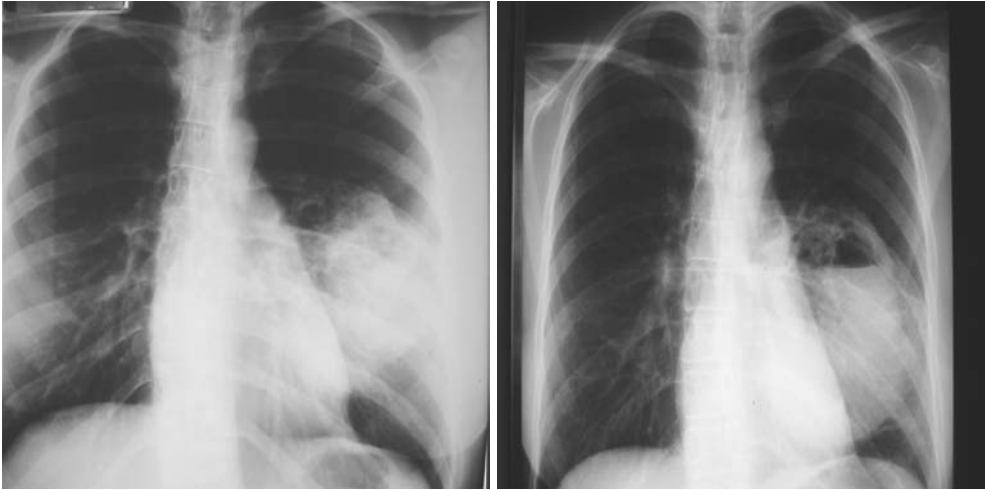
La aspergilosis pulmonar crónica necrotizante (APCN) es una forma típica de aspergilosis pulmonar invasiva que conduce a una necrosis por invasión vascular y lesión subaguda y progresiva del parénquima pulmonar (Figs. 2, 3, 4 y 5). Aparece en pacientes con enfermedad pulmonar grave –no cavitada– previa y un cierto grado de inmunosupresión –uso prolongado de corticoides o antibióticos de amplio espectro<sup>(17,18)</sup>–. La bibliografía antigua incluía en este epígrafe la aspergilosis invasiva y otras formas crónicas de aspergilosis.

La afectación pulmonar previa más frecuente es la EPOC, pero también se observa en casos con fibrosis pulmonar, resecciones pulmonares previas, neumoconiosis, o enfermedad granulomatosa crónica<sup>(19,20)</sup>.

El cuadro general de emaciación predomina sobre la hemoptisis. La imagen radiológica típica tiene áreas fibrosas cicatriciales confluentes con necrosis progresiva junto a dilataciones bronquiales e intensa paquipleuritis.

El tratamiento farmacológico consigue la recuperación pulmonar. El fármaco indicado es el Itraconazol por vía oral<sup>(21,22)</sup>. Las bases del tratamiento son similares a la aspergilosis invasiva. La cirugía se debe reservar para pacientes que toleran la intervención y no hay respuesta a la medicación o que presentan hemoptisis, pues la mortalidad tras cirugía ronda el 40%<sup>(23)</sup>.





**FIGURA 2.** Radiografías de tórax de una paciente con un cuadro de tos seca, fiebre y mal estado general de 36 años. Entre las dos placas transcurren diez años.

### **Formas crónicas y saprofiticas de la aspergilosis. Aspergilosis pulmonar crónica y aspergiloma**

La presencia de lesiones pulmonares cavitadas facilita el sobrecrecimiento fúngico en su interior, pasando a estar ocupadas con un material interno (bola fúngica) compuesto por micelios, células inflamatorias, fibrina, moco y tejido necrótico, es lo que se denomina aspergiloma pulmonar<sup>(24,25)</sup>.

