

FRECUENCIA DE ASPERGILOMA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE TUBERCULOSIS, HEMOPTISIS, RADIOGRAFÍA DE TÓRAX ANORMAL Y BACILOSCOPIA NEGATIVA

José Casquero C¹, Miriam Guevara R¹, Flor Urcia A¹, Alida Navarro M¹, Nancy Linares F², Vilma Acurio U³, Luis Huamaní B³, Nelva Espinoza E³, Alfredo Sotomayor E⁴, José Somocurcio V⁴, Eduardo Fernández V⁵, Percy Asmat M⁵, Elizabeth Hurtado A⁵, Marco Cornejo C⁶

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de aspergilomas en pacientes con antecedentes de tuberculosis pulmonar curada, hemoptisis, radiografía de tórax anormal y BK negativo. **Materiales y métodos:** Se enroló 28 pacientes entre diciembre de 2002 y septiembre de 2004 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima y Hospital Belén de Trujillo. A los pacientes evaluados en el Hospital Belén se les solicitó tres muestras de esputo, seriadas y consecutivas, mientras que los pacientes evaluados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue y que fueron sometidos a cirugía de tórax, se les colectó una porción de la pieza quirúrgica tisular pulmonar. Ambas muestras biológicas fueron cultivadas en agar sabouraud dextrosa – cloramfenicol 0,05% e incubados a temperatura ambiente y 37 °C por 15 días. A todos los pacientes se les extrajo 5 mL de sangre total para realizar la prueba de inmunodifusión contra *Aspergillus sp.* **Resultados:** La frecuencia de aspergiloma fue de 43% (12/28). Se identificó por cultivo *Aspergillus fumigatus* en cinco casos, *Aspergillus sp* en dos, *A. niger* en uno, *A. flavus* en uno y en dos casos positivos por serología no se logró aislar el hongo. En los dos pacientes donde se identificó *A. niger*, no se detectó presencia de anticuerpos contra *Aspergillus sp.* En el Hospital Belén la frecuencia de aspergiloma fue 39% (7/18) y en el Hospital Hipólito Unanue 50% (5/10). **Conclusiones:** La frecuencia de aspergiloma en los 28 pacientes investigados en ambos hospitales fue de 43% y el principal agente etiológico fue *A. fumigatus*.

Palabras clave: Aspergiloma; Cultivo; Inmunodifusión; *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus flavus*; *Aspergillus niger* (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of aspergilloma in patients with history of cured pulmonary tuberculosis, hemoptysis, abnormal chest X-ray films, and negative sputum smears for acid-fast bacilli. **Materials and methods:** 28 patients were enrolled between December 2002 and September 2004 in Hipolito Unanue National Hospital in Lima and Belen Hospital in Trujillo. Patients from Belen Hospital had three serial and consecutive sputum samples taken, while those patients from Hipolito Unanue Hospital who underwent thoracic surgery had a portion of the surgical specimen collected. Both biological samples were cultured in Sabouraud dextrose agar – 0,05% chloramphenicol, and they were incubated at room temperature and at 37° C for 15 days. All patients had a 5-mL blood sample taken in order to perform immunodiffusion tests for *Aspergillus sp.* **Results:** The frequency of aspergilloma was 43% (12/28). *Aspergillus fumigatus* was identified in cultures in five cases, *Aspergillus sp.* was identified in two cases, *A. niger* in one, *A. flavus* in one, and in two cases reported as positive for serological tests the fungus could not be isolated. In the two patients in whom *A. niger* was identified, no presence of antibodies against *Aspergillus sp.* was detected. In Belen Hospital the frequency of aspergilloma was 39% (7/18), and in Hipolito Unanue Hospital it was 50% (5/10). **Conclusions:** Aspergilloma frequency in 28 patients studied in both hospitals was 43%, and the main etiological agent was *A. fumigatus*.

Key words: Aspergilloma; Culture; Immunodiffusion; *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus flavus*; *Aspergillus niger* (source: DeCS BIREME).

