

Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes reumatológicos. Presentación de dos casos

LORENA MALDONADO O.*, EVELYN ALBUJA A.*, MIRTHA REYES H.***,
MANUEL BARROS M.*****, CLAUDIA CARTAGENA S.*** y RODRIGO CRUZ CH.*****

Invasive pulmonary aspergillosis in rheumatological patients. Presentation of two cases

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an infection caused by fungi of the genus Aspergillus that mainly affects immunocompromised patients and corresponds to the most severe form of aspergillosis. It is associated with high morbidity and mortality, and diagnosis and timely treatment are essential. Clinical manifestations are nonspecific, so an adequate study is important for diagnosis, mainly in patients with unusual risk factors. At present, diagnostic categories have been established that consider factors of the host, traditional mycological laboratory and biomarkers such as galactomannan. These, together with the better understanding and interpretation of the tomographic images, allow us to offer an adequate management. In this article, two clinical cases of API in rheumatological patients are presented, and the usefulness of the diagnostic methods is discussed.

Key words: Invasive pulmonary aspergillosis; *Aspergillus*; immunocompromised host; galactomannan; Rheumatic Diseases.

Resumen

La aspergilosis pulmonar invasora (API) es una infección causada por hongos del género Aspergillus que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos y corresponde a la forma más grave de aspergilosis. Se asocia a una alta morbi-mortalidad, siendo fundamental un diagnóstico y tratamiento oportuno. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo que un estudio adecuado es importante para el diagnóstico, principalmente en pacientes con factores de riesgo poco habituales. En la actualidad se han establecido categorías diagnósticas que consideran factores del hospedero, laboratorio micológico tradicional y biomarcadores como galactomanano. Éstos, junto a la mejor comprensión e interpretación de las imágenes tomográficas permiten ofrecer un manejo adecuado. En este artículo, se presentan dos casos clínicos de API en pacientes reumatológicos, y se discute la utilidad de los métodos diagnósticos.

Palabras clave: Aspergilosis pulmonar invasora; *Aspergillus*; pacientes inmunocomprometidos; galactomanano; enfermedades reumatológicas.

Introducción

La aspergilosis pulmonar invasora (API) es una infección causada por hongos del género *Aspergillus*, la cual ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos y corresponde a la forma más grave de aspergilosis¹. *Aspergillus*

spp. se encuentran distribuidos de manera ubicua, principalmente en tierra y polvo, siendo la mayoría de las formas clínicas invasoras causadas por *A. fumigatus*, seguido de *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*². La población en riesgo de adquirirla corresponde principalmente a pacientes con neutropenia prolongada, trasplante alogénico de

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

** Unidad de Enfermedades Respiratorias, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

*** Departamento de Medicina Interna, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

**** Laboratorio de Micología Médica y Ambiental, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

células madre hematopoyéticas (TPH), trasplante de órgano sólido (TOS) e inmunodeficiencias heredadas o adquiridas². Puede afectar también, aunque menos frecuentemente, a pacientes con enfermedades del tejido conectivo, tales como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) o vasculitis, que son usuarios de dosis prolongadas o elevadas de corticosteroides, terapias biológicas u otros inmunosupresores, implicando así una gran carga de morbimortalidad adicional a estos pacientes³.

La mortalidad asociada a la API varía entre un 50% y hasta un 90%, dependiendo de la localización de la infección, patología de base del paciente y de la precocidad del diagnóstico e inicio de tratamiento⁴.

En Chile, al igual que la mayoría de los países, los reportes de *Aspergilosis* invasora se han asociado principalmente a enfermedad hemato-oncológica. Así lo demuestra un estudio de vigilancia de enfermedad fúngica invasora (EFI) en pacientes adultos del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre 2004 y 2008, donde la *aspergilosis* fue la EFI más frecuente en paciente hemato-oncológicos y receptores de TPH⁵. Otros estudios realizados en la región de Valparaíso son concordantes y se observó mayor frecuencia de EFI en pacientes con leucemia mieloide aguda⁶ y menor impacto en pacientes con Lupus⁷.

