

Revisión

Aspergilosis pulmonar invasiva en el enfermo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica



José Barberán^{a,*} y José Mensa^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Montepríncipe, Universidad San Pablo-CEU, Madrid, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de julio de 2014

Aceptado el 28 de julio de 2014

On-line el 30 de septiembre de 2014

Palabras clave:

Aspergilosis pulmonar invasiva
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Voriconazol
Anfotericina B liposómica

R E S U M E N

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) se observa en pacientes inmunodeprimidos por una enfermedad oncohematológica o en receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, y, con menor frecuencia, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El deterioro de la actividad mucociliar, la disminución de la función de los macrófagos y neutrófilos por la acción de los esteroides y el uso de antibióticos de amplio espectro intervienen en el desarrollo de la API en los pacientes con EPOC. Tanto los pacientes colonizados como los que ya tienen API son de edad avanzada, se hallan en estadios evolucionados de EPOC (GOLD $\geq$ III) y presentan un gran número de comorbilidades. La mortalidad en estos pacientes también es alta debido a la dificultad de obtener un diagnóstico definitivo de API en la EPOC. Los principales signos clínicos y radiológicos de API son inespecíficos en la EPOC y las muestras tisulares que confirman el diagnóstico son a menudo difíciles de obtener.

El mal pronóstico de la API en pacientes con EPOC mejoraría con un diagnóstico más precoz que permitiera la pronta instauración del tratamiento apropiado. Algunas herramientas, como escalas y algoritmos basados en factores de riesgo de API, podrían ayudar al reconocimiento temprano de esta complicación en la EPOC.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A B S T R A C T

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a common infection in immunocompromised patients with hematological malignancies or allogeneic stem cell transplantation, and is less frequent in the context of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Mucociliary activity impairment, immunosuppression due to the inhibition of alveolar macrophages and neutrophils by steroids, and receiving broad-spectrum antibiotics, play a role in the development of IPA in COPD patients. Colonized patients or those with IPA are older, with severe COPD stage (GOLD $\geq$ III), and have a higher number of comorbidities. The mortality rate is high due to the fact that having a definitive diagnosis of IPA in COPD patients is often difficult. The main clinical and radiological signs of IPA in these types of patients are non-specific, and tissue samples for definitive diagnosis are often difficult to obtain.

The poor prognosis of IPA in COPD patients could perhaps be improved by faster diagnosis and prompt initiation of antifungal treatment. Some tools, such as scales and algorithms based on risk factors of IPA, may be useful for its early diagnosis in these patients.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Invasive pulmonary aspergillosis
Chronic obstructive pulmonary disease
Voriconazole
Liposomal amphotericin B

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: josebarberan@telefonica.net, josebarberan@teleline.es (J. Barberán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.07.004>

1130-1406/© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bajo el nombre de «aspergilosis» se engloban una serie de cuadros clínicos de diferente gravedad en relación con el grado de inmunodepresión del paciente y el deterioro anatomofuncional pulmonar. La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es característica de los pacientes oncohematológicos que sufren una inmunodepresión importante y prolongada, así como de los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y de los que padecen un síndrome mielodisplásico o una leucemia aguda en tratamiento con quimioterapia de inducción⁴⁸. Por el contrario, las formas crónicas con inclusión del aspergiloma se han descrito clásicamente en las afecciones pulmonares estructurales, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{14,44}.

Formas crónicas de aspergilosis pulmonar

Aspergiloma

El aspergiloma es una bola compuesta por micelios del hongo, moco, fibrina y células inflamatorias, que se desarrolla en una cavidad pulmonar previamente formada, secundaria a tuberculosis, sarcoidosis, quistes bronquiales, ampollas, tumores o infartos pulmonares^{4,52}. La hemoptisis es su complicación más grave y se produce por la invasión de los vasos sanguíneos superficiales^{4,46}. El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica, particularmente indicada en casos con hemoptisis no controlada. Los antifúngicos, tanto sistémicos como en instilación tópica, no han demostrado una buena eficacia^{29,44}.

