

Presentaciones clínicas de la aspergilosis nosocomial

Márcio Borges Sá¹ y Ana Liebana Fiederling²

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario "12 de Octubre", Madrid; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital El Escorial, Madrid

Resumen

Aspergillus es un hongo muy frecuente en nuestro ambiente, incluyendo los hospitales, donde es el segundo hongo, después de *Candida* spp., en colonizaciones e infecciones. Las infecciones nosocomiales por *Aspergillus* han aumentado como consecuencia del aumento en pacientes inmunocomprometidos. Diferentes especies del género *Aspergillus* pueden causar infecciones nosocomiales, siendo las manifestaciones clínicas pulmonares las más frecuentes. También pueden causar infecciones primarias o secundarias extrapulmonares que afectan al cerebro, corazón, riñón, ojos y otros órganos. La mortalidad asociada a la infección invasiva es muy alta, siendo la sospecha clínico-radiológica y, principalmente, la instauración rápida del tratamiento con dosis altas de anfotericina B (convencional o en sus nuevas formulaciones), en asociación con cirugía en muchas ocasiones, los factores más importantes para disminuir la mortalidad de la aspergilosis invasiva.

Palabras clave

Aspergilosis nosocomial, Presentaciones clínicas

Clinical presentations of nosocomial aspergillosis

Summary

Aspergillus is a very ubiquitous fungal in our environment, including hospitals, being the second in frequency in colonization and infection, just after *Candida* spp. *Aspergillus* nosocomial infections have increased, because the number of immunocompromised patients has also increased. Nosocomial infections can be caused by different species of *Aspergillus*, being pulmonary manifestations the most frequent. Primary or secondary nonpulmonary infections can affect the brain, heart, kidney, eyes and other organs. The mortality due to invasive aspergillosis is very high, and a clinical-radiological suspicion and, specially the instauration of a rapid treatment with high doses of amphotericin B or its new formulations (associated with surgery in many times) may modify the mortality observed in this patients.

Key words

Nosocomial aspergillosis, Clinical presentations

Aspectos generales y factores de riesgo

La transmisión del hongo es por el aire, así los brotes en instituciones, como los hospitales, pueden provocar epidemias con importante repercusión clínica, principalmente en pacientes de riesgo o expuestos a gran cantidad de conidios. Las principales puertas de entrada para el *Aspergillus* son el pulmón y los senos paranasales, pero pueden afectar de forma primaria o secundaria otros órganos [1,2]. Las epidemias pueden ocurrir por contaminación de los sistemas de ventilación por obras cercanas o

dentro de la institución. Las esporas pueden permanecer en el aire por periodos prolongados y contaminar cualquier superficie en contacto con el aire (recientemente, el agua ha sido implicada como potencial reservorio) [1-3]. Las medidas preventivas para disminuir la contaminación ambiental son la forma más eficaz de controlar la infecciones [1-4].

Están identificados, hasta el momento, más de 300 especies de *Aspergillus*, pero la gran mayoría de enfermedades en humanos son causadas por cuatro especies: *Aspergillus fumigatus* (75-85%), *Aspergillus flavus* (5-10%), *Aspergillus niger* (1,5-3%) y *Aspergillus terreus* (2-3%) [1,4]. El desarrollo de una infección por *Aspergillus* spp. depende de la interacción de tres factores: virulencia del hongo, tipo y cantidad de la exposición y estado inmunológico del paciente [5]. En ciertos casos se ha descrito una clara evolución entre colonización y enfermedad invasiva, por lo tanto dependerá del grado de coincidencia de estos tres factores en el tiempo para desarrollar o no infección [2,5,6].

Los factores de riesgo para la infección invasiva por *Aspergillus* spp. están asociados a alteración funcional de macrófagos y neutrófilos, afectando, principalmente, neutropénicos, transplantados de médula ósea (TMO) o de órgano sólido o tras tratamiento esteroideo. Otros grupos

Dirección para correspondencia:

Dr. Márcio Borges Sá
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario 12 de Octubre
Av. Andalucía, km 5,400
28220 Madrid, España
Tel.: +34 91 390 8147 / 91 352 9320
Fax: +34 91 390 8685
E-mail: marcbr@interlink.es

de riesgo son los enfermos con VIH, enfermedad granulomatosa crónica, adictos de drogas, sarcoidosis, grandes quemados o alcohólicos [1,2,4,6]. Los factores de riesgo en trasplantados son: trasplante, reintubación, administración de esteroides o antibióticos en el preoperatorio, cirugías prolongadas y uso de fármacos antirrechazo [7]. Los pacientes VIH presentan un menor porcentaje de casos que otros inmunodeprimidos y en los primeros años de la epidemia, la incidencia era del 0,16%, pero está aumentado, probablemente por la mayor supervivencia y el uso de terapias que inducen neutropenia. Los típicos factores de riesgo para la aspergilosis están ausentes entre el 33 al 49% de las veces [8].

