

# MANIFESTACIONES PULMONARES DE INFECCIONES SISTÉMICAS, NO TÍPICAMENTE PULMONARES, ENDÉMICAS E IMPORTADAS

Olga Rajas Naranjo, M<sup>a</sup> de los Ángeles Ruiz Cobos

## RESUMEN

Los viajes por placer o negocios, la emigración y las guerras, entre otros, conllevan una movilidad geográfica que, a menudo, aportan como efecto colateral la aparición de patologías relacionadas bien con el país de origen, bien con el propio desplazamiento. En estos casos, las micosis, las parasitosis, el HIV y la tuberculosis las infecciones más prevalentes. Se calcula que el 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus fronteras, lo que permite el contacto con enfermedades exóticas. A pesar de que la mayoría de las parasitosis tienen distribuciones geográficas restringidas a zonas tropicales (paludismo, amebiosis, esquistosomiasis, filariosis), algunas tienen distribución cosmopolita (helminthiasis intestinales). Otros factores que influyen son la deforestación, el cambio climático o innovaciones en los hábitos culinarios; ello favorece, por ejemplo, la implantación de ciclos de enfermedades en lugares previamente ajenos (leishmaniasis), o el hecho de comer pescado o marisco crudo provoca infecciones producidas por *Anisakis* o *Paragonimus*. El contacto con animales de compañía favorece las infecciones por *Toxocara* o *Echinococcus*. En la actualidad, se considera que un tercio de la población mundial está infectada por algún parásito. Es por ello, que debemos descartar la presencia de enfermedades pulmonares de etiología parasitaria cuando nos encontremos ante pacientes que reúnan alguna de las circunstancias referidas.

## INTRODUCCIÓN

En nuestro medio, hasta hace poco tiempo, las infecciones respiratorias asociadas a parásitos o “enfermedades importadas” eran

infrecuentes y su detección, excepcional. Por “enfermedades importadas” se entienden aquellos procesos adquiridos en lugares donde son más o menos frecuentes, pero que posteriormente se diagnostican y tratan donde su prevalencia es menor o nula<sup>(1-4)</sup>. No obstante, en los últimos años hemos visto cómo esta situación ha cambiado por varios motivos, unos dependientes del comportamiento y actividad humana y otros en función de los cambios ambientales. Los viajes por placer o negocios, la emigración y las guerras, entre otros, conllevan una movilidad geográfica que, a menudo, aportan como efecto colateral la aparición de patologías relacionadas bien con el país de origen, bien con el propio desplazamiento<sup>(5)</sup>. Se calcula que el 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus fronteras, lo que permite el contacto con enfermedades exóticas<sup>(1)</sup>. Las enfermedades respiratorias importadas más frecuentes son las infecciosas<sup>(2-4,6)</sup>, y, en estos casos, son las micosis, parasitosis, el HIV y la tuberculosis las de mayor prevalencia y morbilidad. Otros factores son la deforestación, el cambio climático o innovaciones en los hábitos culinarios; ello favorece por ejemplo, la implantación de ciclos de enfermedades en lugares previamente ajenos, como leishmaniasis, o la infección por *Anisakis* tras ingerir pescado crudo. El contacto con animales de compañía favorece las infecciones por *Toxocara* o *Echinococcus*. Por último, las adaptaciones de parásitos que, siendo de origen animal, han logrado saltar la barrera entre especies, adaptándose al hombre, facilitan este tipo de infecciones<sup>(6,7)</sup>.

Las mejoras diagnósticas<sup>(8,9)</sup>, gracias a la utilización de técnicas de detección de anti-

geno y de biología molecular, han conseguido incrementar el rendimiento diagnóstico al detectar nuevos patógenos o parásitos ya conocidos antes, pero imposibles de confirmar.

La inmunosupresión debida al SIDA, a los trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea, o la ocasionada por el tratamiento con inmunosupresores (corticosteroides o citostáticos), ha permitido que parasitosis benignas o incluso asintomáticas en condiciones de inmunidad normal, pasaran a ser sintomáticas o más graves, ocasionando infecciones oportunistas como ocurre con la leishmaniosis, la toxoplasmosis o la estrongiloidosis, entre otras<sup>(9,10)</sup>.

Es por ello, que debemos descartar la presencia de enfermedades pulmonares de etiología parasitaria cuando nos encontremos ante pacientes que reúnan alguna de las circunstancias referidas<sup>(2,7,9,11)</sup>.

Antes de entrar en materia conviene que queden claras una serie de definiciones. Conceptualmente, el término “parásito” incluye a todos los seres vivos capaces de causar perjuicio a otros. Sin embargo, en Medicina, bajo este nombre se agrupa de forma exclusiva a los protozoos, a los helmintos y a los artrópodos que viven de forma permanente o temporal en el ser humano. El parasitismo puede cursar como una infección asintomática, o bien originar manifestaciones clínicas, y es lo que se conoce como enfermedad parasitaria<sup>(3,6)</sup>.

## MANIFESTACIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

Los helmintos son parásitos multicelulares del reino animal que se dividen en dos grandes grupos: los platelmintos o gusanos planos, que se subdividen en trematodos (*Schistosoma* y *Paragonimus*) y cestodos (*T. equinococcus*), y los nematelmintos o gusanos redondos (*Ascaris*, *Strongyloides*, *Filarias*, *Ancylostoma* y *Toxocara*). Además de las trematodosis pulmonares (*Paragonimus westermani*) y de algunas cestodosis (hidatidosis y equinococosis), donde la larva puede invadir el pulmón, la mayoría de infecciones pulmonares por parásitos son debidas a helmintosis intestinales<sup>(7,9,12,13)</sup>. Las

cestodosis que afectan al pulmón únicamente son las originadas por formas larvarias, nunca las producidas por vermes adultos<sup>(6,9)</sup>. En muchos de ellos hay un paso de las larvas por el pulmón, bien por su ciclo biológico, como *Ascaris*, uncinarias o estrongyloides; o por migraciones erráticas, como *Toxocara* y *Angiostrongylus*<sup>(6,9)</sup>. Coincidiendo el paso por el pulmón pueden darse cuadros pulmonares agudos que suelen ser autolimitados (síndrome de Loeffler) o más prolongados en función de la helmintosis en cuestión. La presencia de eosinofilia transitoria durante esta fase de migración suele ser una constante. En el caso de la filariosis, la eosinofilia es persistente, debiéndose incluir en el diagnóstico diferencial de eosinofilia pulmonar tropical<sup>(6,7,9,11)</sup>. En el aparato respiratorio, los helmintos mencionados dan lugar a manifestaciones clínicas por dos mecanismos: a) lesión mecánica por la presencia del parásito o a la obstrucción de estructuras (vasculares o bronquiales), y b) la respuesta inmunológica al parásito o a elementos del mismo. Los principales patrones clínico-biológicos de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio se resumen en la Tabla 1.

## Equinococosis

La hidatidosis es la helmintosis pulmonar más frecuente<sup>(3)</sup>. La infección por *E. granulosus* tiene una distribución cosmopolita y su prevalencia es muy variable dependiendo de cada país<sup>(5,6,14-16)</sup>. Las zonas hiperendémicas más importantes son la cuenca mediterránea, los países de la antigua Unión Soviética, África oriental, América del Sur, zonas de China, Malasia, Sri Lanka y la India. En España, la hidatidosis ha sido y es una enfermedad endémica, presente en muchas regiones, que hasta hace unos años alcanzaba cifras considerables; no obstante, los casos autóctonos han descendido en favor de los importados<sup>(3,6)</sup>. Hay varias especies de *Echinococcus* cuyas formas larvarias son capaces de producir infección humana: *E. granulosus*, agente etiológico de la hidatidosis o quiste hidatídico, *E. multilocula-*

TABLA 1. Principales patrones clinicobiológicos de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio

Patrón radiológico-Síndromes clínicos		Etiología
Masa/Nódulo		<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Dirofilaria immitis</i>
Infiltrados pulmonares sin afectación extrapulmonar	Síndrome de Löffler	<i>Ascaris spp.</i> <i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>
	Eosinofilia pulmonar tropical	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Brugia timori</i>
Infiltrados pulmonares con afectación extrapulmonar	Síndrome de Katayama	<i>Schistosoma spp.</i>
	Larva <i>migrans</i> visceral	<i>Toxocara spp.</i>
	Síndrome de hiperinfección	<i>Strongyloides spp.</i>
Patrón miliar o hipertensión pulmonar		<i>Schistosoma spp.</i>
Derrame pleural		<i>Paragonimus spp.</i>

*Modificado de 3,6,50.*

ris, agente causal de la equinococosis alveolar y *E. vogeli*, origen de la equinococosis poli-quística americana. La prevalencia de *E. granulosus* es la más elevada, pues se distribuye por los cinco continentes, especialmente en zonas rurales y ganaderas, mientras que *E. multilocularis* queda confinado al hemisferio norte y Europa Central y *E. vogeli* al Centro y Sudamérica<sup>(5,16)</sup>.