Aspergilosis necrosante crónica

La aspergilosis necrosante crónica es un proceso destructivo pulmonar indolente que progresa lentamente en meses o años por invasión local^{7,14,20}. Suele cursar con fiebre, tos, expectoración y pérdida de peso. Radiológicamente se presenta como un infiltrado, a menudo cavitado, localizado generalmente en los lóbulos superiores y en los segmentos superiores de los inferiores. Es característico que se acompañe de un engrosamiento de la pleura adyacente y, en la mitad de los casos, la cavidad contiene un aspergiloma^{7,14,20,26,44}. A veces predomina la fibrosis sobre la cavitación, dando lugar a una variante radiológica denominada aspergilosis pulmonar crónica fibrosante¹⁵. Estas manifestaciones clinicoradiológicas, junto con el aislamiento de *Aspergillus* en muestras respiratorias en el paciente con EPOC, son muy indicativas de esta entidad clínica, aunque la confirmación requiere la observación de la invasión tisular local por el hongo en una biopsia pulmonar y el crecimiento del mismo en el cultivo⁴⁴. El tratamiento se puede hacer con voriconazol intravenoso u oral o anfotericina B liposómica intravenosa^{12,17,27,43,44}. La resección quirúrgica está indicada en las formas localizadas, en aquellas con mala respuesta, y en los casos de toxicidad o intolerancia al tratamiento antifúngico en pacientes jóvenes y con reserva funcional pulmonar aceptable⁷.

Aspergilosis pulmonar invasiva

En las últimas dos décadas son cada vez más frecuentes las descripciones de casos de API en los pacientes con enfermedad pulmonar estructural que han estado o están recibiendo corticoides^{1,10,37,41}. Un estudio publicado en el año 2000 en el que se incluyeron cerca de 600 casos de API, probable o probada, puso en evidencia que el 9% de los pacientes presentaban una enfermedad pulmonar³⁸. En una revisión de 50 trabajos publicados hasta el año 2000, con un número total de 1.941 casos, se observó que el 20% de los casos de API con resultado fatal correspondía a pacientes con enfermedad pulmonar previa³¹. En España la API afecta al 10-20% de los pacientes con EPOC en tratamiento con corticoides, y el número de casos ha aumentado en los últimos años^{22,35}.

La causa del aumento de los casos de API en pacientes con EPOC no está bien precisada. Se conoce que afecta a pacientes de edad avanzada, en estadios evolucionados de la enfermedad, con comorbilidad, y que han recibido tratamientos prolongados con corticoides y antibióticos^{5,22,33,47,51}. En la actualidad, los pacientes con EPOC tienen una mayor esperanza de vida; llegan a estados de deterioro funcional muy avanzados y precisan con más frecuencia ser tratados con esteroides y antibióticos^{5,22,33,47}. Las deficiencias del mecanismo de drenaje mucociliar bronquial presentes en la EPOC disminuyen el aclaramiento de la vía aérea de las conidias de *Aspergillus* inhaladas y permiten su persistencia en el moco bronquial. Por otro lado, la disminución de la actividad de los macrófagos alveolares, en gran medida por efecto de los corticoides, no evita la germinación de las conidias, que acaban invadiendo el parénquima pulmonar^{30,32}. Estudios histológicos han demostrado que el patrón de lesión tisular pulmonar de la API depende de la situación inmunológica del paciente y no es igual en enfermos neutropénicos que en no neutropénicos tratados con esteroides. En los primeros predomina la invasión vascular y la hemorragia alveolar, mientras que en los segundos predominan la infiltración de neutrófilos y monocitos y la necrosis inflamatoria. El tipo de lesión histológica explica las imágenes radiológicas (infiltrados y nódulos sin signo del halo) observadas en los pacientes con EPOC que reciben corticoides⁴⁵.