La caverna tuberculosa es la causa más frecuente de daño pulmonar previo. Otras enfermedades destructivas pulmonares que se colonizan por *aspergillus* son neumoconiosis, sarcoidosis, bronquiectasias, quiste broncogénico, absceso pulmonar, bullas enfisematosas, fibrosis pulmonar, neumotórax y carcinoma broncogénico cavitado.

Entre las formas crónicas de aspergilosis se diferencia: el aspergiloma y la aspergilosis pulmonar crónica cavitada (aspergiloma complejo).

La lesión muestra poca invasión vascular en el parénquima con infiltrado crónico en la periferia, por lo que el hongo apenas invade los tejidos subyacentes, a diferencia de la aspergilosis invasiva en donde los alveolos están llenos de infiltrados inflamatorios agudos y hongos<sup>(21,22,26)</sup>.

El hongo que suele crecer en la bola fúngica es el *aspergillus* pero no es el único germen. Hasta en el 11 % de los pacientes con tuberculosis pueden tener imagen radiológica de aspergiloma<sup>(27)</sup>.

La localización de los aspergilomas es la típica de las lesiones cicatriciales tuberculosas, en los lóbulos superiores. El signo radiológico es el de una cavidad ocupada por lesión sólida de densidad agua, rodeada por una cavidad esférica con una zona aérea intermedia, observando un cambio del nivel hidroaéreo con la posición del paciente y con engrosamiento pleural asociado. Este signo radiológico es típico pero no patognomónico y otras entidades a descartar son hematomas intrapulmonares en resolución, neoplasias, abscesos, enfermedad de Wegener y quiste hidatídico.

La imagen radiológica y anticuerpos contra *aspergillus* elevados en sangre, son características típicas de aspergilosis pulmonar crónica. Raramente precisa la biopsia pulmonar para su diagnóstico.

La aspergilosis pulmonar cavitada crónica (APCC) es una enfermedad en la que radiológicamente se ven una o varias cavidades pulmonares, en ocasiones rellenas por aspergiloma, con una clínica respiratoria no especifi-



FIGURA 3. Imágenes de TAC de la radiografía de la derecha.

ca y presencia de síntomas generales, y niveles elevados de anticuerpos contra *Aspergillus*.

La aspergilosis pulmonar crónica necrotizante (APCN) y la aspergilosis pulmonar cavitada crónica (APCC) se diferencian por la duración de síntomas respiratorios y generales durante años y la asociación a defectos genéticos de la inmunidad en la APCC<sup>(28)</sup>.

En pacientes con aspergilomas secundarios a aspergilosis pulmonar invasiva (denominados

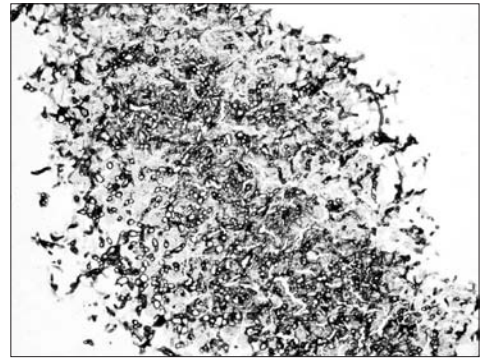


FIGURA 4. Visión directa con tinción con plata (x40) de la biopsia transbronquial del lóbulo inferior izquierdo de la misma paciente, donde se observan *Aspergillus* en parénquima pulmonar.

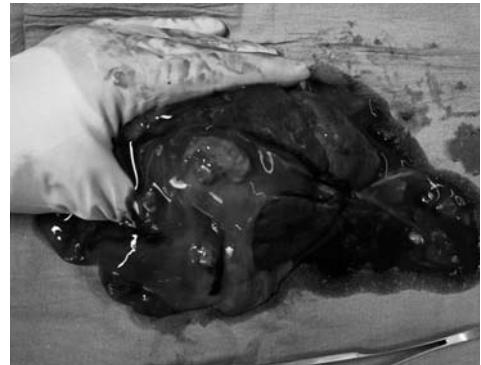


FIGURA 5. A la paciente se pauta preoperatoriamente Voriconazol. Se realiza una lobectomía inferior izquierda con diagnóstico patológico y microbiológico de una aspergilosis crónica necrotizante por *Aspergillus fumigatus*.

también secuestros pulmonares micóticos) se puede observar, una vez recuperada la neutropenia, imágenes radiológicas pulmonares residuales que no son una aspergilosis crónica, pues no existía una cavitación pulmonar previa.