*E. granulosus* tiene un ciclo vital indirecto<sup>(6)</sup>. El perro, zorro (coyotes) y cánidos son los hospedadores definitivos al albergar el cestodo adulto en el intestino. La ingesta directa o indirecta de los huevos (hierbas, alimentos, agua contaminada con deposiciones de los hospedadores definitivos) por los hospedadores intermediarios, herbívoros, roedores, además del hombre, permite la liberación del embrión contenido en el huevo (oncosferas), que atraviesa la pared intestinal, llegando a la circulación. Por vía portal llega al hígado (50-75%), donde quedan retenidas la mayoría de oncosferas y si lo atraviesa, por vía suprahepática, se disemina, siendo el pulmón la segunda localización en frecuencia (15-30%), e inclu-

so superar el filtro pulmonar y llegar, a través de la circulación sistémica, a otros órganos<sup>(6)</sup>. En los órganos diana, las oncosferas o larvas que no son destruidas por el sistema inmune dan lugar, paulatinamente, a quistes (hidátides) que aumentan de tamaño de forma progresiva, alcanzando aproximadamente 1 cm de diámetro a los cinco años y provocando, cuando se trata de una infección por *E. granulosus*, la hidatidosis o quiste hidatídico, que se caracteriza por la formación de quistes esféricos, de pared gruesa y uniloculares. Luego se generan protoescolices y vesículas hijas que ocupan el interior del quiste<sup>(6,7)</sup>. En el caso de *E. multilocularis*, la equinococosis multilocular o alveolar se caracteriza por la presencia de numerosos quistes de aspecto de masas sólidas, al no estar delimitados por una pared quística gruesa; estos quistes multivesiculares pueden provocar metástasis y extenderse en diversas localizaciones a partir del hígado, llegando al pulmón, cerebro y bazo. La infección por larva de *E. vogeli* causa la equinococosis poli-quística, de características intermedias entre las formas alveolares y uniloculares; la locali-

zación primaria suele ser la hepática pero, por contigüidad, rápidamente invade la cavidad abdominal y otros órganos implicando al pulmón en el 15% de los casos. La infección se caracteriza por la presencia de una masa de aspecto tumoral constituida por múltiples quistes, por lo que el diagnóstico diferencial incluye un proceso neoplásico maligno<sup>(6,7,9)</sup>.

El período de incubación entre el contagio y las manifestaciones es muy variable, desde meses hasta, más frecuentemente, años<sup>(5)</sup>. La edad más frecuente en el área Mediterránea son los 20-40 años, sin predominio de sexos<sup>(5,16,17)</sup>. En general, la aparición de hidatidosis pulmonar se asocia a edades más tempranas que la forma hepática pura, lo que se ha atribuido a la mayor distensibilidad del parénquima pulmonar<sup>(5,18)</sup>. La asociación con lesiones hepáticas es menos frecuente de lo que parecería lógico desde el punto de vista patogénico (20-40%) y puede estar relacionada con la infección con diferentes cepas de *E. granulosus*<sup>(19)</sup>. Globalmente se considera que un 70-80% corresponde a quistes únicos y un 20-30% a formas múltiples<sup>(18,20)</sup>. El tamaño oscila entre 1-20 cm y la localización principal son los lóbulos inferiores, sobre todo la región inferior, con una distribución similar en ambos pulmones<sup>(18,20)</sup>. Las manifestaciones clínicas dependen de la integridad o rotura del quiste, así como de las complicaciones asociadas a la rotura. Así, en la hidatidosis pulmonar no complicada, lo más frecuente es la ausencia de síntomas; durante la rotura el dato más característico es la presencia de vómito, mientras que las formas complicadas (rotura a pleura) muestran múltiples síntomas y signos<sup>(21)</sup>. Los más frecuentes son: tos (62%), dolor torácico (56%), expectoración (42%) y fiebre (32%)<sup>(5,15,17)</sup>. Cuando el quiste es hialino, sin microfisuras, puede ser asintomático o aparecer además, hemoptisis, bronquitis o irritación pleural. Hasta un 10% de los casos pueden desarrollar un cuadro sistémico de anafilaxia durante la rotura<sup>(6,7,17)</sup>. Si el quiste se rompe, puede diseminarse el contenido y provocar la hidatidosis secundaria<sup>(9)</sup>. Los estudios

de imagen aportan, dependiendo del estado del quiste, una rica semiología<sup>(5,6,7,9,15)</sup>. Permite diferenciar entre un quiste hialino, la cavidad residual de un quiste roto o la retención de las membranas después de la expulsión del contenido quístico. A veces, las viejas retenciones de membranas pueden dar la imagen de un nódulo pulmonar solitario difícil de distinguir del nódulo canceroso. El diagnóstico microbiológico directo sólo puede realizarse a través de material quirúrgico obtenido al extirpar el quiste o a partir de una vómito al observar restos parasitarios. La serología es una alternativa diagnóstica, aunque si el quiste mantiene íntegras las membranas, puede ser negativa o débil como ocurre en los quistes calcificados<sup>(6,7,9)</sup>.

### Ascaridiosis

*Ascaris lumbricoides* es el nematodo intestinal de mayor tamaño capaz de parasitar al hombre. La infección es cosmopolita, con mayor prevalencia en países en vías de desarrollo del área tropical y subtropical<sup>(22)</sup>, con condiciones sanitarias muy deficientes<sup>(5)</sup> y variable dependiendo de la edad (predominio en niños) y las diferentes regiones del país. La infección se adquiere por la ingesta de huevos maduros por vía feco-oral directa, o a través de alimentos o aguas contaminadas por excretas humanas. Las larvas eclosionan en el duodeno, penetran en la pared intestinal y, vía hemática o linfática, pasan al hígado y corazón; entre 9-12 días tras la ingesta, los huevos llegan al pulmón. Rompen el capilar pulmonar que las contiene, pasan a los alveolos, ascienden por los bronquiolos, la tráquea y llegan a la epiglotis donde son deglutidas. De allí, van al esófago y estómago. Después de haber completado sus mudas larvarias durante esta migración, se desarrolla el adulto. La maduración y fecundación de las hembras permitirá la oviposición unos dos meses después de la deglución de los huevos. Si el parasitismo es bajo, la ascaridiosis no suele producir síntomas, pero si es elevado, entre los 4-15 días después de la infección, puede aparecer sin-

tomatología respiratoria, como consecuencia del paso de las larvas a través de los pulmones<sup>(6,7,9)</sup>. Se caracteriza por tos, disnea, hemoptisis e incluso fiebre. En ocasiones, asma y urticaria<sup>(9,12)</sup>. En esta fase, puede aparecer eosinofilia (síndrome de Loeffler). Estos síntomas agudos suelen ser autolimitados y suelen desaparecer en 5-10 días. Las personas sensibilizadas pueden sufrir ataques de asma que pueden mantenerse hasta que no se eliminen los vermes adultos. Cuando el número de adultos es muy alto, es habitual la distensión abdominal, vómitos y puede provocar obstrucción intestinal<sup>(7,9,11)</sup>. Desde el punto de vista radiológico, hay infiltrados migratorios autolimitados en unos 10 días (neumonía eosinófila). El diagnóstico de confirmación se establece tras identificar huevos o parásitos en heces. En la fase de migración pulmonar, pueden hallarse de forma casual larvas en el esputo o aspirado gástrico<sup>(7,9,11,12)</sup>. Si bien no hay tratamiento específico para los síntomas pulmonares producidos en la fase migratoria del parásito, los corticosteroides pueden atenuar los síntomas<sup>(11,12)</sup>.

### Paragonimiasis

Dentro del género *Paragonimus*, la especie más importante capaz de infectar al hombre, es el trematodo oriental *P. westermani*, endémico en Asia, África y zonas de Sudamérica<sup>(7,9,11,12)</sup>. Además del hombre, los hospedadores naturales, que actúan de reservorio, son perros, gatos, cerdos y diversos animales silvestres. La forma adulta vive en el pulmón del hospedador definitivo. Es un parásito que requiere dos hospedadores intermedios para completar su ciclo (caracoles de agua dulce y crustáceos). Los hospedadores definitivos se infectan al ingerir crustáceos crudos o poco cocidos que contengan las formas larvianas infectivas (metacercaria)<sup>(7,11)</sup>. La metacercaria se desenquistada en el duodeno, atraviesa la pared intestinal, llega al peritoneo, atraviesa activamente el diafragma y alcanza la cavidad torácica y el parénquima pulmonar, donde madura y permanece. Este pro-

ceso migratorio dura entre 15-20 días, el parásito madura a las 5-6 semanas y puede vivir hasta 20 años. El adulto maduro es hermafrodita y pone huevos que pueden verse en el esputo o heces por deglución de las secreciones respiratorias, contaminando así el agua. La sintomatología va a depender de la densidad parasitaria y en general, la afectación pulmonar suele ser crónica, aunque en la fase aguda, puede aparecer tos, bronquitis y neumotórax. En la fase crónica se forman quistes rodeados por un infiltrado celular que forman un tejido fibrótico, que engloba tanto al adulto como a los huevos del parásito. La tos se cronifica, y la hemoptisis, los infiltrados pulmonares y la eosinofilia pulmonar son hallazgos frecuentes. Los síntomas pueden progresar hacia bronconeumonías recurrentes, abscesos pulmonares con fibrosis y calcificación. Los síntomas incluyen dolor abdominal y torácico pleurítico. Puede confundirse clínica y radiológicamente con una tuberculosis o una neumonía, aunque respeta los vértices pulmonares<sup>(12)</sup>. Aunque en varias de las helmintosis mencionadas en este capítulo puede aparecer un derrame pleural, esta manifestación es especialmente relevante en la paragonimiasis. Se observa en un 40-70% de pacientes y se asocia a lesiones en el parénquima pulmonar subyacente en forma de lesiones quísticas o nódulos. La eosinofilia periférica es un dato constante, sobre todo cuando hay afectación pleural<sup>(6)</sup>. El diagnóstico definitivo se realiza por el hallazgo de huevos del parásito en esputo, LBA o heces. Tras varios meses, la mayoría de las infecciones llegan a ser asintomáticas. El diagnóstico diferencial en la paragonimiasis crónica incluye la tuberculosis y los tumores. Se pueden eliminar huevos hasta 20 años después si no se trata<sup>(6,7,11,12)</sup>.