¹ Laboratorio de Micología, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
² Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
³ Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú.
⁴ Servicio de Cirugía de Tórax, Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú.
⁵ Laboratorio de Referencia Regional de La Libertad. La Libertad, Perú.
⁶ Hospital Belén de Trujillo. La Libertad, Perú.

INTRODUCCIÓN

El *Aspergillus sp.* es un hongo filamentoso hialino que se encuentra en alimentos, desechos orgánicos y polvo. Existen aproximadamente 200 especies de este género, pero sólo algunas pocas son patógenas al humano, como es el caso principalmente de *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*. El pequeño tamaño de sus esporas (2 -3 μm) son inhaladas fácilmente y se depositan en el pulmón, ocasionando una variedad de tipos de aspergilosis pulmonares, como el aspergiloma¹.

El aspergiloma es una masa sólida, redonda u ovalada de micelio fúngico, células inflamatorias, fibrina, mucus y desechos de tejidos que usualmente se desarrollan en una cavidad pulmonar preformada, pero sin invasión del tejido, por tanto esta infección saprofitica ocurre principalmente en pacientes con antecedentes de tuberculosis, sarcoidosis, bronquioectasia, quistes bronquiales y enfisema. La principal manifestación clínica del aspergiloma es la hemoptisis debido a la invasión de vesículas de sangre en la cavidad, liberación de endotoxinas con propiedades hemolíticas y mecanismo de fricción de la bola fúngica con la pared de la cavidad. La prevalencia de hemoptisis en pacientes curados de tuberculosis pulmonar (TP) es del 13,8%¹⁻³. La incidencia del aspergiloma es desconocida^{1,2}.

Uno de cada cinco pacientes con secuelas de TP es portador de cavernas y futuro aspergiloma⁴. Al aspergiloma pulmonar se le asocia en 80% de los casos a hemoptisis, la cual en la mayoría de las veces es masiva, presentando cifras de letalidad entre 25 y 30 % de no mediar una resección pulmonar de urgencia^{5,6}.

En 11% de pacientes con cavidades residuales o císticas pulmonares o pleurales sospechosas por radiología o clínica, se confirma la existencia de aspergiloma pulmonar mediante cultivo y precipitinas, siendo éstas útiles en los cuadros de aspergilosis donde no hay inmunodepresión grave, alcanzando positividad en 90% de los aspergilomas^{7,8}.

El *A. fumigatus* es la principal especie causante de infección oportunista en el hombre, incluyendo enfermedades pulmonares granulomatosas, broncopulmonares alérgicas y diseminadas⁹. Existen reportes de aislamientos de *A. fumigatus* en pacientes con antecedentes de TP e imagen radiológica de aspergiloma^{10,11}.

La literatura nacional es escasa y circunscrita principalmente sólo al reporte de casos; Gayoso *et al.*¹² corroboran que la infección por *Aspergillus* es más frecuente en pacientes con secuelas de TP, siendo la especie

de mayor incidencia *A. fumigatus* seguida por *A. niger* y *A. flavus*. Benza *et al.*¹⁷ manifiestan que la mayoría de pacientes refieren broncorrea crónica y hemoptisis moderada. Zurita *et al.*¹⁴ reportan el caso de aspergiloma pulmonar con antecedentes de TP causado por *A. fumigatus*. Cornejo *et al.*¹⁵ presentan el caso de un paciente con aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente con tuberculosis miliar causada por *A. fumigatus*. Sotomayor *et al.*¹⁶ reportan en 11 años de experiencia el manejo de 292 casos, cuya frecuencia es la mayor a nivel mundial.

El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia de aspergilomas en pacientes con antecedentes de TP, tos, hemoptisis, radiografía de tórax anormal y baciloscopia negativa.