La mayoría de los aspergilomas permanecen asintomáticos, con una supervivencia del 40% a 5 años<sup>(29)</sup>. La supervivencia tras cirugía alcanza el 75% a 15 años<sup>(30)</sup>. La resolución espontánea del aspergiloma ocurre en menos del 10% de los casos<sup>(30,31)</sup>. La mortalidad asociada a aspergilomas complejos deriva más de la situación general del paciente que de la infección fúngica. La cirugía está indicada por cam-



bios radiológicos que objetiven el crecimiento de la lesión, la presencia de síntomas locales o generales, la cercanía a grandes vasos, la afectación asociada de la pared torácica, la capacidad inmunológica del paciente, la coexistencia con sobreinfecciones bacterianas repetidas o por asociarse a lesiones endobronquiales que dificulten su resolución. La resección de la lesión completa sin diseminación intraoperatoria pleural ni bronquial y sin complicaciones postoperatorias conduce a la curación definitiva de la aspergilosis<sup>(10,32)</sup>.

Los síntomas locales que precisan tratamiento quirúrgico son hemoptisis franca, empiema y fistula broncopleurale, neumotórax y absceso pulmonar.

El manejo terapéutico inicial incluirá antibioterapia con antifúngicos de forma semejante a una aspergilosis invasiva (preferentemente por vía oral) y drenaje postural, para evaluar una cirugía programada donde se valorará la reserva pulmonar y la capacidad inmunológica del paciente. El tratamiento antifúngico sistémico está indicado para evitar la aspergilosis invasiva y la diseminación postquirúrgica postural y la siembra en las líneas de sutura<sup>(25,33)</sup>.

El manejo inicial de la hemoptisis incluye la embolización arterial<sup>(34,35)</sup>, que suele ser una solución temporal hasta preparar al paciente para una cirugía programada. La mortalidad asociada a hemoptisis oscila entre 2 y 14%<sup>(36,37)</sup>.

La presencia de hemoptisis masiva puede desencadenar un cuadro catastrófico donde, si no es posible la embolización por técnicas radiológicas o ya se ha procedido a esta técnica, es preciso cirugía urgente<sup>(4)</sup>.

La rotura del aspergiloma a cavidad pleural es rara y se asocia a empiema con fistula broncopleurale que se manejará inicialmente con antibioterapia y drenaje endotorácico. Si el drenaje percutáneo no fuese suficiente, el paciente puede precisar una toracostomía permanente si no es posible la cirugía radical.

La técnica quirúrgica es compleja y las principales circunstancias a considerar tienen que ver con la cantidad de parénquima afecto que rodea a la lesión, que implica a veces resec-

ciones mayores<sup>(38,39)</sup> y con la presencia de afectación pleural con intensas adherencias<sup>(40)</sup>. La neumonectomía extrapleurale, mioplastias y toracoplastias serían las técnicas con mayor morbilidad<sup>(41)</sup>. La complicación postoperatoria más frecuente es el hemotórax que ocurre hasta en el 50% de los pacientes. La mortalidad global asociada a cirugía por aspergillus es del 5,6%, es nula en pacientes con aspergiloma simple (pared fina y rodeada por parénquima pulmonar sano) y se eleva (6,2%) en aspergilomas complejos (cavidades con gran engrosamiento pleural y destrucción pulmonar severa o aspergilosis pulmonar cavitada)<sup>(32,42,43)</sup>.