El diagnóstico de API es muchas veces un desafío, considerando que las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas, por lo que adquieren un rol fundamental las imágenes (TAC), el examen microscópico directo, tinciones, cultivos y la determinación de galactomanano en sangre o en LBA. La microscopía directa y cultivo en agar Sabouraud (AS) tiene una sensibilidad

que va desde 11% hasta 80%, dependiendo del tipo de muestra, enfermedad de base y momento del diagnóstico de la infección; sin embargo, no siempre es posible tomar muestras invasoras (lavado broncoalveolar o biopsias) a estos pacientes, debido a las condiciones basales y complicaciones que presentan⁸. De esta manera, adquiere mucha importancia el combinar los distintos métodos disponibles en la actualidad para mejorar la sensibilidad diagnóstica de estas infecciones.

A continuación se presentan dos casos clínicos de API en pacientes reumatológicos, revisando los factores de riesgo, la clínica y la utilidad de los métodos diagnósticos.

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 41 años, con antecedente de granulomatosis con poliangeitis de 18 años de evolución; presentaba glomerulonefritis focal y segmentaria con enfermedad renal crónica (ERC) etapa 2, paquimeningitis y sinusitis infecciosa recurrente, en tratamiento inmunosupresor con azatioprina 150 mg/día prednisona 15 mg/día; había recibido en su vida 19 pulsos de ciclofosfamida y 3 pulsos de Rituximab. Consulta por cuadro de 2 semanas de tos con expectoración hemoptoica, rinorrea, fiebre y cefalea frontal. En Tomografía computada (TC) de tórax de ingreso se evidenciaron dos lesiones cavitadas (Figura 1). Se inició tratamiento con piperacilina/tazobactam empírico. Se realizó fibrobroncoscopia que mostró una arquitectura conservada del árbol bronquial, con mucosa hiperémica en tercio inferior de tráquea, carina principal y ambos bronquios fuente, con estigmas de sangrado reciente. En el estudio del

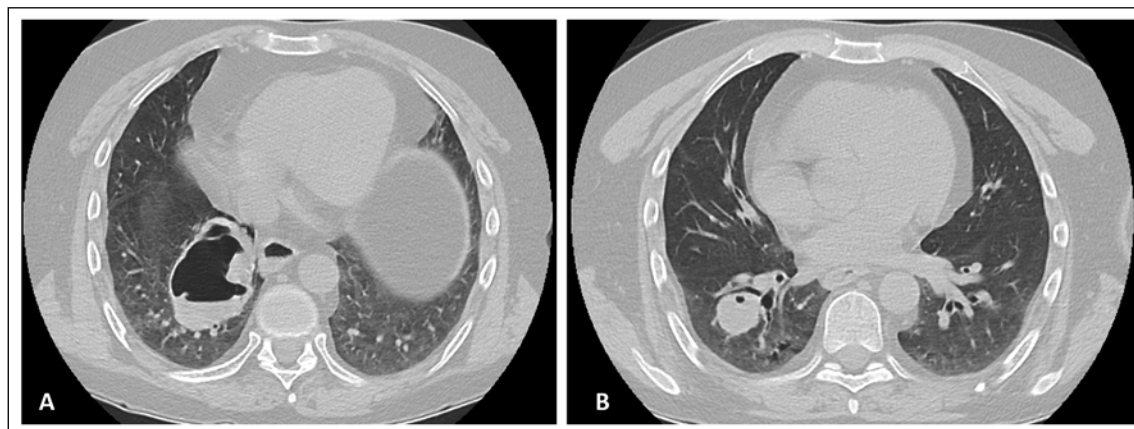


Figura 1. Tomografía computarizada de tórax con contraste. (A) Lesión cavitada en segmento medial de lóbulo inferior derecho con nivel hidroaéreo y paredes engrosadas, de 68 x 52 mm de diámetro en axial; y (B) segunda lesión cavitada en segmento basal lateral derecho con contenido líquido y pequeña área ventilada, de 34 x 24 mm de diámetro.

lavado broncoalveolar (LBA) se realizó Baciloscopía (BK) y PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, que resultaron negativas, cultivo corriente que mostró desarrollo de *Klebsiella pneumoniae* (> 100.000 UFC), citológico con frotis constituido por material hemático, macrófagos, linfocitos y células epiteliales con cambios degenerativos, tinción de azul de Prusia negativa para hemosiderina, antígeno galactomanano (GM) (+) 1,6 ng/ml (v.n $< 1,0$). Se inició Voriconazol 200 mg c/12 h ev (por 26 días), evolucionando con mejoría clínica y de laboratorio. Control 2 meses después, la TC de tórax evidenció importante disminución de lesiones (Figura 2). En el cultivo micológico de LBA, rescatado posteriormente, no hubo desarrollo de hongos filamentosos.