MATERIALES Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos; se incluyeron como sujetos de investigación al total de pacientes con antecedentes de tuberculosis pulmonar curada, que acudían por presentar tos, hemoptisis y radiografía de tórax anormal (cavidad, fibrosis, bronquioectasia, opacidad) y baciloscopia negativa al momento de ingresar al estudio. Ellos fueron evaluados entre diciembre de 2002 y septiembre de 2004 en el Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima y en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Belén de Trujillo. Se excluyeron aquellos sujetos que se negaron a participar o que carecieron de información clínica y radiológica o que no cumplieron con proporcionar la totalidad de muestras biológicas.

AISLAMIENTO DE HONGOS

Los pacientes evaluados en el Hospital Belén de Trujillo emitieron tres muestras de esputo seriadas y consecutivas las cuales fueron procesadas en el Laboratorio de Referencia Regional de La Libertad; por otro lado, todos los pacientes evaluados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, fueron atendidos en el Servicio de Cirugía de Tórax y sometidos a procedimientos estándares del servicio en mención, colectando una porción de la pieza quirúrgica tisular pulmonar que fue remitida al Laboratorio de Microbiología para su procesamiento.

Las muestras de esputo y piezas quirúrgicas fueron procesadas mediante examen directo con KOH 10% y cultivo en agar sabouraud dextrosa – cloramfenicol 0,05% e incubadas a temperatura ambiente y 37 °C por

15 días. Los aislamientos identificados por el Laboratorio de Referencia Regional de La Libertad y el Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue fueron tipificados según el *Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de micosis oportunista y profundas*¹⁷. Las cepas identificadas fueron remitidas al Laboratorio de Micología del Instituto Nacional de Salud (INS), para la confirmación diagnóstica.

PRUEBAS SEROLÓGICAS

A todos los pacientes evaluados en ambos hospitales, se les extrajo 5 mL de sangre total mediante venopunción al vacío, los sueros obtenidos fueron conservados y transportados en refrigeración siguiendo las normas de bioseguridad al Laboratorio de Micología del INS, donde se realizó la detección de anticuerpos contra antígenos de *Aspergillus sp.* mediante la prueba de inmunodifusión (ID).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue revisado y aprobado en enero de 2003, por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud (código de inscripción 024 – 2002). En atención a ello, un investigador en cada centro hospitalario, explicó a cada paciente la finalidad del estudio y aquellos que voluntariamente decidieron participar firmaron la ficha de consentimiento informado.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos clínicos, radiológicos y de laboratorio obtenidos mediante la aplicación de una ficha epidemiológica fueron introducidos y analizados con el paquete estadístico SPSS 10,0. La edad fue expresada como la media aritmética con su desviación estándar (σ), mientras que la frecuencia de la enfermedad, ocupación y los resultados de laboratorio fueron expresados en proporciones.

RESULTADOS

En el Hospital Nacional Hipólito Unanue, se enrolaron a diez pacientes, con edades entre los 27 y 74 años (media aritmética de $42,9 \pm 17,5$ años), 70% fueron de sexo masculino, 90% de los pacientes refirieron domiciliar en diversos distritos de la provincia de Lima, mientras que sólo un paciente indicó residir en los andes centrales (provincia de Jauja – departamento de Junín).

En base a caracteres clínicos, radiológicos y de laboratorio, se determinó cinco casos de aspergiloma. Todos los casos presentaron cavidad pulmonar y fibrosis, 60% manifestaron dolor de tórax y 50% bronquioectasias, baja

de peso y fiebre. Todos los casos tuvieron presencia de anticuerpos contra *Aspergillus*, cuatro tuvieron cultivo positivos, en dos se identificó *A. fumigatus* y en dos *Aspergillus sp.* (Tabla 1).

En el Hospital Belén de Trujillo, se incluyeron a 18 pacientes, cuyas edades oscilaron entre los 18 y 70 años (media aritmética de $47,6 \pm 15,7$ años), 56% fueron de sexo femenino. Los pacientes domiciliaron en la ciudad de Trujillo (56%), provincia de Otuzco (22%), provincia de Virú (11%), un paciente procedió de la provincia de Nazca y otro no indicó su procedencia.

