

Trabajos Originales

Aspergilosis pulmonar

Aspectos clínico-radiológicos

Rodrigo Restrepo, Jorge Andrés Soto, Fernando Gutiérrez, Iván Gómez, Liliana Franco, Angela Restrepo

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en 31 pacientes con aspergiloma pulmonar observados en un período de 12 años; 25 de ellos tenían radiografías. Se analizaron sus características clínicas, de laboratorio y radiológicas al momento del diagnóstico y durante el seguimiento del tratamiento con itraconazol oral. La condición preexistente más frecuente fue la tuberculosis (61.3%); el síntoma más común al momento de la consulta fue la tos productiva (83.9%); 21 pacientes (66.7%) presentaron hemoptisis, la cual disminuyó en frecuencia (21.4%) con el tratamiento ($p > .005$). La alta positividad (64%) de las pruebas serológicas al comienzo del estudio, cayó posteriormente a 7% ($p > .005$). En 23 pacientes (91%) las radiografías de tórax mostraron engrosamiento pleural y patrón intersticial anormal. Se demostró, además, cómo cuatro de los siete aspergilomas clásicos disminuyeron o desaparecieron con el tratamiento. Se concluye que la forma de presentación del aspergiloma en nuestro medio es similar a la descrita en otros países y que el itraconazol oral es una opción terapéutica aceptable.

INTRODUCCION

Las especies de *Aspergillus* se encuentran frecuentemente en el medio ambiente, en vegetales y

en el suelo, como agentes saprofiticos; sus esporas se encuentran tanto en el medio ambiente urbano como en el rural (1). El espectro clínico de la infección es muy amplio (2), pero se destacan la forma pulmonar, la aspergilosis alérgica (asma extrínseca), la alveolitis alérgica extrínseca y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la aspergilosis de colonización (aspergiloma) y la aspergilosis invasiva.

El término "aspergiloma" fue utilizado inicialmente por Deve (3) para describir una lesión que ocurre en cavidades preformadas en pacientes con tuberculosis tratada (4). Su presentación clínica y radiológica ha sido descrita previamente en la literatura mundial (5).

Dado que el aspergiloma pulmonar es una entidad de múltiples manifestaciones y presentaciones clínicas, que pone en riesgo a ciertos grupos de pacientes y que no ha sido suficientemente estudiada en nuestro medio desde el punto de vista radiológico, se pretende con este trabajo correlacionar los aspectos clínico-radiológicos para lograr así un mejor acercamiento a tal micosis.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, tomado a partir de 1980 y basado en los pacientes registrados en el Laboratorio de Micología de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), de Medellín.

El universo estudiado incluyó a todos aquellos pacientes con diagnóstico comprobado de APC o aspergiloma diagnosticados desde 1980 hasta septiembre de 1992. Se incluyeron sólo los pacientes en los cuales la cirugía, como posible tratamiento, estaba contraindicada según concep-

Drs. Rodrigo Restrepo y Jorge Andrés Soto: Corporación para Estudios de la Salud (CES). Departamento de Radiología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Dr. Fernando Gutiérrez: Departamento de Radiología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Dres. Iván Gómez, Liliana Franco y Angela Restrepo: Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

to del Servicio de Neumología del Hospital Pablo Tobón Uribe o del Hospital La María. La muestra sería igual al universo (intencionada).

El trabajo se dividió en dos fases: retrospectiva y prospectiva. En la primera se incluyeron los pacientes que, por historia clínica consignada en la CIB, tuvieron a partir de 1980 diagnóstico comprobado a APC o aspergiloma. La segunda incluyó aquellos pacientes a los cuales se les comprobó el diagnóstico de APC o aspergiloma desde la fecha de iniciación del estudio y que consultaron por cualquier motivo al laboratorio de la CIB hasta septiembre de 1992; también los pacientes estudiados en la fase retrospectiva que pudieron ser recuperados.

Se les hizo un análisis cuidadoso de la historia clínica, interrogatorio y examen físico de todos los pacientes, haciendo énfasis en las variables definidas para ser estudiadas. Dicho análisis se realizó al momento del diagnóstico y durante el seguimiento (con tratamiento con itraconazol oral (200 mg/día), a los 6, 12 y 24 meses. En aquellos pacientes en los cuales no se hallaron los datos correspondientes a estos cuatro períodos, se consignó la información disponible.

Además de las características demográficas (edad, sexo y procedencia), se estudiaron los antecedentes patológicos, haciendo énfasis en las enfermedades respiratorias (tuberculosis, neumonía, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), asma, etc.) y en los datos clínicos (tiempo de evolución de la enfermedad, disnea, tos, expectoración, deterioro del estado general, fiebre y hemoptisis).

Se analizaron también los resultados de los exámenes de laboratorio (directo y cultivo), así como los de las pruebas serológicas para detectar anticuerpos (contrainmunolectroforesis e inmunodifusión en gel de agar). Para estas pruebas se utilizaron métodos estándar.

Tanto en esputos como en suero se estudiaron al momento del diagnóstico y a los 6, 12 y 24 meses del seguimiento, de manera que coincidirían los datos con los obtenidos en el estudio clínico.

Los resultados de los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario con diferencial y velocidad de eritrosedimentación),

fueron investigados únicamente en el momento del diagnóstico inicial, debido a que no siempre se encontraron durante los períodos del seguimiento.