Caso 2

Mujer de 55 años con antecedentes de poliangeítis microscópica MPO (+) diagnosticada en 2016, ERC etapa 3, HTA e hipotiroidismo, en tratamiento con azatioprina 150 mg/día, prednisona 10 mg/día y 6 pulsos de ciclofosfamida. Consultó por cuadro de una semana de evolución de compromiso estado general con astenia y adinamia. Cursó inicialmente con deterioro agudo de función renal, sospechándose glomerulonefritis rápidamente progresiva, recibiendo plasmaféresis y pulsos de metilprednisolona. Evolucionó con buena respuesta inicial, mejorando parcialmente la función renal. Posteriormente, presentó nuevo deterioro clínico caracterizado por tos, fiebre, focalización al examen pulmonar y elevación de parámetros inflamatorios. En radiografía de tórax se evidenció lesión condensante de lóbulo medio derecho, por lo que se inició tratamiento antibiótico con piperacilina/tazobactam ajustado a función renal. Se realizó TC de tórax de control con imagen sugerente de cavitación (Figura 3). Ante estos hallazgos se realizó fibrobroncoscopia que mostró árbol bronquial sin lesiones hasta nivel sub segmentario, en segmento apical del lóbulo inferior derecho se evidenció compresión extrínseca con disminución parcial del lumen del bronquio medial del mismo lóbulo. En lavado broncoalveolar (LBA) se realizó baciloscopía y PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, que resultaron negativos, cultivo corriente negativo, antígeno galactomanano negativo y cultivo de hongos con desarrollo de *Aspergillus fumigatus* (Figuras 4 y 5). Se inició Voriconazol 200 mg c/12 h ev por 14 días y posteriormente se cambió a vía oral. La paciente evolucionó en malas condiciones generales, por persistencia de pancitopenia severa (que tenía desde su ingreso), en contexto de supresión medular evaluado con mielograma. Cursó

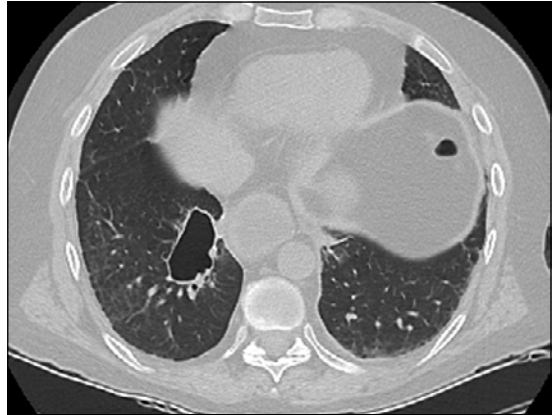


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax de control, 2 meses después: primera lesión cavitada de menor tamaño (48x27 mm), de paredes finas y solo contenido aéreo, y no se visualiza otra cavitación.

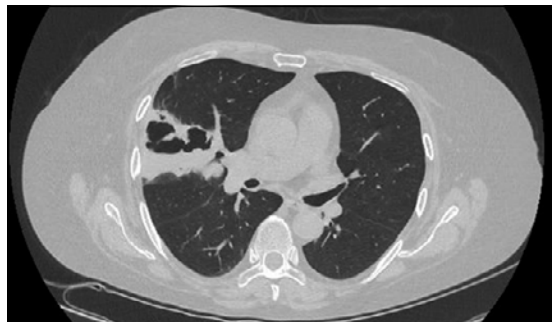


Figura 3. Tomografía computarizada de tórax (Caso 2). Lesión condensante cavitada de bordes irregulares en segmento lateral de lóbulo medio, con sospecha de cuerpo endocavitario.

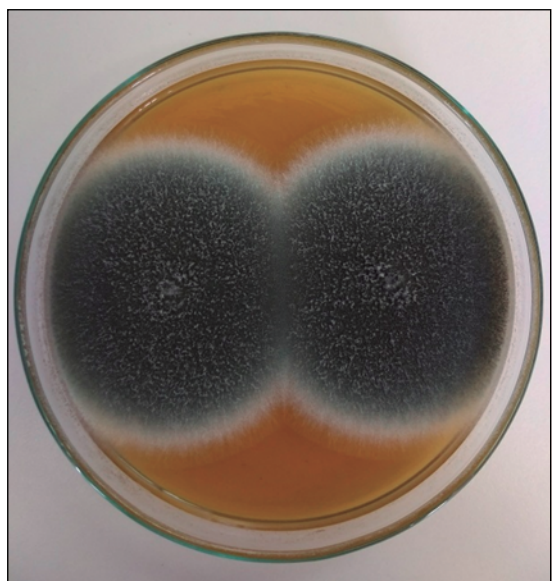


Figura 4. Colonia de *A. fumigatus* en agar malta a los 7 días de cultivo.