La mortalidad de los pacientes con EPOC y API es muy elevada y puede llegar incluso a superar la mortalidad de los pacientes neutropénicos con API. En un estudio en el que se comparó la API en enfermos neutropénicos con aquella en no neutropénicos, los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas tenían una mortalidad del 89%, frente al 59% de los hematológicos¹³. Asimismo, los pacientes con EPOC y API tienen una mortalidad significativamente superior a la observada en los que no sufren esta complicación²². La razón de esta elevada mortalidad está en parte relacionada con el retraso en el diagnóstico e instauración del tratamiento^{11,50}.

La API en el paciente con EPOC suele cursar con tos productiva, hemoptisis, afección del estado general, pérdida de peso y disnea. Ocasionalmente puede observarse fiebre y sudoración nocturna. El diagnóstico se establece a menudo después de varios meses de evolución, dado lo inespecífico del cuadro clínico^{5,11,22,33,42,47,51}. La posible existencia de API se debe sospechar en todo paciente con EPOC reagudizada que no mejora a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado y del empleo de dosis altas de esteroides, especialmente si se observa la aparición de un infiltrado en la placa de tórax, a menudo localizado en los vértices pulmonares, o si se aísla *Aspergillus* en el esputo⁵⁰.

Desde el punto de vista de la imagen radiológica, los hallazgos no son específicos de API en los pacientes con EPOC. Los signos más frecuentes son la aparición de infiltrados y nódulos, en general sin halo ni presencia de aire en semiluna, en correspondencia con las alteraciones histológicas antes descritas^{5,11,22,33,42,47,51}.

La obtención de muestras respiratorias (esputo, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar [LBA] o biopsia pulmonar) para el aislamiento de *Aspergillus* siempre es recomendable en estos pacientes, como lo aconsejan las últimas guías de la SEPAR³⁴. El examen directo del esputo permite detectar el hongo con rapidez con una sensibilidad de casi el 50%²⁸, que alcanza el 90% si se usan técnicas de fluorescencia². Un cultivo positivo no distingue colonización de infección, si bien la probabilidad de API aumenta conforme hay más muestras positivas^{21,25,36}. En un estudio en el que se valoraba la carga y el significado de aislamientos de *Aspergillus fumigatus* en un laboratorio de microbiología, se observó que la probabilidad de API con el aislamiento en una única muestra era del 5,85%, con el aislamiento en dos muestras, del 18,42%, y con tres, del 38,23% ($p < 0,001$)⁹. Por el contrario, un cultivo negativo no excluye API^{11,28,39}. La práctica de una fibrobroncoscopia para la obtención de LBA o biopsias puede ser difícil de realizar en los pacientes con EPOC con mala función pulmonar¹¹. La positividad

Tabla 1

Definición de aspergilosis pulmonar invasiva en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tipo de API	Criterios
Probada	Examen histológico o citológico por punción-aspiración con aguja o biopsia, obtenido de cualquier lesión pulmonar presente durante 3 meses, en el que se observan hifas compatibles con <i>Aspergillus</i> y evidencia de daño tisular, si es acompañado por cualquiera de los siguientes hallazgos: 1) Cultivo positivo para <i>Aspergillus</i> de cualquier muestra del tracto respiratorio inferior 2) Serología positiva para <i>A. fumigatus</i> 3) Confirmación por biología molecular, métodos inmunológicos o cultivo de que las hifas observadas son de <i>Aspergillus</i>
Probable	Igual que API probada, pero sin confirmación de que <i>Aspergillus</i> sea el agente causal (puntos 1, 2 y 3 no presentes o testados), o paciente con EPOC generalmente tratado con esteroides y con la enfermedad en grado avanzado (GOLD III o IV) con exacerbación reciente de la disnea ^a , imagen indicativa en la placa o TC de tórax ^b de < 3 meses ^c y una de las siguientes situaciones: 1) Imagen microscópica o cultivo positivo ^d de <i>Aspergillus</i> en una muestra del tracto respiratorio inferior 2) Serología positiva para <i>A. fumigatus</i> 3) Dos determinaciones positivas de galactomanano en suero
Posible	Paciente con EPOC normalmente tratado con esteroides, de grado avanzado (GOLD III o IV) con reciente exacerbación de la disnea ^a , imagen indicativa en la radiografía o TC de tórax ^b de < 3 meses ^c , pero con serología o cultivo para <i>Aspergillus</i> negativos
Colonización	Cultivo positivo de <i>Aspergillus</i> en muestra de tracto respiratorio inferior sin exacerbación de la disnea, broncoespasmo ni nuevo infiltrado pulmonar

Fuente: Bulpa et al.¹¹

API: aspergilosis pulmonar invasiva; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; TC: tomografía computarizada.