El estudio radiológico se hizo revisando la primera radiografía obtenida al momento del diagnóstico y luego los controles a los 6, 12 y 24 meses postdiagnóstico. En aquellos pacientes en que dichos controles no coincidieron exactamente con las fechas propuestas, se utilizaron las placas temporalmente más cercanas. En todos los casos se analizaron únicamente las radiografías que fueron aceptadas por los investigadores y que, por lo tanto, no presentaban deficiencias técnicas manifiestas. Todas fueron interpretadas por tres médicos radiólogos y por cada uno de los investigadores en forma ciega, sin ningún conocimiento de la historia ni evolución clínica de los siguientes hallazgos radiológicos: patrón intersticial anormal (y tipo), engrosamiento pleural, evidencia de pérdida de volumen pulmonar y cavitación, con o sin signo de Monod ("bola" de hongos). Se tabularon los datos y se aceptaron como válidos aquellos en que hubiese coincidencia de por lo menos dos observadores.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 31 pacientes con aspergiloma o aspergilosis pulmonar crónica (APC), quienes no fueron considerados candidatos quirúrgicos por su estado de función pulmonar o presencia de enfermedades sobreagregadas. Todos poseían historia clínica y exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico; sólo fue posible obtener radiografías de 25 de ellos. De los 31 pacientes, 19 fueron hombres (55.9%) y 12 mujeres (44.1%). La edad al diagnóstico varió entre 18 y 71 años ($x = 45.2$), sin diferencia importante entre los hombres y las mujeres: hombres $x = 47.2$ (rango 18 a 71) y mujeres $x = 42.1$ (rango 21 a 60). Diez y ocho de los pacientes procedían de área urbana (58.1 %) y trece, de área rural (31.9%). Las ocupaciones más comunes fueron: oficios domésticos nueve (29%), agricultura ocho (16.1%) y estudiantes tres (9.7%); 11 (45.2%) de los pacientes eran desempleados.

De los 31 pacientes, 18 (58%) habían sido fumadores o fumaban en el momento del diag-

nóstico. Entre las enfermedades previas o concomitantes asociadas, se destacaron la tuberculosis (n = 19, 61.3%), la bronconeumonía o neumonía (n = 16, 51.7%) y la EPOC (n = 6, 19.4%). En menor grado se anotaron asma, histoplasmosis, hipotiroidismo y diabetes insulínica dependiente con un caso cada una (n = 1, 3.2%).

El tiempo de evolución de la enfermedad varió entre un mes y ocho años (x - 20 meses). Más frecuentemente los pacientes se presentaron con disnea (n = 24, 77.5%), tos productiva (n = 26, 83.9%), en muchos casos acompañadas de hemoptisis (n = 12, 38.7%), esputo hemóptico (n = 9, 29%), deterioro del estado general (n = 21, 67.7%) y fiebre (n = 19, 61.3%).

En 26 de los 31 pacientes se practicó examen directo para hongos a partir de esputos, siendo éste positivo (hifas septadas) en 23 (88.5%) y negativo en los tres restantes (11.5%). El cultivo correspondiente fue positivo en 25 de los 30 pacientes (83.3%) en quienes se encontró este dato y negativo en cinco (16.7%). La especie de *Aspergillus* predominante fue el *A. fumigatus* (n = 23, 92%); además, se aisló *A. flavus* y *A. niger* en un caso cada uno (4%).

Fue posible analizar el resultado de las pruebas inmunológicas (CIE e ID en gel de agar) en suero en los 31 pacientes estudiados; sólo 6.5% y 3.2% respectivamente, tuvieron resultados negativos (Tabla 1).

Tabla 1. Contrainmunolectroforesis (CIE) e inmunodifusión en gel de agar (ID). Resultados iniciales en 31 pacientes con aspergiloma o aspergilosis pulmonar crónica.

Tipo de prueba	No. (%) de pacientes con bandas				Total Positivas
	Neg.	1 Banda	2 Bandas	3 Bandas	
CIE*	2 (6.5)	11 (35.5)	9 (29.9)	9 (29.9)	29 (93.5)
IDGA**	1 (3.2)	15 (48.1)	10 (32.3)	5 (16.5)	30 (96.8)

* Contrainmunolectroforesis
** Inmunodifusión en gel de agar.

Tabla 2. Principales hallazgos radiológicos en pacientes con aspergiloma o aspergilosis pulmonar crónica.

Hallazgo radiológico		Pacientes	
		No.	%
Patrón intersticial anormal:	Reticulo-nodular	9	36
	Reticular	7	28
	Lineal	5	20
	Nodular	1	4
Engrosamiento pleural		23	92
Pérdida de volumen		19	76
Cavitación con signo de Monod		13	52
Cavitación simple		7	28
Enfisema		10	40
Consolidación		4	16
Hipertensión pulmonar		4	16
Derrame pleural		2	8

En todos los pacientes se analizaron los principales parámetros hematológicos encontrados al momento del diagnóstico siendo los valores promedio, hemoglobina 13.4 gm%, hematocrito 42%, leucocitos 10.900/mm, sedimentación 41 mm/h, polimorfonucleares 63%.

Dentro de los hallazgos radiológicos principales (Tabla 2) correspondientes a los 25 pacientes en los cuales se obtuvieron radiografías para estudio, se destacaron la presencia de patrón intersticial anormal en 23 (92%), el engrosamiento pleural en 23 (92%) y la cavitación en 20 (80%); 13 pacientes presentaron imagen compatible con bola de hongos intracavitaria (signo de Monod). (Figuras 1, 2 y 3).