### Estrongiloidosis

La infección producida por nematodos del género *Strongyloides* es prevalente en extensas áreas de clima tropical de Asia, África y América, disminuyendo a medida que las zonas geográficas se alejan del trópico; las dos

principales especies que parasitan a los seres humanos son *S. Stercolaris* y *S. Fuellerborni*<sup>(7,11,12)</sup>. En España, es común tanto la descripción de estrombiloidosis autóctona (particularmente en la Comunidad Valenciana), como de formas importadas<sup>(6)</sup>. Existe una elevada prevalencia de infección por *S. stercolaris* en la costa mediterránea, ya que puede ocasionar manifestaciones pulmonares tanto durante la infección primaria, como en presencia de inmunodepresión<sup>(5,6)</sup>. La infección tiene lugar por la penetración de la larva infectante (filariforme) a través de la piel, desde donde es transportada, a través de la circulación, hasta los pulmones, penetra en los alveolos y por el árbol bronquial llega a la faringe, es deglutida y llega al intestino delgado, donde se desarrollará a forma adulta. La hembra pone huevos embrionados (larva rhabditiforme) que se eliminan por las heces. En ocasiones, esa larva produce autoinfección endógena y penetra a través de la mucosa intestinal o se desarrolla en los márgenes perianales, en cuyo caso, la penetración transcutánea permite la autoinfección exógena. En ambos casos, por vía hematológica, las sucesivas mudas de las larvas que tendrán lugar durante el proceso migratorio, darán paso finalmente a los adultos de localización intestinal. La autoinfección explica que la estrombiloidosis pueda persistir muchos años (más de 30), aunque no se esté en área endémica<sup>(6,7,9,12)</sup>. Produce una infestación anodina en personas normales, pero en inmunodeprimidos puede ser mortal con severos cuadros asmáticos o neumonías, cavitadas o no, a veces asociadas con infección secundaria por gérmenes gram negativos vehiculados por el parásito desde el tracto gastrointestinal<sup>(12)</sup>.

En ocasiones, la eosinofilia puede ser la única pista para orientar el diagnóstico. La infección intestinal suele ser asintomática, y si hay clínica, aparece dolor intestinal y diarrea. Los síntomas pulmonares son consecuencia de la migración larvaria transpulmonar: accesos de tos seca, irritación faríngea, fiebre, disnea, sibilancias y hemoptisis. Algu-

nos pacientes con estrombiloidosis crónica experimentan episodios recurrentes de fiebre y neumonitis, crisis asmáticas o disnea por enfermedad restrictiva pulmonar. En personas hipersensibilizadas, cuando las larvas circulan por el tejido dérmico y debido a una reacción alérgica, puede aparecer una dermatitis muy urticariante. En la radiografía de tórax suelen apreciarse infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales o focales. El hallazgo de larvas en las heces o, en la estrombiloidosis diseminada, en el esputo (cristales de Charcot-Leyden) o LBA confirma el diagnóstico<sup>(6,7,12)</sup>. Excepcionalmente el diagnóstico puede hacerse por histología a través de una biopsia intestinal<sup>(7)</sup>.

### Esquistosomiasis

La esquistosomiasis humana es una parasitosis endémica de zonas tropicales y subtropicales de África, América y Asia, que se adquiere por contacto con agua dulce contaminada con especies del tremátodo *Schistosoma* (*haematobium*, *mansoni* y *japonicum*)<sup>(2,12)</sup>. En España no existe esquistosomiasis como enfermedad autóctona debido a la ausencia de hospedadores intermediarios, aunque cada vez se describen más casos importados<sup>(6)</sup>. La penetración de la cercaria puede provocar una dermatitis pruriginosa transitoria; a las 3-4 semanas, sobre todo en pacientes no inmunes, se produce una reacción febril con cefalea, artromialgias, hepatoesplenomegalia, diarrea y eosinofilia, con nódulos pulmonares, conocida como síndrome de Katayama<sup>(2,24)</sup>. Las manifestaciones pulmonares son infrecuentes y, si se presentan, generalmente ocurren temprano como parte de dicho síndrome<sup>(2,11,25)</sup>.

La infección afecta con más prevalencia a individuos jóvenes; a medida que avanza la edad, disminuye la carga parasitaria individual y aumenta la resistencia a la infección<sup>(5,6,12,23)</sup>.

En la esquistosomiasis, y más frecuentemente la producida por *S. haematobium*, la enfermedad pulmonar se produce, en la mayo-

ría de las ocasiones, por la presencia de huevos (los adultos son hemáticos) en las arteriolas pulmonares. Allí forman granulomas que originan un cuadro de hipertensión pulmonar y cor pulmonale<sup>(12)</sup>. El patrón miliar y la hipertensión pulmonar son característicos de la esquistosomosis crónica; esta forma de enfermedad es la consecuencia de la embolización de huevos de esquistosoma, que ocasionan una respuesta inflamatoria granulomatosa y una hipertensión pulmonar secundaria con disnea, dolor torácico sordo y, a veces, datos de insuficiencia cardíaca derecha. En la radiografía de tórax, el patrón más característico es el miliar (simulando una tuberculosis) y además, se aprecian los hallazgos propios de una hipertensión pulmonar<sup>(6)</sup>. Cuando se produce fibrosis pulmonar, los síntomas más frecuentes son: disnea de esfuerzo, tos y hemoptisis. En la radiografía de tórax se puede apreciar la dilatación de las arterias pulmonares y el aumento del ventrículo derecho, y suelen existir signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha. El diagnóstico en la fase aguda se realiza observando los huevos en la orina o heces, sin embargo, en la fase crónica, es frecuente no encontrar huevos. En estos casos la serología se mantiene positiva<sup>(7,9,12)</sup>.

El síndrome de Katayama es característico de la esquistosomosis aguda, por lo que aparece de forma más frecuente en viajeros que en inmigrantes. En la anamnesis es habitual constatar el contacto con agua dulce, potencialmente infectada, entre 15 días y 3 meses antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. En su forma completa, los pacientes presentan fiebre, cefalea, mialgias generalizadas, dolor en hipocondrio derecho y manifestaciones respiratorias inespecíficas (tos, disnea), que son más frecuentes en la infección por *S. mansoni* que en la producida por *S. haematobium*. En la exploración física, es frecuente detectar una hepatomegalia dolorosa y ocasionalmente, esplenomegalia. Los principales datos complementarios son la eosinofilia (prácticamente constante)

y la presencia de anomalías en la radiografía simple de tórax, que consisten principalmente en infiltrados micronodulares, condensaciones alveolares y engrosamientos de la pared bronquial. Este cuadro clinicoradiológico corresponde a una reacción de hipersensibilidad al helmineto en una fase del ciclo biológico en la que no ha comenzado la oviposición, por lo que característicamente los estudios parasitológicos directos (detección de parásitos en heces y de huevos en orina) son negativos<sup>(6)</sup>.

### Filariasis

Las filariosis constituyen la forma más frecuente de nematodosis sanguínea. La afectación pulmonar adopta dos patrones diferentes: por un lado, las filariosis linfáticas (producidas por *W. bancrofti* y *Brugia sp.*), transmitidas por diversos dípteros hematófagos, que ocasionan lesiones pulmonares por la liberación de microfilarias que son secuestradas en el lecho vascular pulmonar<sup>(12,26)</sup>, y por otro, la infección por *D. immitis* ocasiona lesión pulmonar por embolización de larvas<sup>(3,27,28)</sup>. Tienen distribución tropical y subtropical y que se caracterizan por ser las hembras vivíparas y parir larvas denominadas microfilarias<sup>(7,9,29)</sup>. La filariasis se puede manifestar en el pulmón en forma de tres síndromes diferentes: a) filariasis crónica, b) microfilariasis (eosinofilia tropical)<sup>(30,31)</sup> y c) dirofilariasis<sup>(12)</sup>.

La eosinofilia pulmonar tropical es un síndrome bien definido, producido por una reacción de hipersensibilidad a antígenos de filarias linfáticas (*Wuchereria spp.* y *Brugia spp.*)<sup>(30,31)</sup>. Se observa sobre todo en varones, con edad media entre 20-30 años, y con diferencias raciales importantes (predomina en hindúes). Habitualmente, el cuadro clínico es el característico de un asma grave con mala respuesta al tratamiento convencional. Se transmite por picadura de mosquitos y los vermes adultos se localizan en ganglios y vasos linfático, desde donde liberan microfilarias a sangre, produciendo cuadros febriles con eosinofilia persistente, tos, disnea y sibi-

lancias, que típicamente se presentan por la noche<sup>(12)</sup>. No aparecen microfilarias en sangre periférica por estar principalmente en los capilares y pequeños vasos de los pulmones. Es el resultado de una hiperreacción a las microfilarias. En la fase aguda, las microfilarias son destruidas produciéndose infiltrados pulmonares transitorios, granulomas y nódulos pulmonares que pueden visualizarse por radiografía<sup>(6,30,31)</sup>. En la fase crónica aparece fibrosis pulmonar. La hipereosinofilia, la serología positiva y la respuesta a la dietilcarbamacina es la forma habitual de realizar el diagnóstico<sup>(6,7)</sup>.