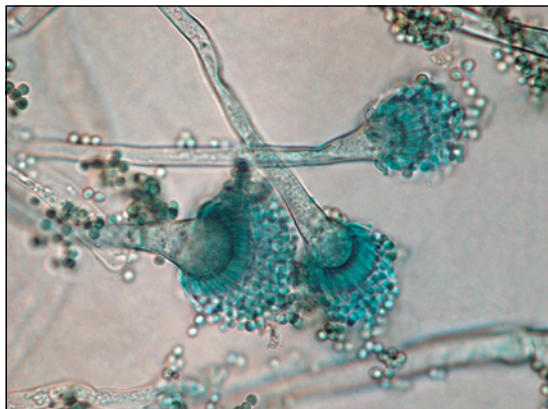


Figura 5. Cabezas conidiales monoseriadas estrictas en agar malta. Tinción de lactofenol con azul de algodón. 100 X.

finalmente con sepsis por bacilos Gram negativos y hemorragia intracranial multifocal, falleciendo.

Discusión

La aspergilosis pulmonar invasora es la infección por hongos más común en pacientes inmunocomprometidos, estando asociada a una alta morbimortalidad. La población de riesgo más conocida corresponde a pacientes hematológicos que cursan con neutropenia (< 500 neutrófilos/ mm^3 durante más de 10 días), especialmente aquellos con leucemia mieloide aguda y los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas alogénicas⁹⁻¹².

Las poblaciones no hemato-oncológicas en riesgo de presentar API son heterogéneas. Cornillet y cols.¹⁰ describen en una serie de 88 casos, que 36 correspondían a pacientes sin neoplasia hematológica ni neutropenia. Entre éstos, el factor de riesgo identificado con mayor frecuencia fue el uso de corticoide sistémico y la mayor cantidad de pacientes tenían enfermedad pulmonar crónica, trasplante de órgano sólido o enfermedad sistémica de base. La proporción de estos pacientes incluso aumenta cuando se exponen a concentraciones de esporas de > 25 UFC / m^3 en el aire del hospital¹². En un estudio multicéntrico García Vidal y cols.¹³ describen que las poblaciones no hematológicas en riesgo de API incluyeron receptores de trasplante de órgano sólido, trasplante de células madre hematopoyéticas, tumores sólidos, SIDA e inmunodeficiencia por otra causa. La mayoría de los pacientes en su serie estaban en tratamiento con glucocorticoides en dosis alta y prolongada, o con otros inmunosupresores.

La tasa de mortalidad de la API es alta y está influenciada por el estado de la enfermedad subyacente¹⁴. Para mejorar este pronóstico, se debe iniciar una terapia antimicótica adecuada lo antes posible¹, por lo que reconocer esta condición de manera oportuna es fundamental. En términos generales, el diagnóstico de API se establece en base a antecedentes clínicos, presencia de lesiones sugerentes en TC de tórax (como nódulos, con o sin un halo circundante) e histología o cultivo de tejido estéril. Sin embargo, asegurar un diagnóstico certero de enfermedad fúngica es difícil ya que los pacientes pueden no presentar síntomas y signos confiables en presencia de neutropenia y fármacos inmunomoduladores, como los corticosteroides⁹, los hallazgos imagenológicos pueden ser poco específicos¹⁵, y muchas veces no es posible tomar muestras invasoras (lavado broncoalveolar o biopsias), debido a las condiciones basales y complicaciones que presentan estos pacientes⁸. Por todas estas dificultades es que se han desarrollado criterios diagnósticos según consenso EORTC/MSG 2008¹⁶, que incluye factores de riesgo del huésped, criterios clínicos y micológicos (Tabla 1), que permiten de cierta manera acercarse al diagnóstico de una infección probada, posible o probable de API.

Bouza y cols.¹⁷ estudiaron 260 pacientes hospitalizados con aislamiento en *A. fumigatus* en diferentes muestras. Encontraron que 31 (12%) tenían enfermedad significativa. Los factores asociados a enfermedad por *Aspergillus* fueron neutropenia, uso de corticoesteroides, leucemia y tener más de una muestra con aislamiento de *A. fumigatus*.