Como se observa en la Tabla 3, la localización de las principales alteraciones radiológicas observadas en el grupo fue variable, predominando las de los lóbulos superiores.

Seguimiento. De los 25 pacientes cuyas radiografías fueron analizadas al momento del diagnóstico, tres no asistieron a revisiones ni a control terapéutico. De los 22 pacientes restantes se obtuvieron datos clínicos y de laboratorio, así como radiológicos, posteriores a la primera consulta; 19 de ellos recibieron tratamiento con itraconazol, dos con saperconazol y uno con miconazol.

Tabla 3. Localización de las lesiones observadas en pacientes con aspergiloma y aspergilosis pulmonar crónica.

Hallazgo radiológico	Localización			
	No. Pacientes (%)			
	LSD	LSI	LSD-LSI	Di
Patrón intersticial anormal	3(12)	5(20)	4(16)	10(40)
Engrosamiento pleural	8(32)	7(28)	4(16)	4(16)
Pérdida de volumen pulmonar	5(20)	6(24)	3(12)	4(16)
Cavitación con signo de Monod	8(32)	4(16)	0(0)	0(0)
Cavitación simple	2(8)	1(4)	4(16)	0(0)
L: Lóbulo S: Superior D: Derecho		I Izquierdo Di: Difuso		

Se hizo el análisis del seguimiento únicamente a los 19 pacientes con aspergilosis crónica tratados con itraconazol, según lo establecido en Material y Métodos. De estos pacientes, dos tuvieron únicamente la primera revisión, tres tuvieron la primera y la segunda y los 14 restantes las tres revisiones completas. De los cinco pacientes que no fueron seguidos hasta el final, tres fallecieron por cor pulmonar y/o falla respiratoria a los 3, 12 y 17 meses de iniciado el tratamiento. Los dos restantes no regresaron a control.

La duración del tratamiento varió entre dos y 24 meses ($x = 15.1 + 14.4$), cuatro fueron tratados por seis meses o menos, tres entre seis y 12 meses y 12 entre 12 y 24 meses. En general, el tratamiento fue bien tolerado sin presentarse efectos secundarios que impidieran su continuación. Todos los pacientes recibieron 200 mg/día de itraconazol.

En la evolución de los parámetros clínicos durante el tiempo del tratamiento, se anotó una ligera disminución en la severidad de la disnea al



Figura 1. Se aprecia cavitación en vértice izquierdo, con signo de Monod evidente.

inicio del estudio; sin embargo, estos cambios no fueron significativos ($p > 0.5$).

La tos productiva y la hemoptisis franca tuvieron tendencia decreciente desde el momento de la iniciación del tratamiento. El aparente aumento inicial en la frecuencia del esputo hemoptoico se debe a que algunos de los pacientes que originalmente presentaban hemoptisis franca, pasaron a este grupo durante los primeros seis meses de tratamiento. La disminución observada en la frecuencia de la hemoptisis (de 78.9% al inicio, 21.3% al final, fue altamente significativa ($p = .002$). La variación en la expectoración durante el mismo período (89.5% a 42.9%), fue también estadísticamente significativa, aunque en menor grado ($p = .04$) (Figura 4).

La positividad del cultivo y del examen directo del esputo también disminuyó; el primero disminuyó de 78.9% a 35.7% y el segundo, de 73.7% a 0%. Ambas variaciones fueron significativas ($p < .05$ y $p < .005$, respectivamente).

Las pruebas serológicas variaron favorablemente durante el período de estudio; es así como la frecuencia de las reacciones fuertemente positivas (dos o más bandas), que inicialmente era de 36.8% para la ID en gel de agar y de 73.1% para la CIE cayeron a 7.1% y 0% respectivamente, al finalizar la terapia.

Simultáneamente se observó un aumento en el número de pacientes con reacción negativa o débilmente positiva (una banda). Esta disminución

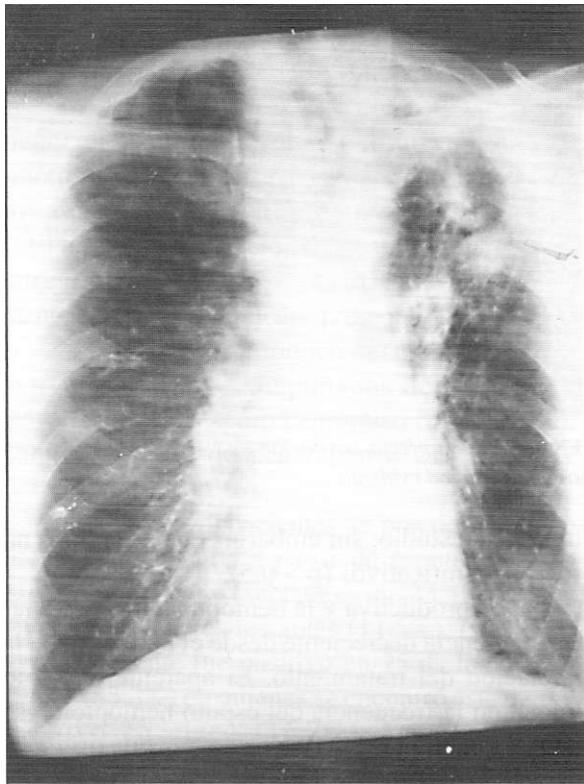


Figura 2. Cuadro radiológico compatible con aspergilosis pulmonar crónica (APC); hay patrón intersticial anormal difuso, engrosamiento pleural apical izquierdo y pérdida de volumen pulmonar; se insinúa una cavitación en el vértice izquierdo. Sin embargo, no hay signo de Monod.

en la frecuencia de las reacciones altamente positivas durante el período de estudio fue altamente significativa para ambas pruebas ($p < .005$).