Un 27% de los pacientes presentan complicaciones postoperatorias<sup>(30)</sup>, que ordenadas por frecuencia son: hemotórax, infección de la herida quirúrgica, empiema, fistula broncopleurale, diseminación pleural micótica, insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico, fuga aérea persistente y falta de reexpansión pulmonar con persistencia de cavidades pleurales residuales.

En pacientes en los que por sus condiciones generales está contraindicada la cirugía se ha propuesto como tratamiento quirúrgico la cavernostomía, colocando un drenaje en el seno de la caverna e instilando tratamiento antifúngico<sup>(44)</sup>.

### ***Aspergilosis alérgica broncopulmonar***

Algunos pacientes inmunocompetentes presentan una respuesta inmunológica patológica ante las hifas que colonizan las vías respiratorias altas y bajas (senos paranasales y árbol traqueobronquial), con un cuadro de asma y sinusitis.

La aspergilosis alérgica broncopulmonar ocurre en 1-2% de los asmáticos y en 1-10% de los pacientes con fibrosis quística.

La presencia de hifas en la luz bronquial producen tapones de moco, atelectasias y a largo plazo bronquiectasias centrales<sup>(45)</sup>. No tiene indicación de tratamiento quirúrgico excepto por la presencia de bronquiectasias complicadas. El tratamiento se basa en antifúngicos y corticoides.

## Mucormicosis

La mucormicosis es una enfermedad poco recuente y grave, producida por un hongo, de la clase zigomicetos, que crece en un paciente con alguna inmunodeficiencia (insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, tumores hematológicos, pacientes con trasplante de órgano sólido). La mortalidad es superior al 50 %. Los zigomicetos muestran una predilección por la invasión de las paredes arteriales superior a la de cualquier otro hongo. El cuadro clínico más frecuente es tos y fiebre, y solo un 26 % tiene hemoptisis.

El hongo crece en medios de cultivo hiperglucémicos y ácidos, lo que explica la mayor susceptibilidad de los pacientes con cetoacidosis diabética.

En el parénquima pulmonar la enfermedad se caracteriza por invasión vascular, trombosis e infartos, con necrosis tisular, cavitación y formación de abscesos pulmonares, pudiendo progresar hacia la pared torácica o el mediastino.

La imagen radiológica es similar a la aspergilosis invasiva por lo que solo el cultivo los puede diferenciar, sabiendo que el mucor responde a amphotericina B pero es resistente a Voriconazol.

La infección por mucor puede afectar a los senos paranasales, pulmones, piel, aparato digestivo y sistema nervioso central. La visualización de lesiones endobronquiales con cultivos positivos, es fundamental<sup>(46)</sup>. La biopsia bronquial o pulmonar muestra hifas no septadas con divisiones cortas y en ángulo de 90 grados, que producen invasión vascular y por ello se asocia a trombosis e infartos hemorrágicos. El tratamiento incluye la amphotericina B junto al desbridamiento quirúrgico de las lesiones<sup>(47)</sup>. En el pulmón la enfermedad puede no desaparecer después de tratamiento con amphotericina B y precisar cirugía<sup>(48)</sup>.

## INFECCIONES PULMONARES POR BACTERIAS ATÍPICAS

### Actinomicosis

La actinomicosis es una enfermedad infecciosa supurativa crónica causada por *Acti-*

*nomycetes israeli* y menos frecuentemente por *Actinomyces bovis*. Es frecuente la presencia de otras especies concomitantes como enterobacterias, fusobacterias o bacterioides<sup>(49)</sup>.

El actinomyces se trata de una bacteria filamentosa procariótica gram positiva. Son gérmenes anaeróbicos o microaerófilicos que se encuentran habitualmente en la orofaringe, principalmente en personas con caries o enfermedad gingival. Forman micelos que se muestran como "gránulos de azufre"<sup>(50)</sup>.