Se determinó aspergiloma en 39%(7/18) de los pacientes admitidos. Por cultivo, se identificó en tres pacientes *Aspergillus fumigatus*, en dos pacientes *A. niger* y en uno *A. flavus*. En los dos pacientes donde se identificó *A. niger*, no se detectó presencia de anticuerpos contra *Aspergillus*; un caso con serología positiva tuvo cultivo negativo (Tabla 1).

Al caso 22, se le realizó fuera de protocolo una tomografía axial computarizada, la cual sugirió histoplasmosis debido a que había visitado cuevas en la zona de Otuzco, sin embargo, el resultado de la inmunodifusión fue negativa para esta micosis.

En el Hospital Nacional Hipólito Unanue, los cultivos fueron positivos en 40% de los casos, mientras que en el Hospital Belén de Trujillo, fue de 33%.

La frecuencia de aspergiloma en los 28 pacientes investigados en ambos hospitales fue de 43%(12/28), por cultivo se detectó a 83,3%(10/12) de los casos y por serología la misma proporción (10/12). Por la escasa cantidad de pacientes en ambos hospitales, la sensibilidad y especificidad de la ID en relación al cultivo (prueba estándar) se determinó en forma general, siendo los valores de 80 y 88,9% respectivamente.

Los cultivos de las piezas quirúrgicas fueron positivos en 50%(4/8) de los pacientes estudiados y los obtenidos por esputo seriado y consecutivo fue de 30%(6/20), considerando sólo los casos positivos el cultivo de piezas quirúrgicas fue positivo en todos los casos (4/4) y del esputo seriado en 75%(6/8) casos.

DISCUSIÓN

La principal manifestación micótica pulmonar no invasiva en pacientes con antecedentes de TP, hemoptisis, tos, radiografía de tórax anormal con presencia de cavidades o fibrosis o bronquioectasia es el aspergiloma, tal como lo demuestra esta investigación.

Tabla 1. Presencia de aspergiloma en pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar, hemoptisis, radiografía anormal y BK negativo*.