Entre los parámetros radiológicos estudiados, la frecuencia del patrón intersticial anormal, la pérdida de volumen pulmonar y el engrosamiento pleural, fue muy similar tanto al inicio como al final del período de estudio. La presencia de cavitación tampoco sufrió un cambio significativo (57.9% al comienzo vs. 50% al final). Siete de los pacientes tratados con itraconazol presentaban aspergiloma al iniciarse el estudio; durante el tratamiento, tal lesión desapareció totalmente en cuatro pacientes (86%); en dos más disminuyó de tamaño; simultáneamente, en estos pacientes desapareció la hemoptisis (presente en todos inicialmente), en un promedio de siete meses

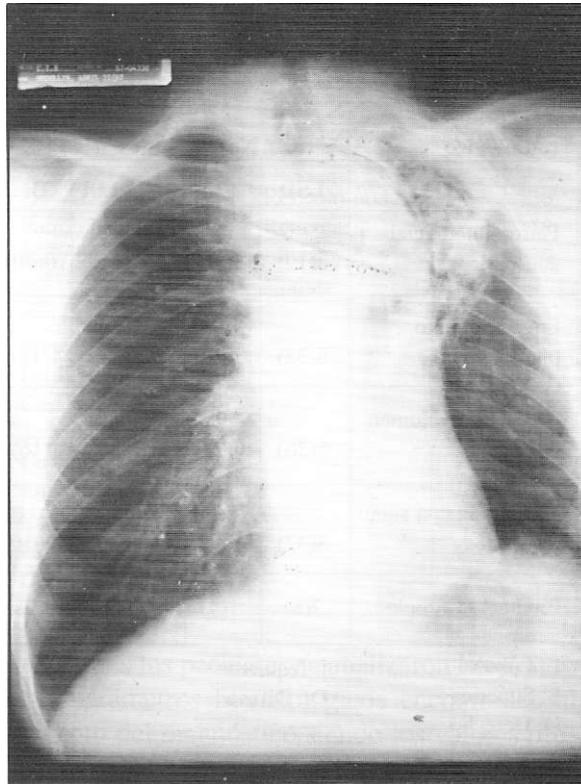


Figura 3. Paciente con opacidad del vértice izquierdo, desplazamiento traqueal y elevación del hilio correspondiente; signos radiológicos de pérdida de volumen pulmonar.

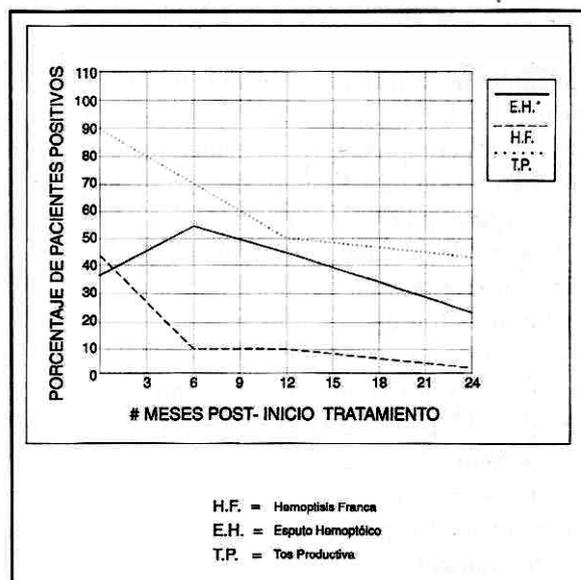


Figura 4. Evolución de la frecuencia de los síntomas clínicos en 15 pacientes con aspergiloma o aspergilosis pulmonar crónica (APC), tratados con Itraconazol.

(rango 3-18) después de iniciada la terapia (Figura 5). Las Figuras 6a y 6b muestran la evolución de un caso.

DISCUSION

El presente estudio describe las características demográficas, antecedentes patológicos asociados y forma de presentación clínica, de laboratorio y radiológica de 31 pacientes con aspergiloma o aspergilosis pulmonar crónica, vistos en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Igualmente, se estudió su evolución durante el tratamiento antimicótico con itraconazol oral.

La ligera preponderancia del sexo masculino en este tipo de pacientes, la cual fue de 55.9% en esta serie, ha sido descrita previamente, aunque no es una constante en todas las series (6-10). La lesión pulmonar precedente más común en nuestros pacientes fue la tuberculosis antigua cicatricial, con o sin cavernas, la cual se encontró en 19 (61.3%) de ellos. Aunque mundialmente la TBC es también la principal causa predisponente, la frecuencia informada es muy variable, desde 28% hasta 80% (11). Otros diagnósticos subyacentes o

concomitantes hallados por nosotros, han sido informados con igual frecuencia en otras series (12-14). La sarcoidosis, considerada como la segunda enfermedad de base y reportada hasta en 50% de los casos (15), estuvo ausente en esta serie; ello refleja su baja prevalencia en países como Colombia.

La hemoptisis ha sido considerada como el síntoma más importante variando su frecuencia entre 10 y 70% (8, 16-20); en nuestro estudio fue de 38.7%.