Tiene una distribución mundial y no presenta predilección estacional, racial ni ocupacional, aunque es más frecuente en países en vías de desarrollo. Puede presentarse a cualquier edad aunque es rara en niños, observándose una distribución bimodal con un primer pico entre los 11 y los 20 años y un segundo pico entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. La incidencia es de dos a cuatro veces mayor en hombres que en mujeres. Se ha descrito aumento de la susceptibilidad de presentar este tipo de infecciones en alcohólicos y pacientes con patología respiratoria subyacente como enfisema, bronquitis crónica y bronquiectasias. No se ha demostrado transmisión persona-persona.

La incidencia ha disminuido en las últimas cuatro décadas, esto se ha relacionado con el uso de antibióticos empíricamente ante la sospecha de infección y la mejor higiene bucal de la población.

Las formas principales de la enfermedad son: cervicofacial (55 %), pulmonar (15 %), abdomino-pélvica (20 %) y en varios órganos (10 %). La actinomicosis torácica es, usualmente, el resultado de una infección broncopulmonar secundaria a aspiración de secreciones contaminadas desde la orofaringe, o por extensión directa desde la orofaringe, o hematológica desde otro foco de infección. Característicamente la pleura y la pared torácica se ven involucradas, precedidas por un infiltrado pulmonar o aumento hilar de los ganglios linfáticos.

Pueden formarse trayectos fistulosos que suelen abrirse y cerrarse de manera espontánea.

Los síntomas más frecuentes son inespecíficos: tos con expectoración, hemoptisis y dolor torácico. Puede presentarse como un cuadro de malestar general, pérdida de peso y fiebre alta que se traduce en una enfermedad más diseminada<sup>(51,52)</sup>.

La actinomicosis puede presentar un gran espectro de alteraciones radiológicas pudiendo resultar difícil, incluso diferenciarlo con una neoplasia, siendo el diagnóstico definitivo histológico o microbiológico.

Los hallazgos en la radiografía de tórax son inespecíficos y van desde infiltrados pulmonares (sobre todo en lóbulos inferiores y con afectación intercisternal) hasta masas cavitadas con contacto pleural, pared torácica e incluso la columna vertebral.

La TAC es quizá la prueba de imagen más valiosa para el diagnóstico de la actinomicosis. Los hallazgos son muy variables y las imágenes más características son consolidaciones que afectan a la pleura y la pared torácica adyacente e infiltrados con broncograma aéreo. La ventana ósea delimita si la infección ha llegado hasta la pared ósea observándose erosión costal o posibles signos de osteomielitis. La biopsia guiada por TAC puede ser útil para el diagnóstico.

La fibrobroncoscopia no suele ser diagnóstica a menos que se trate de una lesión claramente endobronquial en la cual se puede realizar una biopsia. El lavado bronquioalveolar si no se realiza en condiciones anaeróbicas suele dar un falso negativo. Las biopsias transbronquiales son en su mayoría negativas.

El tratamiento de elección desde hace 50 años continúa siendo la penicilina a altas dosis. El tratamiento debe individualizarse y generalmente se dan entre 18 y 24 millones de unidades de penicilina G durante 2 a 6 semanas seguida de penicilina V vía oral o amoxicilina durante 6 a 12 meses. La actinomicosis torácica suele requerir un tratamiento más largo que los otros tipos de actinomicosis<sup>(53)</sup>.

En pacientes alérgicos a la penicilina pueden darse tetraciclinas. En pacientes embarazadas la eritromicina es una alternativa de tra-

tamiento. El imipenem y la ceftriaxona se han utilizado para la actinomicosis demostrando ser bastante eficaces. Las fluoroquinolonas, metronidazol y aminoglucósidos no son efectivos.

La respuesta al tratamiento debe monitorizarse con radiografías seriadas y/o TAC. Se espera una evidente mejoría radiológica a las cuatro semanas de tratamiento.