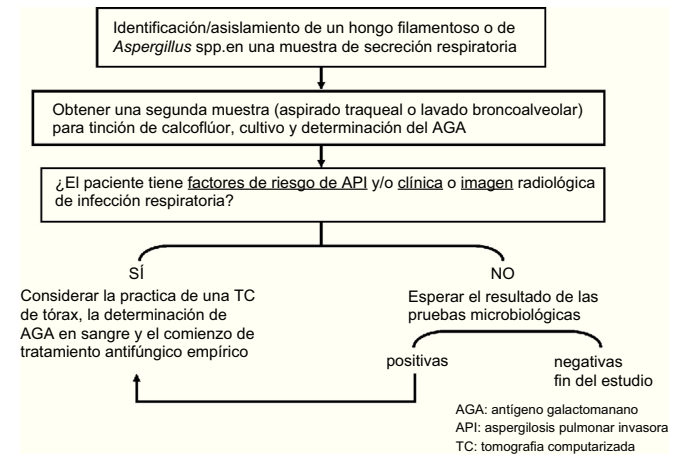
^a Exacerbación de disnea o broncoespasmo resistente a un tratamiento apropiado con inclusión de antibióticos.^b Lesión pulmonar sin respuesta a tratamiento antibiótico apropiado (dosis, ruta, espectro y actividad).^c Especialmente cavitaria. Con un tiempo superior a 3 meses son consideradas como aspergilosis pulmonares crónicas, a menos que la invasión tisular directa sea demostrada.^d Cultivo estándar, cultivo en agar glucosado de Sabouraud, o detección molecular.

del cultivo del LBA oscila entre el 46 y el 77%, y tampoco permite diferenciar la colonización de la infección^{11,28}. El diagnóstico definitivo de API solo se obtiene con la biopsia, pero el rendimiento es variable: 50-100%^{3,6,11,28,49}.

La determinación del antígeno galactomanano en suero en los pacientes con EPOC tiene una menor utilidad que en el paciente neutropénico, ya que la sensibilidad y especificidad son del 41-93% y del 85-95%, respectivamente^{23,40}. Sin embargo, es más rentable cuando se determina en el LBA (sensibilidad 88,9% y especificidad 100%)²⁴.

La European Organization for Research and Treatment of Cancer y el Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group han establecido recomendaciones precisas para el diagnóstico de la API (posible, probable y probada) en los pacientes neutropénicos, basadas en criterios de situación del paciente, clínicos y micológicos¹⁶, que no son aplicables a los pacientes con EPOC por ausencia de algunos de ellos (riesgo de infección, signo del halo y determinación de antígeno galactomanano en sangre). Con la finalidad de mejorar el pronóstico de la API con una sospecha diagnóstica temprana, Bulpa et al. han propuesto una clasificación de la API en los pacientes con EPOC basada en una revisión de la literatura (tabla 1)¹¹ que, a pesar de no haberse validado, ya se ha aplicado en algunos estudios^{5,22,33,47,51}.

Como puede deducirse por todo lo anteriormente descrito, tanto el diagnóstico clínico de la API en la EPOC como la distinción entre

**Figura 1.** Procedimiento diagnóstico.

colonización e infección ante el aislamiento de *Aspergillus* en una muestra respiratoria son difíciles de hacer de forma precoz. Por tanto, el inicio del tratamiento a menudo debe hacerse de forma empírica, basándose en el aislamiento de un hongo filamentososo en esputo junto con la presencia de factores predisponentes para API: pacientes con EPOC evolucionada en grado GOLD $\geq$ III, comorbilidad importante, uso previo de corticoides y antibióticos, estancia en una unidad de cuidados intensivos, presencia de cavidades pulmonares en la radiografía o TC de tórax y empeoramiento clínico o radiológico a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado y el uso de esteroides^{5,22,51}.