El examen directo con KOH es un buen indicador de la presencia de la micosis. En 88.5% de nuestros pacientes se obtuvo un resultado positivo en el examen directo del esputo; a su vez, el cultivo fue positivo en 83.3% de ellos. La positividad del cultivo de esputo ha sido variable, con reportes entre 30% y 95% de los pacientes (17-24); el promedio está alrededor de 60%. La mayor prevalencia de *A. fumigatus* encontrada es también una constante en la mayoría de los estudios (6, 15).

Las pruebas serológicas realizadas (CIE e ID en gel de agar) demostraron la presencia de anticuerpos precipitantes en 93.5% y 96.8% de los pacientes, respectivamente. Virtualmente todos los pacientes pueden tener dichos anticuerpos (25); son raras las excepciones, que ocurren en pacientes inmunosuprimidos; ésta pudiera ser la causa de los pocos pacientes con resultados negativos en esta serie.

La radiografía simple del tórax es todavía el método imagenológico más importante en el diagnóstico del aspergiloma pulmonar. Típicamente aparece como una masa sólida, redonda, rodeada por un menisco de aire que la separa de la pared de una cavidad; este conjunto de hallazgos fue inicialmente descrito por Monod (26) y se conoce como el signo que lleva su nombre; tal signo fue hallado en 13 (52%) de los 25 pacientes que tenían radiografías. El tamaño de las cavidades y el grosor de sus paredes fue variable; 12 (92.3%) de estos aspergilomas se encontraron en los lóbulos superiores, debido a la elevada asociación ya mencionada con la tuberculosis cavitativa. Sólo en un paciente se encontró un aspergiloma del lóbulo inferior derecho. El ligero

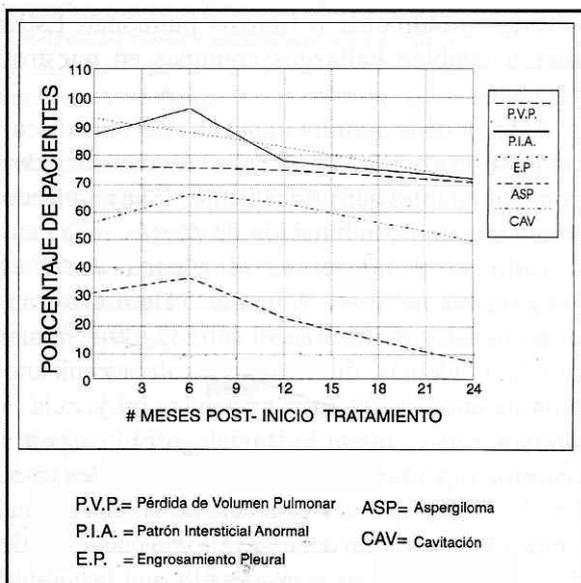


Figura 5. Evolución de la frecuencia de los hallazgos radiológicos en 19 pacientes con aspergiloma o aspergilosis pulmonar crónica (APC) tratados con Itraconazol.

predominio del lóbulo superior derecho ($n = 8$) sobre el lóbulo superior izquierdo ($n = 4$), también ha sido previamente reportado (27), aunque la causa se desconoce.

En el aspergiloma puede existir evidencia de neumonitis (demostrada por la presencia de patrón intersticial anormal) o de engrosamiento pleural (adyacentes al aspergiloma) (28, 29); esto se debe a la reacción inflamatoria incitada por el hongo. Estos hallazgos se encontraron en 67% y 92%, respectivamente, de nuestros pacientes.

En 10 de los 13 pacientes (77%) se encontró evidencia de pérdida de volumen pulmonar, lo que refleja la cronicidad de la enfermedad. No se encontraron otros cambios como la presencia de niveles hidro-aéreos y de movimiento posicional de la bola de hongos (30); sin embargo, este último no fue adecuadamente investigado en este estudio.

Se ha considerado que los pacientes que comparten muchos de los cambios radiológicos de aquellos con aspergiloma, pero sin el signo de Monod típico, tienen la llamada "aspergilosis pulmonar crónica" (31).

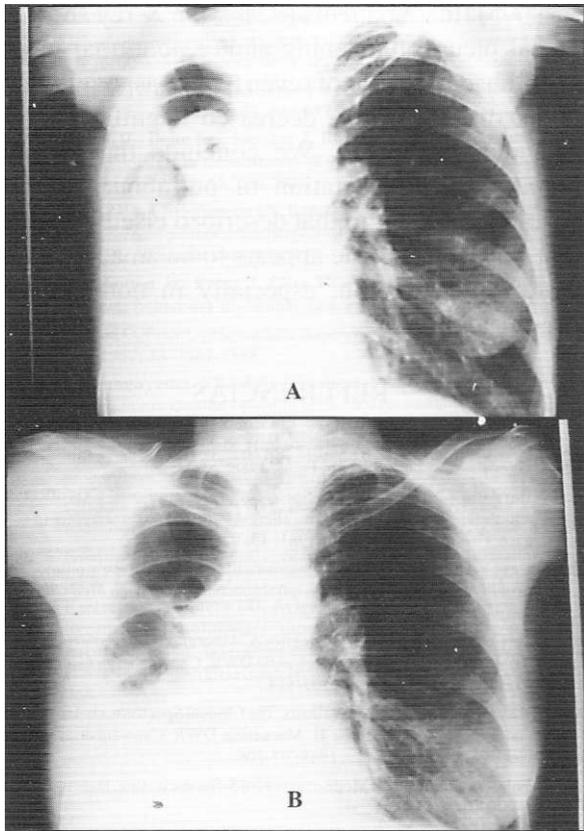
Existe alguna controversia con el término "necrosante", que algunos le han añadido a esta condición (32, 33). Nosotros creemos que se debe reservar para aquellos casos en que se demuestre invasión tisular. Un 60% ($n = 15$) de nuestros pacientes pudiera incluirse en este grupo (APC). No encontramos diferencia significativa en la forma de presentación, intensidad de la reacción inmunológica, presencia o no de hemoptisis ni enfermedades antecedentes entre los pacientes que presentan APC y aspergiloma propiamente dicho. Por lo tanto, la APC puede representar un estadio en la evolución del aspergiloma y en tales pacientes en que la tomografía axial computarizada (TAC) (34) y aun la tomografía lineal pudieran ser de utilidad (35). Los hallazgos radiológicos más comunes en los 15 pacientes con APC fueron el engrosamiento pleural en 13 (87%), patrón intersticial anormal en 12 (80%), evidencia de pérdida de volumen pulmonar en nueve (60%) y cavitación en cinco (33.3%). No hallamos diferencia significativa en la frecuencia de estos