En pacientes sin diagnóstico previo de actinomicosis y con una imagen radiológica compatible con una neoplasia, la cirugía se engloba en una toracotomía diagnóstico-terapéutica y es el resultado de la biopsia intraoperatoria el que establece el diagnóstico.

En los pacientes con diagnóstico confirmado de actinomicosis, la cirugía continúa siendo una alternativa terapéutica, sobre todo en pacientes que no responden a la antibioterapia<sup>(54)</sup>. La cirugía es especialmente útil como tratamiento de las complicaciones como abscesos pulmonares, empiemas, fístulas y para controlar los poco frecuentes cuadros de hemoptisis amenazante. Los pacientes a los que se les realiza toracotomía y resección deben recibir antibioterapia prolongada, pues la cirugía sola no es curativa<sup>(55)</sup>.

La forma pulmonar de actinomicosis tiene peor pronóstico comparada con las otras formas de la enfermedad, este hecho puede estar en relación con la mayor frecuencia de diseminación de la enfermedad en los casos pulmonares o con el diagnóstico más tardío. El pronóstico es bueno en pacientes diagnosticados precozmente con tratamiento prolongado con penicilina.

### **Nocardiosis**

La *Nocardia* sp. es una bacteria aerobia gram positiva parcialmente ácido alcohol resistente, filamentosa y ramificada que se encuentra en la tierra y en la materia orgánica en descomposición. *Nocardia asteroides* es la que más frecuentemente afecta al hombre (85 %) aunque la *Nocardia brasiliensis* y la *Nocardia madurae* pueden causar también enfermedad.

La infección se adquiere generalmente a través del tracto respiratorio por inhalación de material contaminado o por inoculación a través de la piel, el contagio por contacto directo no ha sido demostrado<sup>(56)</sup>.

La afectación de la inmunidad celular predispone a la infección, suele darse en pacientes inmunocomprometidos (trasplantados, enfermedades neoplásicas y SIDA, pacientes en tratamiento crónico con esteroides). Son también más susceptibles los pacientes con patologías que alteran las defensas pulmonares como son la tuberculosis pulmonar, las bronquiectasias o pacientes con EPOC. En los últimos años ha aumentado la incidencia de este tipo de infecciones en pacientes con fibrosis quística en relación con la mayor supervivencia de éstos<sup>(57)</sup>.

El cuadro clínico es muy variable y va desde una infección supurativa benigna autolimitada de la piel o tejido celular subcutáneo hasta enfermedad pulmonar severa o enfermedad sistémica generalizada. La presentación más frecuente es la de un cuadro subagudo o crónico con episodios de agudizaciones y exacerbaciones. Los síntomas más frecuentes son: tos con expectoración purulenta, a veces hemoptoica, cefalea, disnea, astenia y pérdida de peso. Puede manifestarse como traqueítis, bronquitis, mediastinitis e infecciones cervicales. La infección pulmonar puede progresar hasta un empiema o hacia diseminación sistémica con afectación de varios órganos, la más frecuente es la diseminación hacia SNC.

Los pacientes con afectación digestiva presentan insuficiencia hepática y pancreática (diabetes).

La radiología es inespecífica, pueden aparecer infiltrados alveolares, placas subpleurales, consolidaciones multilobares, masas, abscesos e infiltrados retículo nodulillares. El derrame pleural es menos frecuente.

Ni la clínica ni la radiología son específicas por lo que el diagnóstico puede ser muy difícil de establecer<sup>(58)</sup>. Normalmente se basa en el aislamiento de nocardia sp. en lavado bron-

quioloalveolar o en esputo aunque el hallazgo del microorganismo en el esputo no siempre implica que sea patógeno, puede tratarse de una colonización de la vía aérea sin que implique infección<sup>(59)</sup>. Puede requerir la realización de biopsia pulmonar por toracoscopia o incluso toracotomía. Muchos casos son inicialmente diagnosticados de TBC, neoplasia pulmonar o infecciones fúngicas<sup>(60)</sup>.