Si se considera este conjunto de datos, es recomendable la búsqueda de *Aspergillus* en muestras respiratorias de pacientes con EPOC avanzada y con comorbilidad. A partir de aislamientos de *A. fumigatus* se ha desarrollado una escala para determinar la probabilidad de API teniendo en cuenta varios parámetros, pero esta no es aplicable a los pacientes con EPOC por estar determinada para la población general⁹. También se han propuesto algoritmos diagnósticos con este mismo objetivo en el paciente crítico^{19,49}, alguno de los cuales se ha llegado a validar, y que muestra en la EPOC un valor predictivo positivo del 45% (prevalencia de API de un 20%) al 77% (prevalencia de API de un 50%), y un valor predictivo negativo del 100%⁸.

En el paciente con EPOC, el aislamiento de *Aspergillus* en el cultivo de una muestra respiratoria debe confirmarse con la obtención de otras muestras para cultivo, tinción con calcoflúor y, eventualmente, determinación del antígeno galactomanano en LBA. Además, si el paciente tiene factores de riesgo de API o clínica o imagen radiológica de infección respiratoria debe considerarse la realización de una TC de tórax, la determinación de galactomanano en suero y el inicio de tratamiento antifúngico empírico (fig. 1). El tratamiento debe realizarse con voriconazol. En caso de aislamiento de un hongo filamentososo distinto de *Aspergillus*, o de toxicidad o interferencia con el metabolismo de otros fármacos, el voriconazol puede sustituirse por anfotericina B liposómica. Si la evolución no es favorable puede considerarse la adición de anfotericina B liposómica inhalada, aunque esta indicación no está bien establecida¹⁸. Si las nuevas muestras respiratorias fueran negativas (al menos dos), probablemente se trate de una colonización bronquial o de una contaminación sin significado clínico. En caso de colonización bronquial en el paciente con EPOC avanzada en tratamiento con corticoides puede considerarse la conveniencia de instaurar tratamiento/profilaxis con anfotericina B liposómica inhalada, hasta la negativización del esputo (fig. 2). No se ha establecido la duración precisa del tratamiento, aunque se recomienda mantenerlo hasta

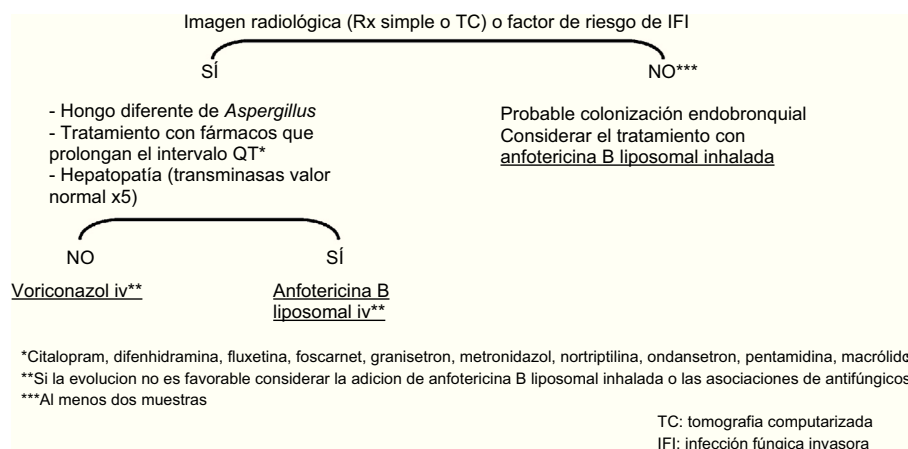


Figura 2. Tratamiento empírico.

la desaparición de la clínica y la mejoría radiológica al menos de 6 y 12 semanas¹⁹.