cambios entre los pacientes con APC y aquellos con el aspergiloma clásico, excepto en el caso de la cavitación ($p < .05$), pues los pacientes con aspergiloma y signo de Monod clásico debe por definición, presentarlos. Esto parece confirmar la teoría de que la APC es una entidad que en muchos casos, pero no necesariamente en todos, progresa a aspergiloma (31).

En cuanto al seguimiento, en 19 de los pacientes con APC o aspergiloma tratados con itraconazol fue posible realizar un seguimiento clínico, de laboratorio y radiológico; de ellos, siete (36%) presentaban aspergiloma clásico, con signo de Monod positivo. Los 12 restantes (63.2%) correspondieron a APC.

La terapia óptima para el aspergiloma pulmonar y la APC es motivo de controversia y ha sido la base de la mayoría de los estudios recientes, aparecidos en la literatura. Las principales opciones incluyen la resección quirúrgica de la lesión (que es la más aceptada), la sola terapia médica, la combinación de estos métodos y la simple observación del paciente durante un tiempo dado (28, 36-41). En un estudio (36) sólo 25% de 120 pacientes fueron considerados candidatos quirúrgicos; en el resto, la cirugía fue impedida por EPOC severa, corpulmonar o fibrosis pulmonar. Estos fueron también hallazgos comunes en nuestros pacientes.

El valor de la quimioterapia ha sido muy discutido y se ha reservado para pacientes considerados como intratables quirúrgicamente; se ha empleado monoterapia o combinación de drogas; se ha ensayado la natamicina, el clotrimazol, el ketoconazol, la anfotericina, la 5-fluorocitosina, el econazol y el itraconazol (36, 37, 39). Se han probado, además, diferentes vías de administración: la inhalada, la intravenosa, la oral y, aun, la instilación intracavitaria del agente quimioterapéutico, con resultados variables (6-8, 36, 39). Dado que la frecuencia de la lisis espontánea y desaparición del aspergiloma puede ser de 5 a 10% (28), se ha considerado que la terapia médica no disminuye el tamaño del aspergiloma, aunque puede disminuir la tos y la hemoptisis. Existen, sin embargo, informes aislados de



Figuras 6A y B. Radiografía PA del tórax de un paciente con dos cavitaciones grandes en el hemitórax derecho; ambas con signos de Monodpositivo. El mismo paciente seis meses después, en tratamiento con itraconazol oral; han desaparecido ambas bolas de hongos, pero los demás cambios permanecen prácticamente invariables.

aspergilomas que han desaparecido con la terapia con itraconazol (32, 42). En el estudio de Jewkes y col (43), 33 de 85 pacientes con aspergiloma recibieron tratamiento antimicótico, pero en ningún caso se redujo el tamaño de éste; sin embargo, el tratamiento fue, en la mayoría de los casos, muy corto (menos de un mes).

Al evaluar en nuestros pacientes el curso de los síntomas clínicos durante el tratamiento, llamó la atención que la hemoptisis (franca o esputo hemoptoico), presente al inicio en 78.9% (15 de 19) de los pacientes, se presentó en sólo 21.4% (tres de 14) de ellos al finalizar el período de observación, siendo esta diferencia altamente significativa ($p < .005$); además, entre los 14 que terminaron tal terapia, 12 tenían hemoptisis al comienzo; ello

quiere decir que en nueve pacientes tal síntoma desapareció con el tratamiento médico; tal cifra también fue altamente significativa ($p = .002$).

La expectoración también disminuyó durante el tiempo de seguimiento de 89.5% a 42.9%, aunque no en forma tan significativa como la hemoptisis ($p = .04$); se podría demostrar más claramente el efecto del tratamiento sobre esta variable aumentando el tamaño de la muestra.

La disnea, en cambio, no mostró variación importante, ya que estuvo presente en cerca de 80% de los pacientes, tanto al principio como al final del tratamiento. Esto sugiere que la frecuencia y severidad de la disnea depende del grado de la enfermedad pulmonar de base, que generalmente es una fibrosis irreversible.