*Dirofilaria immitis* y *D. repens*, filarias de perros y gatos, pueden esporádicamente infectar al hombre. Los pulmones y el corazón son los dos órganos más afectados. Se han descrito nódulos pulmonares (transitorios o persistentes) o la detección de “granulomas”<sup>(26,32)</sup>, como consecuencia de la muerte del nematodo cuando emigra al pulmón, así como infarto pulmonar como efecto secundario de la presencia de la filaria en la arteria pulmonar. Suelen ser pacientes asintomáticos o con síntomas respiratorios inespecíficos<sup>(6)</sup>. El diagnóstico es por resección quirúrgica<sup>(7,12)</sup>.

En España, la dirofilariosis pulmonar se ha descrito como enfermedad autóctona en la provincia de Salamanca, aunque la elevada seroprevalencia en perros de otras zonas de España, como Canarias, hace suponer que esta entidad está infradiagnosticada<sup>(6)</sup>.

### **Toxocariasis (*Larva migrans visceral*)**

La toxocariosis visceral (larva visceral emigrante) se produce por la ingesta de huevos embrionados presentes en suelos contaminados por heces de perros o gatos infectados. Endémica en Norteamérica, México y Australia, se distribuye por todo el mundo, afectando principalmente a niños con geofagia u onicofagia que viven en contacto con perros y gatos, portadores de las formas adultas del parásito (*T. canis* y *T. cati*)<sup>(12)</sup>. Los huevos son ingeridos por el ser humano, liberándose las

larvas en el intestino delgado, distribuyéndose posteriormente por vía venosa, hasta que mueren al cabo de varios años ante la incapacidad de alcanzar la forma adulta y no poder completar el ciclo vital. Al morir forman granulomas en hígado, huesos, ojos, corazón, pulmones y SNC<sup>(5,33)</sup>. La afectación pulmonar puede producir tos, bronquitis, asma, disnea, o incluso neumonía, y en la radiografía de tórax, infiltrados focales o difusos que suelen ser transitorios. En sangre se detecta eosinofilia llamativa y con frecuencia hay hepatoesplenomegalia con hipertransaminasemia e hipergammaglobulinemia<sup>(6)</sup>. Pueden observarse, además, lesiones cutáneas (prurito y urticaria), articulares (artritis), cardíacas (miocarditis), renales (glomerulonefritis) y alteraciones neurológicas (crisis epilépticas). Suele presentar buena evolución espontánea, con curso benigno y autolimitado. El diagnóstico se basa en la serología ya que la observación de la larva es excepcional<sup>(7,9)</sup>. No requiere tratamiento<sup>(12)</sup>. El diagnóstico de casos clínicos en España es anecdótico, sin embargo, la elevada seroprevalencia en los seres humanos en varias zonas de España, debe hacer pensar en la existencia de formas asintomáticas o en un infradiagnóstico de algunas formas clínicas<sup>(6)</sup>.

### **Otros helmintos**

*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, también conocidos como uncinarias, son las helmintosis con mayor prevalencia mundial<sup>(34)</sup>. Sus larvas, cuando pasan por el pulmón, pueden desencadenar un cuadro respiratorio superponible al de la ascariasis, aunque suele ser más benigno por ser de menor tamaño. El diagnóstico se realiza al observar huevos en heces<sup>(7,9,11-13,29)</sup>.

La infección por uncinarias predomina a diferencia de la ascariosis, en la edad adulta. En nuestro país prácticamente sólo se ha descrito como enfermedad importada<sup>(5,6)</sup>.

**Diagnóstico** de helmintosis: depende, inicialmente, de la sospecha clínica basada en los patrones señalados previamente. Tras ella,



**TABLA 2. Diagnóstico de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio**

Género	Especie	D. directo	D. indirecto
<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i>	Visualización parásito en expectoración*	Comercial
<i>Schistosoma</i>		Visualización de huevos: heces/orina	Comercial
<i>Paragonimus</i>		Visualización de huevos: esputo/heces	Difícil acceso
<i>Ascaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>	Visualización de huevos: heces	No
<i>Ancylostoma</i>	<i>A. duodenale</i>	Visualización de huevos: heces	No
<i>Necator</i>	<i>N. americanus</i>	Visualización de huevos: heces	No
<i>Strongyloides</i>		Visualización larvas: heces, esputo, LBA** (técnica de Baermann, Harada-Mori, agar)	Comercial
<i>Wuchereria Brugia</i>	<i>W. bancrofti</i>	Detección microfilarias en sangre (Knott)	Difícil acceso
	<i>B. malayi</i>	<i>In-circuit-test</i> ( <i>Wuchereria</i> )	Difícil acceso
	<i>B. timori</i>		
<i>Dirofilaria</i>	<i>D. immitis</i>	No disponible	Difícil acceso
<i>Toxocara</i>	<i>T. canis/T. cati</i>	No disponible	Difícil acceso

\*Excepcional en la práctica, sólo ocurre en presencia de vómita. \*\*LBA: Lavado broncoalveolar.  
Modificado de 3,6.

**TABLA 3. Tratamiento de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio**

Género	Especie	Tratamiento
<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i>	Cirugía y/o antiparasitarios (Albendazol ± Praciquantel)
<i>Schistosoma</i>		Fiebre de Katayama: Praciquantel + corticoides Formas crónicas: Praciquantel + sintomático
<i>Paragonimus</i>	<i>P. westermani</i>	Praciquantel/Drenaje pleural
<i>Ascaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>	Albendazol
<i>Ancylostoma</i>	<i>A. duodenale</i>	
<i>Necator</i>	<i>N. americanus</i>	
<i>Strongyloides</i>	<i>S. stercoralis</i>	Ivermectina
<i>Wuchereria Brugia</i>	<i>W. bancrofti</i>	Eosinofilia pulmonar tropical:
	<i>B. malayi</i>	dietilcarbamacina/ivermectina + corticoides
	<i>B. timori</i>	
<i>Dirofilaria</i>	<i>D. immitis</i>	No precisa
<i>Toxocara</i>	<i>T. canis/cati</i>	Albendazol

Modificado de 3,6,7,9.

el empleo de otros métodos (Tabla 2), permite el diagnóstico final<sup>(6)</sup>.

El **tratamiento**<sup>(6)</sup> de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio se muestra en la Tabla 3.

### MANIFESTACIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR HONGOS

La mayoría de los hongos habitualmente saprofitos, inofensivos y cosmopolitas, pueden volverse ocasionalmente patógenos cuando se

presentan condiciones favorables en el organismo huésped. Otros hongos, patógenos per se, producen enfermedades en individuos sanos; son hongos de importación, como los dimórficos, procedentes de América, Asia, y África<sup>(12,35)</sup>.

### Histoplasmosis

Descrita por primera vez en 1905 (Panamá), por un médico de la armada de los EE.UU., la histoplasmosis es una micosis adquirida por inhalación, que afecta fundamentalmente a los pulmones. El agente causal, *Histoplasma capsulatum*, es un hongo dimorfo con dos variedades: *H. capsulatum* y *H. duboisii*<sup>(35,36)</sup>.

El hongo tiene una morfología micélica en la naturaleza y adopta la forma de levadura a la temperatura del cuerpo humano. Esta enfermedad aparece en la zona central de EE.UU. (con una prevalencia e incidencia de 50/106 y 500/103, respectivamente), especialmente en los valles de los ríos Ohio y Mississippi (suelos húmedos y ácidos, donde el microorganismo se considera endémico), Méjico y Puerto Rico<sup>(11,36)</sup>. También hay casos autóctonos en Alemania, Turquía e Italia<sup>(2)</sup>. Entre las micosis endémicas, es la causa más común de hospitalización, cuya mortalidad alcanza el 7,5%<sup>(37)</sup>.