En los casos presentados, los factores de riesgo de los pacientes lo constituyeron el estado de inmunosupresión dado por el tratamiento prolongado con corticoides y, en alguna medida, la administración de pulsos de ciclofosfamida a lo largo de los años. Existen diferencias distintivas entre las características histopatológicas de la API en la inmunosupresión inducida por glucocorticoides y la causada por neutropenia¹⁸. La administración de corticoides disminuye la capacidad fagocítica de los macrófagos, entre otros efectos, mientras los neutrófilos son reclutados a los pulmones donde se produce un ambiente inflamatorio que da lugar a daño tisular^{18,19}. Sumado a esto, varios estudios han demostrado que una dosis diaria de prednisolona de 1 mg/kg es un factor de riesgo crítico para la API en distintos escenarios de inmunosupresión (trasplante de órganos sólidos, colagenopatías)²⁰, así como también es un riesgo para cualquier infección una dosis acumulada de 700 mg de prednisona o cuando se usa de

Tabla 1. Resumen de criterios diagnósticos revisados de enfermedad fúngica invasora según consenso EORTC/MSG¹⁶

Factores del hospedero	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Receptor de TPH • Uso de corticosteroides por más de tres semanas • Uso de inmunosupresores • Inmunodeficiencia primaria
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad • Traqueobronquitis • Rinosinusitis Sinusitis en estudio de imágenes con (al menos uno): dolor agudo, escara nasal, compromiso de paredes óseas cavidad paranasal • Infección del sistema nervioso central (al menos uno): lesiones focales o reforzamiento meníngeo • Candidiasis diseminada (al menos uno post-candidemia): lesión en “ojo de bucy” en hígado/bazo o exudados en la retina
Criterios micológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Directos: tinciones o cultivos positivos • Indirectos: galactomanano o (1-3)-βd-glucano
Infección probada	<ul style="list-style-type: none"> • Tinción y/o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica
Infección probable	<ul style="list-style-type: none"> • Factores de hospedero más criterios clínicos y criterios micológicos
Infección posible	<ul style="list-style-type: none"> • Factores de hospedero más criterios clínicos y criterios micológicos

TPH: trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas.

forma crónica > 10 mg/día²¹. Por otro lado, la API en pacientes neutropénicos se caracteriza por trombosis y hemorragia intraalveolar debido al rápido crecimiento de las hifas, siendo este crecimiento del hongo lo que puede llevar a la muerte al paciente²². En este sentido, no solo los pacientes hematológicos con neutropenia severa presentan este mecanismo histopatológicos, sino también en casos de neutropenia producida por medicamentos inmunosupresores como la ciclofosfamida. Este fármaco es un agente alquilante que se une al ADN e interfiere en la replicación celular, genera depleción de leucocitos circulantes, incluyendo los neutrófilos, provocando cierto grado de neutropenia lo que constituye un riesgo para API²². En ambos casos clínicos, el uso prolongado de corticoides y probablemente la administración de pulsos de ciclofosfamida, se conjugaron para favorecer la invasión pulmonar por *Aspergillus* sp.

Respecto a la clínica presentada en los pacientes de los casos descritos, las manifestaciones fueron consistentes con síntomas respiratorios habituales, es decir, tos, fiebre, focalización al examen pulmonar, e incluso expectoración hemoptoica (en el primer caso). Sin embargo, dado lo inespecífico de esta clínica, coincidiendo con la producida por otros agentes infecciosos, no son de mayor utilidad en el diagnóstico²³. Se consideran por tanto, dentro de los criterios clínicos del

consenso EORTC/MSG, hallazgos imagenológicos sugerentes, que permitan evidenciar la infección. En la API es necesario visualizar en TC al menos uno de los siguientes signos: lesión densa, bien circunscrita con presencia o no de signo del halo, signo de media luna aérea o cavidades. El signo del halo, que consiste en la presencia de un área de atenuación en vidrio deslustrado que rodea un nódulo o masa pulmonar central, se presenta precozmente en micosis pulmonar con un alto valor, tanto en la sensibilidad como en la especificidad; sin embargo, también puede ocurrir en infecciones por Mucorales (signo del halo inverso), *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp y *P. aeruginosa*⁸. El signo del aire creciente o media luna aérea, que define una zona de desprendimiento de parénquima infartado, generalmente se presenta tardíamente, cuando el paciente se recupera de la neutropenia²⁴. En pacientes no neutropénicos, puede ser más difícil encontrar estos signos radiológicos, lo que muchas veces complica más el diagnóstico¹⁶. En los casos analizados, el hallazgo principal al TC de tórax lo constituyeron las grandes cavitaciones encontradas, por lo que se pudo considerar como una posible evidencia de API, una vez descartado otros diagnósticos diferenciales.