Las pruebas de laboratorio presentaron variaciones importantes con el tratamiento; es así como la positividad del examen directo y el cultivo de esputo disminuyeron significativamente ($p < .005$ y $p < .05$, respectivamente); el cambio fue mayor para el examen directo. De la misma manera, las pruebas serológicas (CIE e ID) demostraron cambios altamente significativos ($p < .005$ para ambas), pues el número de pacientes con dos o más bandas fue mayor al principio que al finalizar el período de tratamiento.

Entre los siete pacientes tratados con itraconazol que presentaron aspergiloma, se observó cómo cuatro desaparecieron y dos más sufrieron una disminución considerable en su tamaño; por lo tanto hubo mejoría (total o parcial) en 86% de estos pacientes. Este cambio es muy superior al que se podría anticipar por desaparición espontánea de los aspergilomas (5 a 10%) (35). Los demás cambios radiológicos permanecieron prácticamente invariables durante el tiempo de seguimiento.

El conjunto de datos sugiere que el tratamiento con itraconazol oral inactiva el hongo, como se demuestra por la alta frecuencia de negativización del esputo y por la disminución en la intensidad de las reacciones serológicas. Esto se corrobora con la mejoría radiológica de 86% de los aspergilomas visibles inicialmente. Tal inactivación del hongo se acompaña de disminución significativa de la hemoptisis y de la expectoración pero no de otros síntomas como la

disnea y la pérdida del estado general. Todos los pacientes en los cuales se demostró disminución (o desaparición) del aspergiloma, presentaron simultáneamente, desaparición de la hemoptisis. Se sugiere, entonces, que el hongo viable es responsable, en parte al menos, de la hemoptisis y la expectoración y que su erradicación puede mejorar tales síntomas.

Por otra parte, síntomas más atribuibles al daño pulmonar subyacente y enfermedades asociadas como la disnea y el mal estado general, no mejoraron con el tratamiento. Igualmente, los cambios radiológicos que indican cronicidad y cicatrización, como el patrón intersticial anormal, el engrosamiento pleural, la pérdida de volumen pulmonar y la cavitación, no variaron significativamente; ellos pueden, además, predecir el grado de disnea. Como prueba de ello está el hecho de que los tres pacientes que fallecieron durante el período de estudio, lo hicieron por enfermedad pulmonar severa en fase terminal, en la que la sobreinfección por *Aspergillus* no fue factor primordial.

Sin embargo, la sola evidencia objetiva (por pruebas de laboratorio y radiológicas) de inactivación del hongo y la mejoría de un síntoma común, molesto y temible como la hemoptisis, hace pensar que se justifica el tratamiento con itraconazol oral, especialmente en pacientes que no son candidatos quirúrgicos. Esto se podría demostrar con estudios prospectivos, ciego y controlados.

SUMMARY

A descriptive, retrospective study was done in 31 patients who had pulmonary aspergilloma. Twenty five of them had chest X-ray film. Their clinical, laboratory and radiological findings were analyzed, both at time of diagnosis and during treatment with oral itraconazole. Tuberculosis (61.3%) and productive cough (83.9%) were the most common preexisting condition and symptom, respectively; 21 patients (66.7%) presented with productive cough; this frequency dropped to 21.4% with treatment ($p < .005$).

The high serological positivity also dropped significantly during treatment, from 64% to 7%

($p < .005$). In 23 patients (92%), the X-ray showed apical pleural thickening and/or abnormal interstitial shadows. Four of seven typical aspergillomas either disappeared or decreased significantly in size during therapy. We conclude that in our country the presentation of pulmonary aspergilloma is similar to that described elsewhere and that oral itraconazole appears to be an acceptable therapeutical option, especially in non-surgical candidates.

REFERENCIAS

1. Seeliger HPR, Tintelnot K. Epidemiology of Aspergilosis, en *Aspergillus and Aspergillosis*. Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G (eds), New York, Plenum Press, 1988; 23-34.
2. Bardana EM. The Clinical Spectrum of Aspergillosis. Classification and description of saprophytic, allergic and invasive variations of disease. *Crit Revs Clin Lab Sci* 1981; **13**: 93-102.
3. Devé F. Une nouvelle forme anatomoradiologique de mycose pulmonaire primitive. Le mega-mycetome intrabronchetasique. *Arch Med ChirApp Respir* 1938; **13**: 337-361.
4. De Coster A, Dierckx P, Grivegne A. *Aspergiloma*, en *Aspergillus and Aspergillosis*. Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G (eds) New York. Plenum Press 1983; 107-114.
5. Hay RJ. Pulmonary Aspergillosis. The Clinical Spectrum, en *Aspergillus and Aspergillosis*. Bossche H. Mackenzie DWR. Cauwenbergh G (eds) New York. Plenum Press 1988; 97-106.
6. Polak A, Scholer HJ. Mode of action of 5-fluorocytosine. Institut Pasteur (Lyon) 1980; **13**: 233-238.
7. Henderson RD, Deslaurier J, Ritcey EL, Delarue MC, Pearson FG. Surgery in Pulmonary Aspergillosis. *J Thor Cardiovasc Surg* 1975; **70**: 1088-1092.
8. Varkey B, Rose HD. Pulmonary Aspergilloma, rational approach to treatment. *Am J Med* 1976; **61**: 626-631.
9. Goldberg B. Radiological appearances in Pulmonary Aspergilloma. *Clin Radiol* 1962; **13**: 106-114.
10. Wollschlager C, Khan F. Aspergillomas complicating sarcoid: A prospective study of 100 patients. *Chest* 1984; **86**: 585-588.
11. Campbell MJ, Clayton YM. Bronchopulmonary aspergillosis: A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; **89**: 186.
12. Aslam PA, Larkin J, Eastridge CE, Hughes FA Jr. Endocavitary infusion through percutaneous endobronchial catheter. *Chest* 1970; **57**: 94-96.
13. Johnson DHM. Pulmonary aspergilloma. *Fr J Clin Pract* 1977; **31**: 207.
14. Schwartz J, Baum GL, Straub M. Cavitary Histoplasmosis complicated by fungus ball. *Am J Med* 1961; **31**: 692-700.
15. Tomlinson JR, Sahn SA. Epidemiology of Pulmonary Aspergillosis. *Chest* 1987; **92**: 505-508.
16. Nolan MT, Long JP, Macrean DP, Fitzgerald M. Aspergillosis and lung fibrosis. *Ir J Med Sci* 1985; **154**: 336.
17. McCarthy DS, Pepys J. Pulmonary Aspergilloma; Clinical Immunology. *Clin Allergy* 1973; **3**: 57-70.
18. Solit RW, McKewn JJ, Smullens S. The surgical implications of intracavitary mycetomas (fungus balls). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; **62**: 411-416.
19. Garvey J, Castropol P, Wezz D, et al. The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; **74**: 542-547.
20. Soltanzadeh H, Wychulis AR, Sadr F, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *Ann Surg* 1977; **186**: 13-16.