El tratamiento de elección es el cotrimoxazol. El trimetopin-sulfametoxazol presenta actividad sinérgica frente a nocardia y atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que es el más adecuado en pacientes con enfermedad diseminada. Se han descrito casos de resistencia *de novo* y fallo del tratamiento aun en pacientes con sensibilidad demostrada in vitro, por lo que puede deberse a una inadecuada concentración del antibiótico en los tejidos. En estos casos se suele tratar con minociclina, amikacina, imipenem o cefalosporina de tercera generación. Se utilizan también asociaciones de imipenem-amikacina o cotrimoxazol-amikacina dependiendo de la sensibilidad de la especie. La duración recomendada es de 6 a 12 meses siendo más prolongada en pacientes inmunodeprimidos.

La cirugía puede ser necesaria como método diagnóstico o, menos frecuentemente, como tratamiento. Está indicada la colocación de un drenaje torácico en pacientes con empiema. Pero si no hay una evolución tórpida se puede realizar una videotoracoscopia o una toracotomía para decorticación y limpieza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-60.
2. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, et Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants:

- an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 7-14.
3. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1870-1884.
  4. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 696-709.
  5. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitory pulmonary disease. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21: 305-33.
  6. Yella LK, Krishnan P, Gillego V. The air crescent sign: A clue to the etiology of chronic necrotizing pneumonia. *Chest*. 2005; 127: 395-7.
  7. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7: 54-61.
  8. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 859-68.
  9. Pogrebniak HW, Gallin JI, Malech HL et al. Surgical management of pulmonary infections in chronic granulomatous disease of childhood. *Ann Thorac Surg*. 1993; 55: 844-9.
  10. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet*. 1996; 347: 1640.
  11. Gossot D, Validire P, Vaillancourt R et al. Full thoracoscopic approach for surgical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73: 240-4.
  12. Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64: 1441-7.
  13. Habicht JM, Reichenberger F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Surgical aspects of resection for suspected invasive pulmonary fungal infection in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 321-5.
  14. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 139-47.
  15. Pagano L, Ricci P, Nosari A et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukemia in hematological complete remission: a retrospective study and review of the literature. *Br J Haematol*. 1995; 89: 500-5.
  16. Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 258-66.
  17. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)*. 1982; 61: 109-24.
  18. Kradin RL, Mark EJ. The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 606-14.
  19. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest*. 1997; 112: 541-8.
  20. Tárrega J, Jerez FR, Plaza V, Franquet T, Sánchez F, Gurguí M. The prognostic factors of invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic pneumopathy. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 29-33.
  21. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol*. 2005; 43(Suppl 1): S207-S38.
  22. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7: 25-31.
  23. Endo S, Sohara Y, Murayama F, Yamaguchi T, Hasegawa T, Tezuka K, Yamamoto S. Surgical outcome of pulmonary resection in chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 889-93.
  24. Fraser R, Pare J, Pare P, Frasier R, Genereux G. *Diagnosis of diseases of the chest*. 3d ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998.
  25. Judson MA, Stevens DA. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001; 2: 1375-7.
  26. Sugino K, Hasegawa C, Sano G, Shibuya K, Homma S. Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61: 450-3.
  27. Research committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. Aspergilloma and residual tuberculous cavities -the results of a resurvey. *Tubercle*. 1970; 51: 227-45.
  28. Vaid M, Kaur S, Sambatakou H, Madan T, Denning DW, Sarma PU. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45: 183-6.

29. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergilosis: case series proposed nomenclature change and review. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 265-80.
30. Kim YT, Kang MC, Sung SW et al. Good long-term outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 294-8.
31. Geftter WB. The spectrum of pulmonary aspergilosis. *J Thorac Imaging.* 1992; 7: 56-74.
32. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 898-903.
33. Camuset J, Nunes H, Dombret MC et al. Treatment of chronic pulmonary aspergilosis by Voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest.* 2007; 131: 1435-41.
34. Glimp RA, Bayer AS. Pulmonary aspergilloma: diagnostic and therapeutic consideration. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 303-8.
35. Kato A, Kudo S, Matsumoto K et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000; 23: 351-7.
36. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002; 121: 1988-99.
37. Garrós J, Ruiz E, Vara F. Aspergilomas pulmonares. Análisis de 31 pacientes. *Arch Bronconeumol.* 1994; 30: 424-32.
38. Shiraishi Y, Katsuragi N, Nakajima Y, Hashizume M, Takahashi N, Miyasaka Y. Pneumonectomy for complex aspergilloma: is it still dangerous? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 9-13.
39. Massard G, Lyons G, Wihlm JM, Fernoux P, Dumont P, Kessler R, Roeslin N, Morand G. Early and long-term results after completion pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 196-200.
40. Ramos R, Rodríguez L, Saumench J, Iborra E, Cairols MA, Dorca J. Endovascular management of a left subclavian artery lesion following thoracoplasty for bronchopleural fistula and empyema secondary to aspergillus fumigatus. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 338-40.
41. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 1992; 54: 1159-64.
42. Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Khayat A, Dartevelle P. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119: 906-12.
43. Brik A, Salem AM, Kamal AR, Abdel-Sadek M, Essa M, El Sharawy M, Deebes A, Bary KA. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34: 882-5.
44. Itoh T, Yamada H, Yamaguchi A et al. Percutaneous intracavitary antifungals for a patient with pulmonary aspergilloma: with a special reference to in vivo efficacies and in vitro susceptibility results. *Intern Med.* 1995; 34: 85-8.
45. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis -state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: Suppl 3: S225-S64. [Erratum, *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 158].
46. Holley A, Mayes D, Browning R. A 40-year-old man with neutropenic fever and lobar consolidation. *Chest.* 2008; 133: 816-9.
47. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1301-9.
48. Donado-Uña JR, Díaz-Hellín V, López-Encueta A, Echave-Susaeta JM. Persistent cavitations in pulmonary mucormycosis after apparently successful amphotericin B. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21: 940-2.
49. Maebeza GF, Macfalane J. Pulmonary actinomycosis. *Eur Respir J.* 2003; 21: 545-51.
50. Ibáñez-Nolia J, Carratalá J. Actinomycosis torácica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1993; 8: 435-6.
51. Nagorni-Obradovic L, Pesut D. Uncommon pulmonary infection with recurrent hemoptysis. *Chinese Medical J.* 2007; 120: 2331-3.
52. Davidson H, Hame R. Massive hemoptysis from thoracic actinomycosis successfully treated by embolization. *Chest.* 1992; 101: 1442-3.
53. Choi J, Koh WJ. Optimal duration of IV and oral antibiotics in the treatment of thoracic actinomycosis. *Chest.* 2005; 128: 2211-7.
54. Endo S, Murayama F, Yamaguchi T, Yamamoto S, Otani S, Saito N et al. Surgical considerations for pulmonary actinomycosis. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 185-90.
55. Lu MS, Liu HP. The role of surgery in hemoptysis caused by thoracic actinomycosis: a forgotten disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 694-8.



56. Mari B, Montón C. Pulmonary nocardiosis: Clinical experience in ten cases; *Respiration*. 2001; 68: 382-8.
57. Menendez R, Cordero PJ. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1542-6.
58. Gutiérrez J, Alonso JL. Nocardiosis pulmonar como causa de reagudizaciones en un paciente EPOC. *An Med Interna*. 2006; 23: 537-9.
59. Barrio MI, Martínez MC. Aislamiento de *Nocardia* en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 109-12.
60. Vishal Chopra, GC Ahir. Pulmonary nocardiosis mimicking pulmonary tuberculosis. *Ind J Tub*. 2001; 48: 211-3.