Caso	Sexo / edad	Procedencia	Ocupación	Diagnóstico radiológico	Sintomatología	Diagnóstico micológico	
						Cultivo	Serología
Caso 1	M / 27	Lima	Estudiante	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Baja de peso, dolor torácico, fiebre	<i>Aspergillus sp.</i>	Positivo
Caso 2	M / 54	Lima	Desempleado	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Dolor torácico, fiebre	Negativo	Negativo
Caso 3	F / 74	Lima	Comerciante	Cavidades y fibrosis	Dolor torácico	Negativo	Negativo
Caso 4	F / 68	Lima	Jubilada	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Dolor torácico	Negativo	Negativo
Caso 5	M / 30	Jauja (Junín)	Comerciante Ambulante	Cavidades y fibrosis	-	<i>Aspergillus sp.</i>	Positivo
Caso 6**	M / 50	Lima	Desempleado	Cavidades y fibrosis	Dolor torácico, disnea, fiebre	Negativo	Negativo
Caso 7	M / 33	Lima	Policía	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Baja de peso, fiebre	Negativo	Negativo
Caso 8**	M / 27	Lima	Empleado	Cavidades y fibrosis	Baja de peso, fiebre	Negativo	Positivo
Caso 9	M / 29	Lima	Obrero	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Baja de peso, dolor torácico	<i>A. fumigatus</i>	Positivo
Caso 10	F / 37	Lima	Ama de Casa	Cavidades y fibrosis	Baja de peso.	<i>A. fumigatus</i>	Positivo
Caso 11	F / 26	Trujillo (La Libertad)	Comerciante	Fibrosis	Disnea	Negativo	Negativo
Caso 12	M / 45	Trujillo (La Libertad)	Agricultor	Fibrosis	Baja de peso, dolor torácico, disnea, fiebre	<i>A. flavus</i>	Positivo
Caso 13	M / 41	Virú (La Libertad)	Agricultor	Fibrosis	Cavidad	<i>A. fumigatus</i>	Positivo
Caso 14	M / 70	Otuzco (La Libertad)	Agricultor - Minero	Cavidades y fibrosis	-	<i>A. fumigatus</i>	Positivo
Caso 15	F / 67	Trujillo (La Libertad)	Ama de casa	Fibrosis	Baja de peso, dolor torácico, disnea	Negativo	Negativo
Caso 16	M / 21	Trujillo (La Libertad)	Comerciante	Fibrosis	Baja de peso, dolor torácico, fiebre	Negativo	Negativo
Caso 17	M / 62	Otuzco (La Libertad)	Comerciante	Fibrosis	-	Negativo	Negativo
Caso 18	F / 55	Trujillo (La Libertad)	Ama de casa	Fibrosis	Baja de peso, fiebre	<i>A. niger</i>	Negativo
Caso 19	F / 48	Trujillo (La Libertad)	Ama de casa	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	-	Negativo	Negativo
Caso 20	F / 45	Virú (La Libertad)	Ama de casa	Cavidad y bronquiectasias	Dolor torácico	<i>A. fumigatus</i>	Positivo
Caso 21	F / 65	Nazca (Ica)	Ama de casa	Fibrosis	Dolor torácico	Negativo	Negativo
Caso 22	F / 64	Otuzco (La Libertad)	Su casa	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Baja de peso, dolor torácico, disnea, fiebre	Negativo	Negativo
Caso 23	F / 38	Trujillo (La Libertad)	Su casa	Fibrosis	Baja de peso, fiebre	<i>A. niger</i>	Negativo
Caso 24	M / 18	Otuzco (La Libertad)	Estudiante	Fibrosis	Baja de peso, fiebre	Negativo	Negativo
Caso 25	F / 61	Trujillo (La Libertad)	Su casa	Cavidades y bronquiectasias	Baja de peso, disnea	Negativo	Negativo
Caso 26	F / 50	Trujillo (La Libertad)	Su casa	Fibrosis y bronquiectasias	Baja de peso, dolor torácico, disnea	Negativo	Positivo
Caso 27	M / 39	Trujillo (La Libertad)	Antropólogo	Bronquiectasias	Disnea.	Negativo	Negativo
Caso 28	M / 42	No indica	Obrero	Cavidades, fibrosis y bronquiectasias	Baja de peso, disnea, fiebre	Negativo	Negativo

* Los casos del 1 al 10 corresponden al Hospital Hipólito Unanue en Lima (se realizó cultivo de tejido pulmonar) y del 11 al 28 al Hospital Belén de Trujillo (se realizó cultivo seriado de esputo).

** En los casos 6 y 8 se cultivó el aspirado bronquial, en vez del tejido pulmonar.

Muchos informes señalan que el aspergiloma afecta a diversos grupos etáreos entre los 33 - 67 años^{7,18-20}, nuestros resultados indican que en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima, la edad media de los casos fue de 30 años, mientras que en el Hospital Belén de Trujillo fue de 49,1 años, perteneciendo ambas poblaciones afectadas a la población económicamente activa.

Arce *et al.*¹⁸ señalan que no existen diferencias significativas en cuanto al sexo; sin embargo, en el presente trabajo la distribución varió según el centro hospitalario, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima, la enfermedad predominó en varones (80%), lo cual también es señalado en España⁷ (81,4%), Brasil¹⁹ (91,3%) y Hong Kong²⁰ (60%), mientras que en el Hospital Belén de Trujillo predominó ligeramente en mujeres (57%).

Los 12 casos de aspergiloma hallados en ambos hospitales en un periodo de un año y nueve meses, son superiores a lo mencionado por Baquerizo⁵ que incluyó siete casos en un estudio retrospectivo de 13 años en el Hospital Temuco (Chile), Vizcaya⁷ que describió 54 aspergilomas en diez años con una prevalencia de 11%, pero nuestros resultados son inferiores a los descritos por Perfect²¹ que al examinar el espectro clínico de 1209 casos de aspergilosis en 18 hospitales de EEUU durante un año, determinó que 17,5% fueron aspergiloma, y por Arce¹⁸ que halló 70% (14/20) casos de aspergiloma durante un año en la ciudad de Ica, en una población de estudio similar a la nuestra.