El hábitat natural de *Histoplasma spp.* es la tierra con alto contenido en nitrógeno, por lo general derivado de los excrementos de aves y murciélagos, que alteran las características de la tierra y favorecen la esporulación del organismo<sup>(11,35)</sup>. Numerosos trabajos se asocian con un riesgo laboral<sup>(35)</sup>. La mayor exposición a *H. capsulatum* generalmente ocurre con actividades que movilizan gran cantidad de excrementos en áreas cerradas, como gallineros, granjas con excrementos de pollos, excavaciones y construcción en edificios abandonados, lugares donde se acumula la madera, exploradores de cuevas y cortadores de madera, entre otros<sup>(35,36)</sup>.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero cuando es sintomática, la enfermedad pulmonar es la manifestación más frecuente<sup>(11)</sup>. El pulmón proporciona la puerta de entrada para *H. capsulatum* en la mayoría de

los casos. Las conidias o fragmentos de micelios son inhalados, y si evaden las defensas pulmonares no específicas, causan una bronconeumonía. El espectro clínico de la histoplasmosis aguda varía de acuerdo con la intensidad de la exposición, la presencia de una enfermedad pulmonar subyacente, el estado inmunitario general y la inmunidad específica a *H. capsulatum*. No se transmite de persona a persona<sup>(12,35)</sup>. La infección<sup>(36,38,39)</sup> es asintomática y autolimitada en la mayoría de los casos, especialmente cuando la exposición ha sido de escasa importancia. En caso de exposición intensa, al cabo de 2-4 semanas el paciente presenta fiebre, afectación del estado general, tos no productiva y dolor retroesternal<sup>(11)</sup>. En la radiografía de tórax, pueden observarse uno o varios infiltrados de 1-4 cm de diámetro con adenopatías hiliares o mediastínicas ipsilaterales. Ocasionalmente, aparecen múltiples infiltrados o un patrón miliar con insuficiencia respiratoria. Los casos menos graves evolucionan favorablemente y en el curso de 2-4 meses las lesiones desaparecen y/o se calcifican. Eventualmente, las adenopatías calcificadas erosionan con el tiempo la pared bronquial y pueden causar hemoptisis y obstrucción bronquial. Durante la fase aguda de la infección, los ganglios pueden aumentar de volumen, necrosarse y comprimir estructuras del mediastino (mediastinitis granulomatosa). Excepcionalmente la infección se disemina desde el comienzo o por reactivación, varios años después de la infección inicial. Suele tratarse de pacientes con defectos de la inmunidad celular, pero puede ocurrir también sin una causa aparente, especialmente en edades extremas. El cuadro clínico cursa con fiebre, infiltrados pulmonares, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, afección de la mucosa del tubo digestivo, piel, SNC, médula ósea y glándulas suprarrenales. Los pacientes con bronquitis crónica pueden sufrir una forma de infección de presentación clínica y radiológica similar a la tuberculosis<sup>(35,38)</sup>. Se han descrito algunas manifestaciones clínicas de probable naturaleza inmune, como pericarditis en

respuesta a la infección de los ganglios mediastínicos y la aparición de artralgiás, artritis y eritema nudoso, que puede llevar a la confusión con una sarcoidosis. La fibrosis mediastínica es una complicación tardía que suele observarse en pacientes de 20-40 años. Se trata de una respuesta cicatricial excesiva, a una infección pasada (no activa), que causa obstrucción de estructuras mediastínicas con mayor frecuencia que la mediastinitis granulomatosa<sup>(58)</sup>. La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento antifúngico, porque la infección se autolimita. En casos de afectación pulmonar extensa, infección diseminada crónica, con insuficiencia respiratoria o mediastinitis granulomatosa, pueden emplearse antifúngicos<sup>(55)</sup>.

#### *Histoplasmosis primaria aguda*

En áreas endémicas, el 90% de los casos son asintomáticos, pero si la exposición es importante pueden desarrollar una enfermedad potencialmente fatal, con una infección pulmonar difusa aguda<sup>(55,56)</sup>. La mayoría de los pacientes sintomáticos, tras un período de incubación de 3-21 días, experimentan un síndrome que debuta de forma súbita y recuerda a una gripe, una neumonía bacteriana o una tuberculosis, con fiebre, tos, cefaleas, escalofríos, mialgias, anorexia y dolor torácico. Los síntomas se resuelven típicamente sin tratamiento en varias semanas, pero la astenia y el cansancio pueden persistir meses. Algunos pacientes muestran infiltrados recidivantes con eosinofilia, parecidos al síndrome de Löffler. Cuando el inóculo es especialmente importante, los pacientes pueden sufrir un síndrome de dificultad respiratoria del adulto<sup>(55,56)</sup>. La radiografía de tórax generalmente muestra ensanchamiento hilar con adenopatías hiliares o mediastínicas con infiltrados pulmonares generalmente parcheados o nodulares focales, pero puede ser normal<sup>(56)</sup>.

#### *Histoplasmosis pulmonar crónica*

La enfermedad crónica progresiva es infrecuente y generalmente ocurre en varones mayores de 50 años con enfermedad pulmo-

nar obstructiva crónica. Las manifestaciones clínicas más habituales son: tos, dolor pleurítico, sudoración nocturna, eritema nodoso o multiforme, producción de esputo y hemoptisis intermitente. Los pacientes pueden estar levemente anémicos. Radiológicamente se presenta como infiltrados de los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores en el 90% de los casos, generalmente en zonas de enfisema preexistente, y el 20% desarrolla cavidades pulmonares. El 50% de los pacientes que no sufren complicaciones por formación de cavidades en los pulmones, evolucionan hasta la curación de las lesiones después de una fibrosis progresiva en la zona en un período de 2 a 6 meses. La evolución puede ser fatal (en general, debido a cor pulmonale, neumonía bacteriana e insuficiencia respiratoria). En el pulmón y en el bazo pueden observarse granulomas calcificados. Las adenopatías hiliares o la fibrosis mediastínica focal o difusa comprimen a veces las estructuras centrales (vía aérea, arterias, venas y esófago)<sup>(55,56)</sup>.

#### *Histoplasmosis mediastínica crónica*

La extensión de la infección a los ganglios linfáticos paratraqueales, hiliares y subcarinales causa agrandamiento de los ganglios, necrosis caseificante y perilinfadenitis. La resolución de la linfadenitis avanza a proliferación fibroblástica. En raras ocasiones se produce una fibrosis progresiva que invade las estructuras mediastínicas. La mediastinitis fibrosante es una rara complicación lentamente progresiva de la histoplasmosis pulmonar, y cuando es bilateral el cuadro a menudo es fatal<sup>(55,56)</sup>.

#### *Histoplasmosis*

Consiste en grandes lesiones pulmonares que se resuelven hasta convertirse en un nódulo residual (1-4 cm), generalmente en las regiones subpleurales. Puede tener un foco de calcificación (lesión en "blanco" característica), o esta ser difusa. Son típicamente asintomáticas y pueden identificarse de forma accidental en una radiografía de tórax<sup>(55,56)</sup>.

Para el diagnóstico de histoplasmosis se pueden usar técnicas de tinción histopatológica, cultivos, detección de antígenos y tests serológicos específicos<sup>(40)</sup>. Los hallazgos morfológicos en biopsias incluyen granulomas (en la mayoría de los casos), agregados linfohistiocitarios e infiltrados difusos de células mononucleares. En las muestras titulares puede reconocerse el hongo con técnica de plata o ácido periódico de Schiff (PAS). Los cultivos son más útiles en pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica. La tinción con Giemsa del esputo o de extendidos de médula ósea puede aportar el diagnóstico cuando la carga de hongos es grande, algo poco frecuente en los pacientes inmunocompetentes. Los esputos seriados o cultivos de LBA son positivos en el 60-85 % de los casos. Por el contrario, la sensibilidad de los cultivos respiratorios es mucho menor en la enfermedad localizada o enfermedad difusa aguda (15 y 40 %, respectivamente)<sup>(40)</sup>. Además de la baja sensibilidad de los cultivos, el crecimiento de las especies de *Histoplasma* es lento. La detección de antígeno de *Histoplasma* mediante ensayo de inmunoenzima en orina, sangre o LBA de pacientes infectados, proporciona un rápido diagnóstico y es particularmente útil en el paciente severamente enfermo<sup>(35,40)</sup>. Los test serológicos son útiles en el paciente con una presentación clínica consistente y riesgo epidemiológico. Son positivos en el 90 % de pacientes sintomáticos con histoplasmosis aguda<sup>(40)</sup>. Sin embargo, se requieren 4-8 semanas para desarrollar anticuerpos tras la infección aguda.

El tratamiento antifúngico es innecesario en la mayoría de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda leve a moderada, pues el curso de la enfermedad es benigno y auto-limitado en inmunocompetentes<sup>(35,36)</sup>. No obstante, cuando los síntomas persisten más de cuatro semanas, existe exposición a un gran inóculo del hongo y en inmunosuprimidos, generalmente se requieren antifúngicos<sup>(36)</sup>.

### **Blastomycosis**

Es una infección piogranulomatosa sistémica que surge tras la inhalación de la conidia

de *Blastomyces dermatitidis*, hongo dimórfico que crece en materia orgánica en descomposición presente en el suelo, en áreas geográficas que coinciden en buena parte con las zonas de endemicidad de la histoplasmosis<sup>(38)</sup>. Sus esporas se transportan en el aire y se inhalan antes de convertirse en levaduras en el pulmón. La infección puede ser esporádica o epidémica y ocurre más frecuentemente en regiones geográficas definidas de América del Norte (básicamente en las mismas zonas que la histoplasmosis), provincias de Canadá que bordean los grandes lagos, Méjico, Oriente Medio, África e India<sup>(41)</sup>. El período de incubación varía entre 3 semanas y 3 meses, y en la mayoría de los casos la infección es asintomática<sup>(38,41)</sup>. La infección inicial resulta de la inhalación de la conidia a los pulmones, aunque la blastomycosis primaria cutánea se ha notificado tras mordeduras de perros y por inoculación accidental en laboratorios o durante autopsias. El patrón histopatológico depende del tipo de respuesta inflamatoria (piogénica o granulomatosa) y puede recordar a la infección bacteriana, sarcoidosis o infecciones micobacterianas. Después de multiplicarse en los pulmones, las levaduras se diseminan hacia la piel, los huesos, el encéfalo, los ganglios linfáticos u otros órganos, originando síntomas extrapulmonares muchos años después de la infección inicial<sup>(35,38,41)</sup>.