Los criterios micológicos, constituyen un aspecto fundamental en la configuración del diagnóstico. Siempre que sea posible, se debe

intentar obtener una muestra, ya sea por lavado bronco-alveolar (LBA), aspirado traqueal, esputo inducido o biopsia pulmonar. La demostración mediante el examen microscópico de la invasión tisular por hifas ramificadas con un ángulo en 45° proporciona un diagnóstico de infección fúngica invasora confirmada¹. Sin embargo, la sensibilidad de la microscopía para AI es variable, llegando a un 50% en el mejor de los casos²⁵. El cultivo, por otro lado, permite la identificación de la especie así como la realización de pruebas de sensibilidad antifúngica. Las especies de *Aspergillus* spp se cultivan con facilidad y crecen rápidamente en los medios de cultivo habituales a 37°C a los 2-5 días. A pesar de esto, el rendimiento del cultivo es bajo y un cultivo negativo no excluye el diagnóstico de API²⁶.

En las últimas 2 décadas, el diagnóstico de API ha mejorado a través de la detección de antígenos específicos de *Aspergillus*²⁷. El galactomanano (GM), un componente importante de la pared celular de *Aspergillus*, se libera durante la enfermedad invasora, y el nivel circulante en plasma es indicativo de la carga fúngica en el huésped. Puede detectarse mediante el inmunoensayo enzimático Platelia *Aspergillus* disponible en el mercado (GM EIA; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Francia), y los resultados se informan como un índice de densidad óptica (DO)²⁸. La detección de GM en LBA es más sensible que el cultivo para el diagnóstico de IA¹. En muestras de suero, un índice de positividad de 0,5 da como resultado una alta sensibilidad en pacientes hematológicos. La detección seriada de GM en suero en neutropenia prolongada y en receptores de trasplante alogénico de células madre durante la fase de injerto temprano tiene una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para API²⁹. De esta manera, mucho se ha estudiado de las mediciones de GM en suero o plasma, obteniendo una aceptación generalizada como un método sensible para la vigilancia prospectiva en pacientes oncohematológicos, pero no en otros grupos de riesgo³⁰. Sin embargo, más recientemente se ha recomendado la detección de GM en LBA como una prueba sensible para diagnosticar API en pacientes con distintos factores de riesgo, tanto hematológicos como no hematológicos, con un índice de positividad de 0,5 a 1³⁰⁻³⁵. La prueba también tiene valor diagnóstico en pacientes sometidos a trasplante de pulmón o que están en cuidados intensivos^{36,37}, definiéndose en estos casos una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90,4% con un valor de corte de 1,5³⁶.

Otro antígeno conocido que se libera en los

fluidos corporales en asociación con la infección por hongos es el (1-3)-β-D-glucano (BDG), que es un componente de la pared celular de muchas especies y géneros de hongos. Sin embargo, se otorga una función limitada para las pruebas exclusivas del BDG en el diagnóstico de API, aunque la combinación con GM o PCR podría mejorar la detección específica³⁸. La utilización de técnica de PCR para *Aspergillus* se ha aplicado principalmente a sangre y LBA. Para ambos tipos de muestras, una combinación con otros biomarcadores puede aumentar la probabilidad de API³⁹.

En los casos clínicos analizados se realizó examen microscópico y cultivo de hongos, así como búsqueda de antígeno GM, de las muestras de LBA. En el primer caso se obtuvo un GM con índice de positividad de 1,6 (v.n < 1,0), con un cultivo micológico negativo. En el segundo caso, el GM en LBA fue negativo, pero con cultivo positivo. Esto refuerza la utilidad de solicitar los distintos exámenes disponibles para el diagnóstico de estas infecciones. De esta forma en los casos clínicos presentados, y luego del estudio de otros diagnósticos más frecuentes, se manejaron como infección probable.