21. **Faulkner SL, Vernon R, Brown PP, Fisher RD, Bender HW Jr.** Hemoptitis and pulmonary aspergilloma; operative vs. non-operative treatment. *Ann Thor Surg* 1978; **25**: 389-392.
22. **Kilman JW, Ahn C, et al.** Surgery for pulmonary aspergillosis. *J Thorax Cardiovasc Surg* 1969; **57**: 642-647.
23. **Hargs JL, Bone RC, Stewart J, Rector N, Hiller FC.** Intracavitary amphotericin B in the treatment of synthetic pulmonary aspergillomas. *Ann Int Med* 1980; **68**: 389-394.
24. **Reddy PA, Christianson CS, Brasher CA, et al.** Comparison of treated and untreated pulmonary aspergilloma: An analysis of 16 cases. *Am Rev Resp Dis* 1970; **101**: 928-934.
25. **Longbotton JL, Pepys J, Clive FT.** Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. *Lancet* 1964; **1**: 588-589.
26. **Monod O, Pesle G, Meyer A. L'** Aspergillome bronchiectasiant. *Semaine Hop* 1957; **33**: 3587-3588.
27. **Arianagayama SB, Jay Lakshmi P, Soon SHT.** Pulmonary Aspergilloma. Case reports from Malasya. *Mycopathologia* 1986; **93**:151-163.
28. **Karas A, Hankis Jr, Attar S, Miller JD, McLaughlin JS.** Pulmonary aspergillosis; an analysis of 41 patients. *Ann Thor Surg* 1976; **22**: 1-7.
29. **Libshitz HI, Atkinson GW, Israel HL.** Pleural thickening as a manifestation of *Aspergillus* superinfection. *Am J Radiol* 1974; **120**: 883-886.
30. **Goldberg B.** Radiological appearances in pulmonary aspergillosis. *Clin Radio* 1962; **13**: 106-114.
31. **Restrepo A, Múnera MI, Arteaga ID, Gómez I.** Itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma and chronic pulmonary Aspergillosis, en: *Aspergillus and Aspergillosis*. Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G (esa), New York, Plenum New York 1988; 253-266.
32. **De Beulle K, De Doncker, Cauwenbergh G, Koster M.** The treatment of Aspergillosis and Aspergilloma with itraconazole; clinical result of an open international study (1982-1987) *Mycoses* 1988; **31**: 476-485.
33. **Binder RE, Faling LJ, Putgatch RD, et al.** Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. *Medicine* 1982; **61**: 109-124.
34. **Roberts CM, Citron KM, Strickland B.** Introthoracic Aspergilloma: Role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology* 1987; **165**: 123-128.
35. **Irwin A.** Radiology of the aspergilloma. *Clin Radiol* 1986; **18**: 432-438.
36. **Krakowka P, Traczyk K, Walczak J, et al.** Local treatment of aspergilloma of the lung with a paste containing nystatin or amphotericin B. *Tubercle* 1970; **51**: 184-191.
37. **Hammerman KJ, Sarosi GA, Thoh FE.** Amphotericin B in the treatment of saprophytic forms of pulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; **109**: 57-62.
38. **Adelson HT, Malcolm JA.** Endocavitary treatment of pulmonary mycetoma. *Am Rev Respir Dis* 1968; **98**: 87-90.
39. **Henderson AH, Pearson JEG.** Treatment of bronchopulmonary aspergillosis with observations on the use of natamycin. *Thorax* 1968; **23**: 519-523.
40. **Ramirez RJ.** Pulmonary aspergilloma: Endobronchial treatment. *N Engl J Med* 1964; **271**: 1281-1285.
41. **Davies D, Sommer AR.** Pulmonary aspergillosis treated with corticosteroids. *Thorax* 1972; **27**: 156-162.
42. **Dupont B, Drouhet E.** Early experience with itraconazol *in vitro* and in patients; pharmacokinetic studies and clinical results. *Rev Infet Dis* 1987; **9**: S71-S76.
43. **Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM.** Pulmonary aspergilloma; analysis of prognosis in relation to hemoptysis and survey of treatment. *Thorax* 1983; **38**: 572-573.