Estas diferencias entre los resultados de los hospitales Hipólito Unanue de Lima, Belén de Trujillo e Ica, probablemente se deban a las fluctuaciones de los factores predisponentes asociados a un aspergiloma como el antecedente de TP, siendo su incidencia en la Dirección de Salud Lima Este a la que pertenece el Hospital Nacional Hipólito Unanue de 256,6/100 mil habitantes; mientras que en la Dirección Regional de Salud de Ica fue de 164,01/100 mil habitantes y en la Dirección Regional de Salud de La Libertad a la que pertenece el Hospital Belén de Trujillo fue de 123,74/100 mil habitantes²².

Aspergillus fumigatus es el principal agente etiológico causante del aspergiloma en ambos centros hospitalarios, siendo congruente con lo reportado por diversos estudios^{7,10-13,18,21}.

En los casos 18 y 23, se aisló *A. niger*, pero la inmunodifusión no reveló presencia de bandas de precipitación, resultados similares fueron reportados por Arce¹⁸ y Severo¹⁹, esto puede ser debido a que el antígeno usado contiene una mezcla de proteínas de diversas especies de *Aspergillus sp.* La especificidad es inferior a los repor-

tados por otros estudios nacionales^{18,23} debido a que en los casos 8 y 26 no se logró aislar el agente etiológico.

No se puede establecer con este estudio si las muestras de esputo seriado son tan efectivas como el tejido pulmonar para el cultivo de *Aspergillus sp.* debido al pequeño tamaño de la muestra; por lo que es necesario realizar investigaciones nacionales que permitan comparar los cultivos para ambos tipos de especímenes con un mayor número de muestras.

En una población que presenta unos criterios de inclusión como los señalados en este estudio, se debe de considerar como diagnóstico diferencial, el desarrollo de una micosis pulmonar no sistémica. Prospectivamente, se debe realizar estudios similares en pacientes con tuberculosis activa para determinar la concomitancia de ambas etiologías. Así mismo, evaluar la pertinencia de desarrollar antígenos autóctonos de las tres principales especies de *Aspergillus spp.* y evaluar su aplicación en el inmunodiagnóstico para mejorar los parámetros diagnósticos

A partir de esta investigación se concluye que la frecuencia de aspergiloma en los pacientes evaluados en ambos hospitales fue de 43%, siendo el principal agente etiológico *Aspergillus fumigatus*.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, por su trabajo en el procesamiento de las muestras biológicas e identificación inicial de aislamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ayman S, Pranatharthi Ch.** The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121(6): 1988-99.
2. **Franquet T, Muller N, Giménez A, Guembe P, De la Torre J, Bagué S.** Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21(4): 825-37.
3. **Aragón J, Cabrera J, Cornejo J, León E, Gayoso O, Díaz J, et al.** Prevalencia de hemoptisis luego de la cura bacteriológica en pacientes dados de alta del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered* 2003; 14(4): 167-74.
4. **Uribe A.** Hemoptisis periódica persistente: Una nueva entidad nosológica. *Diagnóstico(Perú)* 2001; 40(2): 110-12.
5. **Baquerizo A, Muñoz W, Barrientos F.** Aspergiloma pulmonar. *Rev Chil Cir* 2001; 53(5): 460-64.
6. **Patterson TF.** Aspergillosis. En: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD editors. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003.