El espectro clínico de la blastomycosis es variado según cada país, incluyendo infección asintomática, cuadro pseudogripal, neumonía aguda o crónica, y enfermedad extrapulmonar. La aparición de adenopatías hiliares o mediastínicas y el desarrollo de derrame pleural son poco frecuentes<sup>(38)</sup>. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de la tuberculosis, otras infecciones fúngicas y del cáncer. Las alteraciones radiológicas son inespecíficas e incluyen cavidades, infiltrados alveolares con broncograma aéreo, densidades redondeadas, masas perihiliares, patrones miliares e infiltrados intersticiales fibronodulares<sup>(35,41)</sup>. Los infiltrados pulmonares difusos asociados con SDRA ocurren de forma infrecuente, pero están

asociados a elevada mortalidad<sup>(42)</sup>. La exploración física puede mostrar un eritema nodoso o datos de consolidación pulmonar, aunque puede ser normal. Los casos más graves de infección por *B. dermatitidis* pueden cursar con SDRA, incluso en pacientes inmunocompetentes. Los pacientes con blastomicosis cutánea suelen referir antes un cuadro pulmonar autolimitado<sup>(35,41)</sup>. El diagnóstico definitivo requiere el crecimiento de *B. dermatitidis* de una muestra clínica. Con tratamiento adecuado, la curación supera el 85% de los casos y la mortalidad es menor al 10%<sup>(41)</sup>. La mayoría de los pacientes que fallecen se atribuyen a la blastomicosis asociada a infiltrados difusos pulmonares y fracaso respiratorio<sup>(41)</sup>. Se ha documentado la curación espontánea de la infección aguda<sup>(43)</sup>.

### Coccidioidomicosis

Producida por *Coccidioides immitis*, hongo que crece en la tierra del desierto de los estados fronterizos entre EE.UU. y Méjico, y en zonas de América Central y Sudamérica<sup>(11,12)</sup>. La inhalación de las esporas transportadas por el aire, tras un período de incubación de 10-16 días, produce una infección asintomática en más del 50% de los casos<sup>(38,44)</sup> y tanto si la exposición primaria es o no reconocida, la mayoría son autolimitadas. La edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, la inmunodepresión celular y el segundo y tercer trimestre del embarazo son factores de riesgo de desarrollo de enfermedad sintomática<sup>(38)</sup>. Los pacientes con coccidiomicosis presentan fiebre, pérdida de peso, artralgias, cefalea, además de tos, dolor pleurítico, disnea e incluso hemoptisis (asociada a zonas de necrosis con cavitación)<sup>(35,44)</sup>.

La neumonía, de presentación aguda o subaguda, cursa a menudo con la aparición de adenopatías hiliares o mediastínicas y con menor frecuencia con derrame pleural. Es una causa frecuente de eosinofilia pulmonar (ver Tabla 4). La exploración física puede ser normal o tener exantema macular, eritema nodoso o multiforme, roncus, sibilancias o signos

**TABLA 4. Infecciones causantes de eosinofilia pulmonar**

- Paragonimiasis
- Esquistosomiasis
- Síndrome deLoeffler (nematodos gastrointestinales):
  - Estrongiloides
  - Ascaris
  - Hookworm, necátor y *Ancylostoma duodenalis*
- Filaria (eosinofilia tropical)
- Coccidioidomicosis

*Modificado de 11.*

de consolidación y/o derrame pleural. La radiografía de tórax muestra inicialmente una o varias zonas de consolidación, que pueden cavitarse y también pueden existir adenopatías hiliares. Las cavidades y/o los nódulos calcificados pueden persistir toda la vida. Algunos pacientes desarrollan una coccidiomicosis primaria progresiva, entidad en la que los infiltrados y las adenopatías progresan al tiempo que la fiebre, la tos y la pérdida de peso. Varios meses después de la infección primaria pulmonar, se desarrollan los síntomas de la coccidiomicosis diseminada, con afectación de la piel, las articulaciones, los huesos, el sistema genitourinario y las meninges (más frecuente en inmunosuprimidos)<sup>(44)</sup>. Las manifestaciones clínicas de las metástasis pueden aparecer cuando la infección pulmonar inicial se ha resuelto<sup>(38)</sup>. Tras el episodio agudo, pueden quedar como secuelas nódulos o cavidades de paredes delgadas, generalmente únicas y menores de 5 cm; la mayoría se cierran espontáneamente, aunque pueden infectarse, causar hemoptisis, albergar un micetoma (por el mismo *C. immitis* o por *Aspergillus*) o abrirse a la pleura y originar una fistula bronco-pleural con pionesmotórax<sup>(38)</sup>.

El diagnóstico se realiza con serología o pruebas cutáneas<sup>(44)</sup>. El diagnóstico directo se basa en el estudio microscópico del esputo

tras la digestión con hidróxido de potasio o teñido con Papanicolau, mediante estudio histopatológico de las biopsias titulares teñidas con plata o mediante cultivo, que crece en cinco días, pero que plantea el riesgo de inhalación para el personal de laboratorio. La mayoría de los pacientes no precisa tratamiento<sup>(44)</sup>. Hay tres manifestaciones pulmonares persistentes: nódulos pulmonares, cavidades coccidioides y neumonía difusa reticulonodular.

#### *Nódulos pulmonares residuales*

En aproximadamente el 4% de los pacientes, los infiltrados provocados por la neumonía primaria, no se resuelven completamente y pueden persistir durante meses o años tras la desaparición de los síntomas. Esas lesiones pueden medir varios centímetros de diámetro, son a menudo solitarias y están frecuentemente localizadas en la periferia del pulmón, incluso contactando con la pleura<sup>(35,44)</sup>. Son indistinguibles de un proceso maligno.

#### *Cavidades coccidioides*

Ocurre en un 2-8% de las infecciones coccidioides en adultos<sup>(35)</sup>. La mitad de esas cavidades se resuelven en los primeros dos años. En ausencia de síntomas no está indicado tratamiento alguno. Ocasionalmente puede desencadenar dolor pleurítico o hemoptisis, síntomas que mejoran con tratamiento antifúngico (fluconazol o itraconazol)<sup>(44)</sup>. Cuando una cavidad, por su frecuente proximidad a la pleura, se rompe, puede formarse una fístula broncopleural<sup>(44)</sup>.

#### *Neumonía coccidioides difusa reticulonodular*

Resulta de la funguemia que origina múltiples émbolos pulmonares, y generalmente ocurre en pacientes con déficit inmunitarios. De forma ocasional, este cuadro puede ocurrir en huéspedes normales tras la exposición inhalada a una alta densidad de esporas fúngicas, como sucedió en una epidemia de coccidioidomycosis entre estudiantes de arqueología en el norte de California<sup>(45)</sup>.

#### **Paracoccidioidomycosis**

Infección producida por *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo endémico en regiones subtropicales húmedas de América Latina<sup>(2)</sup>. Más frecuente en varones<sup>(38,46)</sup>. Cursa como una neumonía aguda con adenopatías hiliares y generalmente, autolimitada. En jóvenes y en inmunodeprimidos, la infección puede diseminarse por vía hematogena ocasionando leucocitosis con eosinofilia, fiebre, adenopatías que pueden fistulizar a piel, úlceras cutáneas, hepatoesplenomegalia y osteomielitis. En adultos puede existir afectación pulmonar crónica en lóbulos inferiores, úlceras en la mucosa orofaríngea y laríngea y afectación suprarrenal. La curación de las lesiones suele originar fibrosis<sup>(2,38)</sup>.

#### **Candidiasis**

Producida por *Candida albicans*, hongo levaduriforme endógeno, de distribución mundial, saprofito habitual de la piel y del tubo digestivo, desde donde se puede extender a bronquios y parénquima pulmonar, favorecida por factores extrínsecos debidos al entorno (colectividades, niños prematuros) y sobre todo a antibioterapia asociada o no a los corticosteroides e inmunosupresión celular. Otras especies: *C. tropicalis*, *pseudotropicalis*, *krusei* o *parapsilosis*, son potencialmente patógenas, pero la afectación broncopulmonar es rara<sup>(12)</sup>.

Puede dar diversas manifestaciones clínicas: candidiasis crónica bronquial sin muguet oral, candidiasis crónica en forma de muguet bronquial, con placas en tráquea y grandes bronquios. La infección del parénquima pulmonar puede producirse, junto con la de otros órganos, en el curso de una diseminación hematogena procedente de un catéter u otro foco, o por aspiración de secreciones de las vías respiratorias altas. Sin embargo, esta última posibilidad es rara vez causa de neumonía. La presentación clínica y la imagen radiológica de la neumonía por *Candida* son inespecíficas. El hallazgo de *Candida* en cultivos de secreciones de vías respiratorias bajas, incluso en muestras obtenidas con un catéter de doble luz o mediante LBA no deben conside-

rarse diagnósticas de infección invasora, pues generalmente indica contaminación del broncoscopio a su paso por la orofaringe o colonización asintomática de las vías bajas. El diagnóstico sólo puede establecerse con seguridad mediante el examen histopatológico de una biopsia<sup>(58)</sup>. Tratamiento: antifúngicos.