Finalmente, como se ha mencionado previamente, la precocidad del inicio de tratamiento es un factor pronóstico fundamental de la API. A pesar de no haber estudios comparativos de la terapia antifúngica en pacientes no hematológicos, voriconazol sigue siendo la primera opción, ya que se ha relacionado con una reducción de la mortalidad⁴⁰⁻⁴². En los casos clínicos, los pacientes recibieron voriconazol una vez diagnosticada la infección. El paciente del primer caso clínico, lo recibió por casi un mes dado la mejoría clínica presentada. Este paciente presentó una evolución favorable, asociada a la pronta instauración de terapia antifúngica, lo que permitió continuar con sus tratamientos habituales para sus patologías de base. El paciente del segundo caso clínico presentó complicaciones asociadas a su patología de base, lo que determinó su fallecimiento.

Conclusión

La API es una enfermedad poco frecuente, que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes que cursan con patología respiratoria y que son usuarios de corticoterapia y otros inmunosupresores. La combinación de métodos diagnósticos como examen microscópico directo, cultivo, biopsia y detección de GM en LBA contribuyen al diagnóstico oportuno de API.

Bibliografía

- 1.- ULLMANN AJ, AGUADO JM, ARIKAN-AKDAGLI S, DENNING DW, GROLL AH, LAGROU K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID/ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018, Suppl 1: e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- 2.- PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, FISHMAN JA, HADLEY S, HERBRECHT R, et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63:433-42.
- 3.- FICA A. Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 181-95.
- 4.- FORTÚN J, CARRATALÁ J, GAVALDÁ J, LIZASOAIN M, SALAVERT M, DE LA CÁMARA R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 435-54.
- 5.- RABAGLIATI B, FUENTES L, GUZMÁN D, ORELLANA U, OPORTO C. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26 : 212-19.
- 6.- CRUZ R, VIEILLE O, FUENTES H, PONCE E, PIONTELLI L. Micosis pulmonares en pacientes de la Quinta Región. Período 2007-2010. *Rev Med Chile* 2012; 140: 595-601.
- 7.- CRUZ R, ÁLVAREZ P, PROVOSTE F, DUCASSE K, GONZÁLEZ M, WILSON G, et al. Enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos en la Región de Valparaíso, Chile, desde la implementación del diagnóstico rápido de laboratorio. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32: 221-4.
- 8.- CRUZ R. Guía para el diagnóstico de laboratorio de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 173-9.
- 9.- SHERIF R, SEGAL BH. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 242-50.
- 10.- 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.
- 11.- MONTAGNA MT, LOVERO G, CORETTI C, MARTINELLI D, DELIA M, DE GIGLIO O, et al. Simiff study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection* 2014; 42: 141-51.
- 12.- VENA A, MUNOZ P, PELAEZ T, GUINEA J, VALERIO M, BOUZA E. Non-construction related Aspergillus outbreak in non-hematological patients related to high concentrations of airborne spores in non-hepa filtered areas. ID week (Poster abstract), San Diego, CA. 2015. October 7-11.
- 13.- GARCÍA-VIDAL C, PEGHIN M, CERVERA C, GUIDIOL C, RUIZ-CAMPS I, MORENO A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with invasive aspergillosis. *PLoS One* 2015; 10: e0120370.
- 14.- RAMOS ER, JIANG Y, HACHEM R, KASSIS C, KONTOYIANNIS DP, RAAD I, et al. Outcome analysis of invasive aspergillosis in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: the role of novel antimold azoles. *Oncologist* 2011; 16: 1049-60.
- 15.- GREENE RE, SCHLAMM HT, OESTMANN JW, STARK P, DURAND C, LORTHOLARY O et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-9.
- 16.- DE PAUW B, WALSH TJ, DONNELLY JP, STEVENS DA, EDWARDS JE, GALANDRA 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.
- 17.- BOUZA E, GUINEA J, PELAEZ T, PÉREZ-MOLINA J, ALCALA 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: 2075-9.
- 18.- BERENQUER J, ALLENDE MC, LEE JW, GARRETT K, LYMAN C, ALI NM, et al. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1079-86.
- 19.- ERJAVEC Z, KLUIN-NELEMANS H, VERWEIJ PE. Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 625-33.
- 20.- LIONAKIS MS, KONTOYIANNIS DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362: 1828-38.
- 21.- STUCK AE, MINDER CE, FREY FJ. Risk of complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-63.
- 22.- DAGENAIS TRT, KELLER NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 447-65.
- 23.- PATTERSON TF, KIRKPATRICK WR, WHITE M, HIEMENZ JW, WINGARD JR, DUPONT B, et al.

- Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-60.
- 24.- CAILLOT D, CASANOVAS O, BERNARD A, COUAILLER JF, DURAND C, CUISENIER B, et al. Improved management of invasive aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-47.
 - 25.- RÜCHEL R, SCHAFFRINSKI M. Versatile fluorescent staining of fungi in clinical specimens by using the optical brightener blankophor. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2694-6.
 - 26.- MORTENSEN KL, JOHANSEN HK, FUURSTED K, KNUDSEN JD, GAHRN-HANSEN B, JENSEN RH, et al. A prospective survey of *Aspergillus* spp. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1355-63.
 - 27.- D'HAESE J, THEUNISSEN K, VERMEULEN E, SCHOEMANS H, DE VLIIEGER G, LAMMERIJN L, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1258-63.
 - 28.- GUO YL, CHEN YQ, WANG K, QIN SM, WU C, KONG JL. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest* 2010; 138: 817-24.
 - 29.- MAERTENS JA, KLONT R, MASSON C, THEUNISSEN K, MEERSSEMAN W, LAGROU K, et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1329-36.
 - 30.- LEEFLANG MM, DEBETS-OSSENKOPP YJ, WANG J, VISSER CE, SCHOLTEN RJ, HOOFT L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD007394.
 - 31.- LUONG ML, CLANCY CJ, VADNERKAR A, KWAK EJ, SILVEIRA FP, WISSEL MC, et al. Comparison of an aspergillus real-time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1218-26.
 - 32.- REINWALD M, SPIESS B, HEINZ WJ, VEHRESCCHILD JJ, LASS-FLÛRL C, KIEHL M, et al. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an *Aspergillus* PCR assay and a galactomannan elisa in bronchoalveolar lavage sample. *Eur J Haematol* 2012; 89: 120-7.
 - 33.- HENG SC, MORRISSEY O, CHEN SC, THURSKY K, MANSER RL, NATION RL, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol* 2015; 41: 124-34.
 - 34.- ZOU M, TANG L, ZHAO S, ZHAO Z, CHEN L, CHEN P, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One* 2012; 7: e43347.
 - 35.- FISHER CE, STEVENS AM, LEISENRING W, PERGAM SA, BOECKH M, HOHL TM. The serum galactomannan index predicts mortality in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1001-4.
 - 36.- PASQUALOTTO AC, XAVIER MO, SÁNCHEZ LB, DE OLIVEIRA COSTA CD, SCHIO SM, CAMARGO SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation* 2010; 90: 306-11.
 - 37.- MEERSSEMAN W, LAGROU K, MAERTENS J, WILMER A, HERMANS G, VANDERSCHUEREN S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27-34.
 - 38.- KARAGEORGOPOULOS DE, VOULOUMANOU EK, NTZIORA F, MICHALOPOULOS A, RAFAILIDIS PI, FALAGAS ME. β -d-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 750-70.
 - 39.- BOCH T, REINWALD M, POSTINA P, CORNELLY OA, VEHRESCCHILD JJ, HEUSSEL CP, et al. Identification of invasive fungal diseases in immunocompromised patients by combining an aspergillus specific PCR with a multifungal DNA-microarray from primary clinical samples. *Mycoses* 2015; 58: 735-45.
 - 40.- LÓPEZ-MEDRANO F, FERNÁNDEZ-RUIZ M, SILVA JT, CARVER PL, VAN DELDEN C, MERINO E, et al. Clinical presentation and determinants of mortality of invasive pulmonary aspergillosis in kidney transplant recipients: a multinational cohort study. *Am J Transpl* 2016; 16: 3220-34.
 - 41.- CHERIAN T, GIAKOUSTIDIS A, YOKOYAMA S, HENEGHAN M, O'GRADY J, RELA M, et al. Treatment of refractory cerebral aspergillosis in a liver transplant recipient with voriconazole: case report and review of the literature. *Exp Clin Transpl* 2012; 10: 482-6.
 - 42.- PATEL DA, GAO X, STEPHENS JM, FORSHAG MS, TARALLO M. US hospital database analysis of invasive aspergillosis in the chronic obstructive pulmonary disease non-traditional host. *J Med Econ* 2011; 14: 227-37.

Correspondencia a:
 Dra. Lorena Maldonado O.
 Servicio de Medicina Interna,
 Hospital Carlos Van Buren,
 Valparaíso. V Región. Chile.
 Email: lobenma@gmail.com