7. **Vizcaya M, Vidal R, López J, Miret P, Valero J.** Métodos diagnósticos y control evolutivo de 54 aspergilomas pulmonares. *Rev Clin Esp* 1988; 183(8): 393-96.
8. **Gassiot C, Pino P, Rodríguez J, Ramos M, Páez I, Hundián J.** Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia. *Act Med* 2000; 9(1-2): 67-72.
9. **Koneman EW, Roberts ED.** Micología. Diagnóstico clínico y práctica de laboratorio. 3^o ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1992.
10. **Ramírez T, Alvarado G.** Presentación de un caso de aspergilosis pulmonar. En: Libro de resúmenes del II Congreso Latinoamericano de Micología. La Habana: Sociedad Latinoamericana de Micología; 1996. p. 107.
11. **Reyes T, Ramírez T, Alvarado Y.** Presentación de un caso de aspergilosis pulmonar. En: Libro de resúmenes del V Congreso Latinoamericano de Medicina Tropical. V Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. II Congreso Cubano de Medicina Tropical. 1997. La Habana: Sociedad Cubana de Microbiología y Parasitología. p. 603.
12. **Gayoso O, Chávez W, Agüero A, Gutierrez F, Livia M, Seas C, et al.** Infección por *Aspergillus* en tuberculosis residual. En: Libro de resúmenes del V Congreso Panamericano de Infectología. II Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima: Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales; 1991. p. 9.
13. **Benza J, Agüero A, Gayoso O, Bustamante B, Carcelén A.** Aspergiloma en pacientes con secuela de TBC pulmonar en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. En: Libro de resúmenes del VII Congreso Nacional de Medicina Interna. Lima: Sociedad Peruana de Medicina Interna; 1992. p. 26.
14. **Zurita S, Sánchez E, Casquero J.** Reporte de caso de aspergiloma. En: Libro de resúmenes del I Congreso Internacional de Biología. Lima: Sociedad Peruana de Biología; 1999. p. 26.
15. **Cornejo N, Dueñas R, Burnstein E, De las Casas C, Telles O, Robles J, et al.** Aspergilosis pulmonar invasiva tratada con itraconazol en un paciente con tuberculosis miliar, meningitis TBC y RAM severo a drogas antituberculosas. En: Libro de resúmenes del III Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima: Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales; 1993. p. III. 3.5.
16. **Sotomayor A, Somocurcio J, Portilla S.** Surgical management of pulmonary aspergiloma: 11 years of experience. *Int J Tub Lung Dis* 2001; 5(11 Suppl 1): S55.
17. **Casquero J, Zurita S.** Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de de micosis oportunistas y profundas. Lima: Instituto Nacional de Salud; 1997. Serie de Normas Técnicas N° 23.
18. **Arce A, Guillermo J, Torres J, Casquero J.** Aspergiloma pulmonar en el Hospital de Apoyo Departamental de Ica, Perú. 2000 – 2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19(4): 197-201.
19. **Severo L, Resin G, Da Silva N, Bernardes M, Thomas A.** Pulmonary *Aspergillus niger* intracavitary colonization. Report of 23 cases and a review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 104-10.
20. **Chu CM, Woo PC, Chong KT, Leung WS, Chan VL, Yuen KY.** Association of presence of *Aspergillus* antibodies with hemoptysis in patients with old tuberculosis or bronchiectasis but no radiologically visible mycetoma. *J Clin Microbiol* 2004; 42(2): 665-69.
21. **Perfect J, Cox G, Lee J, Kauffman C, De Repentigny L, Chapman S, Morrison V, Pappas P, Hiemenz J, Stevens D, and the Mycoses Study Group.** The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital – based survey of aspergilosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1824-33.
22. **Perú, Ministerio de Salud.** Tuberculosis en el Perú. Informe 2000. Lima: MINS/DGSP/PNCT; 2001.
23. **Uribe A, Bejar V, Cardosa L, Hernández A, Resurrección V.** Correlación de la prueba de inmunodifusión con los hallazgos de la broncofibroscopia y la tomografía axial computarizada en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar. *Rev Soc Peru Neumol* 2000; 43(2): 11-14.

Correspondencia: Blgo. Msc. José Casquero Cavero, Laboratorio de Micología, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
 Dirección: Jirón Cápac Yupanqui 1400. Jesús María. Lima, Perú.
 Teléfono: (511) 471-9920 anexo 140.
 Correo electrónico: jcasquero@ins.gob.pe