### Mucormicosis

El mucor es un hongo patógeno de distribución mundial que produce hifas no septadas. La vía de entrada de la infección pulmonar es la inhalatoria. Son infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. No existe diseminación interhumana. Situaciones como la cetoacidosis diabética, leucemia y linfomas, favorecen la germinación de las esporas y por lo tanto, la infección mucoral. Suele provocar fiebre, hemoptisis, escalofríos y dolor pleurítico. La radiología muestra un infiltrado pulmonar progresivo hacia la nodulación que se cavita. Tiene una tasa de mortalidad cercana al 80%. El diagnóstico consiste en la demostración histológica de hifas no septadas de pared gruesa en secreciones bronquiales o tejidos. Se trata con antifúngicos y a veces cirugía de exéresis<sup>(12)</sup>. La afectación pulmonar se observa en pacientes con leucemia o linfoma y neutropenia profunda asociada al tratamiento quimioterápico, que además reciben corticoides. Las hifas invaden los vasos y los planos tisulares, y la infección puede extenderse a la pared torácica, al pericardio o al diafragma, erosionar la pared de la tráquea o de los bronquios o diseminarse por vía hematogena. El diagnóstico se establece por la observación directa y cultivo en biopsias.

### Criptococosis

El *Cryptococcus neoformans*, levadura encapsulada, de distribución mundial, es el agente productor de una micosis de evolución habitualmente mortal. Es una de las más importantes micosis oportunistas, afectando a sujetos con defectos innatos o adquiridos de la inmunidad celular, síndromes malignos linfoproliferativos, tratamiento inmunosupresor

y SIDA<sup>(12)</sup>. El 90% de casos de criptococosis se deben a *C. neoformans* y se observan en adultos. Su hábitat natural es el suelo contaminado por excrementos de aves (palomas), que son el reservorio habitual del hongo<sup>(58)</sup>. De distribución universal en sus cuatro serotipos, A, B, C y D, son los A y D los más difundidos y los patógenos en Europa. No hay pruebas de transmisión interhumana. La puerta de entrada pulmonar es inhalatoria. La infección criptocócica es relativamente frecuente en colomófilos y personal de laboratorio, pero no desarrollan la enfermedad. Sólo en los casos con severa depresión de la inmunidad celular, la infección pulmonar es el origen de la diseminación hematogena con particular tropismo al SNC, piel y huesos<sup>(12)</sup>.

La infección criptocócica puede conducir a 1) nódulo fibrótico subpleural de aproximadamente 1 cm, 2) "torulomas" o lesiones granulomatosas grandes de hasta 6 cm o más, que pueden sufrir necrosis central y cavitación, 3) diseminación miliar por ambos pulmones. Hay gran variabilidad de manifestaciones clínicas: en el pulmón, la lesión más frecuente es la aparición de uno o varios nódulos de base pleural y tamaño variable. Con menor frecuencia se observan imágenes de condensación alveolar con adenopatías hiliares o mediastínicas o se produce afectación difusa pulmonar con patrón radiológico reticulonodular o miliar<sup>(58)</sup>. El paciente puede estar asintomático o presentar fiebre y tos de intensidad moderada. Cuando existen síntomas pueden ser agudos o subagudos, con tos, expectoración (a veces hemática), malestar torácico y fiebre. Se puede asociar con meningoencefalitis y afectación cutánea<sup>(12)</sup>.

El diagnóstico es por identificación del hongo en los líquidos corporales o en los tejidos. Búsqueda del antígeno criptocócico: polisacárido capsular, en los líquidos biológicos (LBA, LCR, suero, orina), con prueba de aglutinación en látex con título igual o superior a 1/8<sup>(12,58)</sup>. En inmunocompetentes, la criptococosis pulmonar no suele requerir tratamiento. La cirugía de resección únicamente está indi-

cada en la enfermedad localizada con intolerancia al tratamiento médico y/o recaída tras el mismo.

## MANIFESTACIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS

Son pocos los protozoos que producen enfermedad pulmonar y, cuando esto ocurre, suele ser como consecuencia de una infección diseminada y no porque el pulmón sea su hábitat natural (ver Tabla 5)<sup>(9)</sup>.

### Toxoplasmosis

Enfermedad producida por *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular de distribución mundial, cuyo huésped definitivo es el gato. Probablemente es el agente más frecuente de infección protozoaria en el hombre. La infección se adquiere por consumo de carne cruda o poco cocida de alguno de los animales infectados, directamente por ingesta de ooquistes eliminados por las heces de los gatos, o indirectamente a través de fómites, agua o alimentos contaminados por los ooquistes<sup>(47)</sup>.

La toxoplasmosis solo reviste importancia clínica en su forma congénita o si afecta a individuos inmunocomprometidos<sup>(12)</sup>. La primoinfección suele ser asintomática o dar un cuadro leve y autolimitado de linfadenopatía y/o mononucleosis sanguínea, que puede ir acompañado de fiebre y exantema. La afectación pulmonar en la toxoplasmosis en el adulto sano inmunocompetente es prácticamente inexistente<sup>(47)</sup>. En inmunocomprometidos<sup>(48)</sup> se suponen secundarias a reactivaciones de una infección latente y son poco frecuentes, observándose fundamentalmente en SIDA con CD4 inferiores a 100/mm<sup>3</sup>, y en trasplante de médula ósea. En trasplantes de órganos sólidos esta localización es menos frecuente y ocurre en receptores seronegativos a partir del órgano de un donante seropositivo.

Los síntomas son poco específicos y puede aparecer tos no productiva, disnea y fiebre. Se han descrito casos de derrame pleural y neumotórax. En cuadros severos, puede observarse una neumonía necrotizante. En estos

casos la mortalidad es superior al 90%, en ausencia de tratamiento<sup>(47)</sup>. Para el diagnóstico, la radiología es inespecífica (normal, neumonía bilateral difusa y/o adenopatías bilaterales o micromódulos). El diagnóstico etiológico se confirma al identificar el parásito en la muestra clínica o tras cultivo celular. También puede detectarse el ADN de toxoplasma por técnicas de amplificación (PCR). Hoy en día es la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica. La muestra que ofrece mayor rendimiento es el LBA. La serología es positiva, pero la persistencia de anticuerpos IgG de por vida no permite diferenciar una infección actual de una latente; además las reactivaciones suelen cursar en ausencia de IgM<sup>(47)</sup>.

### Amebiasis

Enfermedad causada por *Entamoeba histolytica*, parásito intestinal con capacidad invasiva, por lo que puede diseminarse y originar manifestaciones extraintestinales. El reservorio es humano y la transmisión es feco-oral directa o a través del agua, alimentos o fómites contaminados. Es posible la transmisión sexual, especialmente entre los homosexuales masculinos. Las personas con mayor riesgo son las que viven en zonas endémicas deprimidas y las que viajan a estos países. El período de incubación es de 7 días, pero puede ser de semanas o meses. Habitualmente, se manifiesta por síntomas intestinales inespecíficos y molestias en hipocondrio derecho. En algunos casos, la disentería tiende a cronificarse. La localización extraintestinal más frecuente es la hepática, seguida de la pulmonar, pericárdica y cerebral<sup>(47)</sup>. La afectación pulmonar se produce en el 15% de los pacientes con amebiasis hepática<sup>(12)</sup>. Es rara la aparición de un absceso primario por migración directa del parásito; la vía habitual de la infección pleuropulmonar es la extensión a partir de un absceso hepático o subdiafragmático. La clínica consiste en dolor pleurítico y tos con expectoración marronácea espesa, de aspecto achocolatado (pasta de anchoa), cuando existe una fístula hepatobronquial. El empiema es la prin-



TABLA 5. Infecciones producidas por protozoos

Protozoos	Distribución	Grupo de riesgo	Afectación	Tratamiento
<i>Entamoeba histolytica</i>	Tropical/Subtrop.	Estancia zonas endémicas	Absceso pulmonar	Metronidazol o Tinidazol u Ornidazol
<i>Leishmania infantum</i>	Mediterráneo, Africa, Asia	Inmunodeprimido	Neumonía	Glucantine o Pentostam o Anfotericina B liposómica
<i>Toxoplasma gondii</i>	Universal	Inmunodeprimido Inf. congénita	Neumonía	Pirimetamina/Sulfadiazina
<i>Plasmodium</i>	Regiones tropicales y subtrop. de África, Asia, América y Oceanía	Estancia en zonas endémicas	Paludismo pulmonar Distress respiratorio Bronquitis Neumonitis	Dp: especie / resistencias
<i>Cryptosporidium</i>	Universal	Inmunodeprimido	Infección respiratoria	Nitazoxanida

*Modificado de 7, 50.*

principal complicación, y se observa en tercio de los abscesos pulmonares. Las pruebas de imagen son básicas para las localizaciones extraintestinales, pueden mostrar derrame pleural, absceso en lóbulo inferior o consolidación pulmonar. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es la identificación de los quistes en el esputo o líquido pleural. El aspecto de «pasta de anchoa» del aspirado del absceso es bastante orientativo, pero sólo se aconseja drenar si es mayor de 6 cm de diámetro, por el riesgo de rotura. La serología es útil en localizaciones extraintestinales. Los anticuerpos se detectan a partir de la primera semana del inicio de la enfermedad invasiva y pueden persistir 10 años. En zonas endémicas, la serología, en persona con antecedentes de amebiasis, no permite diferenciar una infección actual de una pasada<sup>(47)</sup>.