Bibliografía

- Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: An emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:427-9.
- Andreas S, Heindl S, Wattky C, Möller K, Rüchel R. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. *Eur Respir J.* 2000;15:407-11.
- Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med.* 1984;76:1027-34.
- Aslam PA, Eastridge CE, Hughes FA Jr. Aspergillosis of the lung: An eighteen-year experience. *Chest.* 1971;59:28-32.
- Barberán J, Sanz F, Hernández JL, Merlos S, Malmierca E, García Pérez FJ, et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect.* 2012;65:447-52.
- Bergeron A, Porcher R, Sulhian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2012;119:1831-7.
- Binder RE, Faling LJ, Pugh RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:109-24.
- Blot SI, Taccone FS, van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:56-64.
- Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2075.
- Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: Benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001;27:59-67.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30:782-800.
- Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: Pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:25-30.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: A 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:577-84.
- Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 2:25-31.
- Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 3:S265-80.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
- Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: Study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:607-14.
- García-Gallo CL, García-Fadul C, Laporta-Hernández R, Ussetti-Gil P. Traqueobronquitis aspergilar en paciente sometido a trasplante pulmonar. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:129-33.
- Garnacho Montero J, Olaechea P, Álvarez Lerma F, Álvarez Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioterap.* 2013;26:173-88.
- Geffer WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: A new look at the spectrum of *Aspergillus* infections of the lung. *Radiology.* 1981;140:313-21.
- Greub G, Bille J. *Aspergillus* species isolated from clinical specimens: Suggested clinical and microbiological criteria to determine significance. *Clin Microbiol Infect.* 1998;4:710-6.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:870-7.
- He H, Ding L, Li F, Zhan Q. Clinical features of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive respiratory diseases: A prospective study. *Crit Care.* 2011;15:R5.
- He H, Ding L, Sun B, Li F, Zhan Q. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: A prospective study. *Crit Care.* 2012;16:R138.
- Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med.* 1996;100:171-8.
- Izumikawa K, Takazono T, Kohno S. Chronic *Aspergillus* infections of the respiratory tract: Diagnosis, management and antifungal resistance. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:584-9.
- Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavity pulmonary aspergillosis. *J Infect.* 2006;52:e133-7.
- Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol.* 1986;86:518-23.
- Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet.* 1996;347:1640.
- Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:310-50.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:358-66.
- Lionakis MS, Kontoyannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet.* 2003;362:1828-38.
- Lucena P, Barberán J, Eroles G, Granizo JJ, Giménez MJ, Mir N, et al. Significance of lower respiratory tract cultures yielding *Aspergillus* spp. growth in a hospital without transplant patients. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23:190-5.
- Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Antimicrobial treatment of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: 2007 consensus statement. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:100-8.
- Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: Clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 7:24-39.
- Nalesnik MA, Myerowitz RL, Jenkins R, Lenkey J, Herbert D. Significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory secretions in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 1980;11:370-6.
- Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax.* 1991;46:15-20.
- Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *IS Aspergillus Study Group, Medicine (Baltimore).* 2000;79:250-60.
- Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1824-33.
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417-27.

41. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Report of eight cases and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1473–5.
42. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: A report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis*. 2008;5:19–27.
43. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing aspergillosis: Approach to management. *Chest*. 1997;112:541–8.
44. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002;121:1988–99.
45. Stergiopoulou T, Meletiadi J, Roilides E, Kleiner DE, Schaufele R, Roden M, et al. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:349–55.
46. Tomee JF, van der Werf TS, Latge JP, Koeter GH, Dubois AE, Kauffman HF. Serologic monitoring of disease and treatment in a patient with pulmonary aspergilloma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:199–204.
47. Tutar N, Metan G, Koç AN, Yilmaz I, Bozkurt I, Simsek ZO, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8:59.
48. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;44:531–40.
49. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10:R31.
50. Von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlendorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration*. 1995;62:341–7.
51. Xu H, Li L, Huang WJ, Wang LX, Li WF, Yuan WF. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case control study from China. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:403–8.
52. Zizzo G, Castriota-Scanderbeg A, Zarrelli N, Nardella G, Daly J, Cammisa M. Pulmonary aspergillosis complicating ankylosing spondylitis. *Radiol Med*. 1996;91:817–8.