### Criptosporidiosis

Enfermedad producida por *Cryptosporidium*, protozoo presente en aguas y vegetales contaminados que se ingieren crudos. El contagio interhumano directo es frecuente. El reservorio es animal, por lo que se considera una zoonosis y, aunque hay varias

especies capaces de infectar al hombre, *C. parvum* y *C. meleagridis* son las más frecuentes. La infección en pacientes inmunocompetentes es asintomática o cursa como una enteritis autolimitada. Es más frecuente en niños de corta edad que conviven en guarderías. En inmunodeprimidos la clínica es más severa y la diarrea acuosa tiende a cronicarse. Las localizaciones extraintestinales se han descrito cuando los CD4 son inferiores a 200/mm<sup>3</sup>, fundamentalmente colangitis, pancreatitis y tracto respiratorio. A nivel pulmonar, los síntomas son inespecíficos: sibilancias, disnea, ronquera, tos, laringotraqueitis y sinusitis. El diagnóstico definitivo se realiza por visualización de quistes en esputo, cepillado o LBA. La detección de antígeno por inmunofluorescencia es una buena alternativa<sup>(47)</sup>.

### Leishmaniosis

La leishmaniosis visceral<sup>(40)</sup> producida por *Leishmania infantum* puede, en los pacientes con SIDA, diseminarse y afectar diversos órganos, aparte del bazo, hígado y médula ósea, siendo el pulmón uno de ellos. Es una localización poco frecuente, pero si ocurre, cursa

como una neumonitis más o menos severa. El diagnóstico se confirma por la visualización de leishmanias en LBA. Como la rentabilidad es baja, la presencia de leishmanias en un aspirado o biopsia medular de un paciente inmunodeprimido con clínica respiratoria, sin otra etiología infecciosa, es muy sugerente.

### Malaria

La malaria severa, especialmente la producida por *Plasmodium falciparum* y en menor grado por *P. vivax*, puede producir SDRA. Se observa fundamentalmente en niños africanos y parece ser que la acidosis metabólica es la principal causa de los síntomas respiratorios, aunque también puede contribuir la bronquitis o neumonitis ocasionadas por el secuestro de los hematíes parasitados (obstrucción microvascular) y la elevada respuesta inflamatoria pulmonar (actividad fagocítica). La tos es el principal síntoma, aunque también se observan obstrucción bronquial, isquemia y edema pulmonar. Otras veces es el paludismo crónico, malaria hiperreactiva, el que ocasiona problemas respiratorios como consecuencia de la esplenomegalia y la anemia<sup>(49)</sup>. La visualización de *P. falciparum* o *P. vivax* en sangre periférica permite el diagnóstico etiológico, aunque también es posible realizar técnicas de detección de antígeno en sangre o, en parasitemias muy bajas, técnicas de PCR<sup>(47)</sup>.

### Microsporidiasis

Los *Mycrosporidium* son parásitos de animales de distribución universal, que pueden producir una infección oportunista en el hombre. *Enterocytozoon bienuesi*, *Encephalitozoon intestinales* y *E. cuniculi*, son las especies de mayor prevalencia humana y, aunque suelen dar cuadros intestinales, en el paciente con SIDA pueden afectar a las vías respiratorias (sinusitis, rinitis, bronquitis o neumonía). El hallazgo de esporas en muestras respiratorias confirma el diagnóstico. Debido a su pequeño tamaño se emplean tinciones especiales (trícromica de Gomori modificada o tinciones fluo-

rescentes-Uvitex 2B/calcoflúor) para visualizarlos<sup>(47)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS, for the GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travellers. *N Engl J Med.* 2006;354:119-30.
2. Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España. *Med Clin (Barc).* 2008;131:540-50.
3. Pérez Arellano JL, Andrade MA. Helmintos y aparato respiratorio. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(2): 81-91.
4. Pérez Arellano JL, Carranza C. Infecciones respiratorias importadas: nuevos retos y amenazas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(7):289-91.
5. Bada JL. Normas sanitarias para viajeros a países tropicales. Bellaterra: Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona; 1993.
6. Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M. Parasitosis pulmonares. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casán Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (eds). *Neumología Clínica.* Madrid: Elsevier España, S.L.; 2010. p. 358-366.
7. Muñoz Batet C, Sánchez-Reus F. Infecciones pulmonares importadas: infecciones producidas por parásitos. *Medicina Respiratoria.* 2009;3(2):41-50.
8. Parasites and Health. En: Laboratory identification of parasites of public health concern: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>.
9. Muñoz Batet C. Parasitosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J (eds). *Medicina Respiratoria.* 2ª ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica ediciones; 2006. p. 937-49.
10. Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Inter J Parasitol.* 2000;30:1269-81.
11. Gluckman SJ. Acute respiratory infections in a recently arrived traveler to your part of the world. *Chest.* 2008;134:163-71.
12. Cubillo JM, Ruiz de Oña JM. Infecciones pulmonares por hongos, parásitos y protozoos. En: Fernández Fau L, Caminero Luna JA (eds). *Manual de Neumología y Cirugía Torácica, vol. 2.* Madrid: Editores Médicos, S.A.; 1998. p. 1421-37.

13. Pérez M, Folqué E. Hidatidosis pulmonar. En: Fernández Fau L, Caminero Luna JA (eds). *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. vol 2. Madrid: Editores Médicos, S.L.; 1998.
14. Bourée P. Hydatidosis: dynamics of transmission. *World J Surg*. 2001;25:4-9.
15. Romig T. Epidemiology of echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;338:209-17.
16. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*. 2003;362:1295-304.
17. Burgos R, Varela A, Castedo E. Pulmonary hydatidosis: surgical treatment and follow-up of 240 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:628-34.
18. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreiros J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics*. 2000;20:795-817.
19. Schantz PM. Echinococcosis. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds). *Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 1005-25.
20. Gottstein B, Reichen J. Hydatid lung disease echinococcosis/hydatidosis. *Clin Chest Med*. 2002;23:397-408.
21. Ramos G, Orduña A, García-Yuste M. Hydatid cyst of the lung: diagnosis and treatment. *World J Surg*. 2001;25:46-57.
22. Martín Sánchez AM, Hernández Cabrera M, Pérez Arellano JL. Parasitosis intestinales en población inmigrante subsahariana asintomática. Gran Canaria 2000. *Rev Clin Esp*. 2004;204:14-7.
23. Fenwick A, Savioli L, Engels D, Roberts Bergquist N, Todd MH. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol* 2003;19: 509-15.
24. Bou A, Gascón J, Valls M, Corachan M. Fiebre de Katayama en turistas españoles: análisis de 25 casos. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:721-5.
25. Ross AG, Vockers D, Olds GR. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:218-224.
26. Melrose WD. Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Int J Parasitol*. 2002;32:947-60.
27. Muro A, Genchi C, Cordero M, Simón F. Human dirofilariasis in the European Union. *Trends Parasitol*. 1999;15:386-9.
28. Echeverri A, Long R, Check W, Burnett C. Pulmonary dirofilariasis. *Ann Thoracic Surg*. 1999;67:201-2.
29. Shah MK. Human pulmonary dirofilariasis: review of the literature. *South Med J*. 1999;92: 276-279.
30. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Tropical pulmonary eosinophilia: a case series in a setting of nonendemicity. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1123-8.
31. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest*. 1998;113:1673-79.
32. Cordero M, Muro A, Simón F, Tapia JI, Espinoza E. Are transient pulmonary solitary nodules a common event in human dirofilariasis? *Clin Investig*. 1992;70:437-40.
33. Espinosa Saavedra E, Pérez Arellano JL, Sánchez Martín MM, Muro Álvarez A. Parasitos de interés en nuestro medio: aspectos actuales de la toxocariosis humana. *Med Integr*. 2000;36: 387-95.
34. Hotez PJ, Brooker S, Bethony LM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med*. 2004;351:799-807.
35. Rajas Naranjo O, Aspa Marco J, Rodríguez de Castro F. Infecciones Pulmonares. En: Juretschke Moragues MA, Rodríguez Hermosa JL. *Enfermedades ocupacionales. Monografías Neumomadrid*. Vol. XIII. Madrid, Ergon, 2008. p. 131-57.
36. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807-25.
37. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, Walsh TJ, Zaoutis TE. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):822-5.
38. Mensa Pueyo J. Micosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J (eds). *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica, S.L.; 2006. p. 925-935.
39. Cano M, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect*. 2001;16:109-118.
40. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(11): 1207-21.
41. Chapman SW, Bradsher RW, Jr., Campbell GD, Jr., Pappas PG, Kauffman CA. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. *Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30(4):679-83.

42. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG. Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329(17):1231-6.
43. Sarosi GA, Davies SF, Phillips JR. Self-limited blastomycosis: a report of 39 cases. *Semin Respr Infect.* 1986;1(1):40-4.
44. Galgiani J, Ampel N, Catanzaro A. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:658-61.
45. Werner SB, Pappagianis D, Heindl I, Mickel A. An epidemic of coccidioidomycosis among archeology students in northern California. *N Engl J Med.* 1972;286(10):507-12.
46. Restrepo A. Paracoccidioidomycosis. En: *Dis-mukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Clinical mycology.* New York: Oxford University Press; 2003.
47. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases.* 5ª ed. USA: Churchill Livingstone; 2000.
48. Carne B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guinea. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11): 4037-44.
49. Anstey NM, Jacups SP. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. *J Infect Dis.* 2002; 185:1326-34.
50. <http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm>.