Hace algunos años, se han identificado pacientes con Broncopatía Pulmonar Obstructiva Crónica (BPOC) y uso de esteroides en dosis y duración muy variables con aspergilosis pulmonar invasiva (API). En 1998, Rello *et al.* [5] describían 8 casos y destacaban otros 16 en la literatura. Nosotros hemos sumado nuestra casuística a su experiencia y realizamos un estudio con un total de 18 casos (actualmente hay 27), la mayoría nosocomial [9]. Hay que considerar que los pacientes BPOC presentan un sustrato anatómico, por afectación del parénquima, que puede facilitar la invasión fúngica, hecho que ocurre en la aspergilosis semiinvasiva o necrotizante crónica.

Enfermedades pulmonares invasivas por *Aspergillus* (Tabla 1)

Las enfermedades pulmonares son secundarias a producción de toxinas (desencadenando reacciones de hipersensibilidad), colonización de espacios aéreos o invadiendo tejidos. El espectro de las presentaciones clínicas incluye: 1) enfermedades alérgicas o inmunológicas; 2) no invasivas; y 3) invasivas [1,6]. Hablaremos de las invasivas que son las infecciones nosocomiales más importantes.

Tabla 1. Presentaciones clínicas pulmonares de *Aspergillus* spp.

A) No invasivas:	B) Invasivas
A.1. Enferm. Alérgicas o Inmunológicas - Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica - Granulomatosis Broncocéntrica	B.1. Traqueobronquitis Aspergilar (TA) - TA Aspergilar - TA Ulcerativa - TA Pseudomembranosa
A.2. Enferm. No-Invasivas - Aspergiloma - Impacto Mucoide	B.2. Aspergilosis Pulmonar Invasiva B.3. Aspergilosis Necrosante Crónica

A. Traqueobronquitis aspergilar (TA)

Es una infección invasiva limitada al árbol traqueobronquial, y se caracteriza por una intensa inflamación bronquial, pero sin afectación del parénquima pulmonar. Esta entidad es descrita fundamentalmente en receptores de trasplante cardíaco y/o pulmonar, pero también en otros grupos de pacientes, como los trasplantados de hígado o riñón o con SIDA [2,6,10-12].

El diagnóstico de presunción, como en la API, se realiza al aislar este hongo en los cultivos del broncoaspirado (BAS) o del lavado broncoalveolar (LBA) y el de certeza con la demostración histológica, mediante biopsia bronquial, observando invasión de la mucosa por hifas. Curiosamente, se suele aislar *Aspergillus* spp. en LBA más frecuentemente en la TA que la API [2]. En la fibro-

broncoscopia, se visualiza una mucosa traqueal y/o bronquial con intensa inflamación, edema, placas, úlceras o pseudomembranas [2,6,12,13].

La TA puede presentarse en tres formas distintas, como se describe en la tabla 1. La TA pseudomembranosa se caracteriza por la formación de membranas blanquecinas o grandes tapones intraluminales que recubren el árbol traqueobronquial, que son secundarios a los restos del material necrótico y la acumulación de hifas. La TA ulcerativa es la forma más avanzada, con úlceras necróticas bronquiales focales o difusas. En los trasplantados pulmonares, estas lesiones suelen localizarse en la anastomosis bronquial [1,2,6,12-14]. La clínica de las tres formas es variable, siendo, inicialmente poco sintomáticas. Durante la evolución puede aparecer fiebre, disnea, tos o hemoptisis [2,6,12,14].

En la radiología, generalmente la única alteración es la presencia de áreas parcheadas de atelectasias relacionadas con los tapones de moco e hifas. La TA puede progresar hacia una API y puede existir diseminación aspergilar a otros órganos, por invasión de vasos sanguíneos locales, sin que ocurra afectación pulmonar [2,13].

B. Aspergilosis Pulmonar Invasiva

La API es la forma de presentación más grave y frecuentemente fatal causada por *Aspergillus* spp., generalmente en pacientes con alguna inmunosupresión de base, pero entre el 5 y el 15% de las series, ocurren en enfermos considerados inmunocompetentes. Los pacientes neutropénicos presentan un riesgo que aumenta a medida que la aplasia se prolonga en el tiempo y/o se asocia a esteroides [1,4,6,13,14].

La API es una neumonitis necrotizante con invasión vascular secundaria a la proliferación de *Aspergillus* spp. en el parénquima pulmonar. El parénquima puede ser invadido por la proliferación de hifas en los alveolos o endobronquiales que invaden las arterias submucosas por vía transbronquial. Esta enfermedad puede presentarse de diferentes formas: infarto hemorrágico, bronconeumonía necrotizante, abscesos pulmonares únicos o múltiples o neumonía lobular. Las dos primeras son las más frecuentes formas de presentación clínica y radiológica [1,2,4-7,10,13,14]. La manifestación más común es el infarto hemorrágico, que presenta dos patrones anatomopatológicos: nódulos bien definidos con un centro pálido correspondiente a una zona de necrosis (probablemente producidas por toxinas locales) y un anillo hemorrágico circundante; o un área hemorrágica mal definida con una forma de cuña con base pleural, semejante a un infarto tromboembólico. Este último sugiere oclusión vascular con una necrosis isquémica. Histológicamente, estos dos patrones reflejan necrosis del parénquima, asociado a procesos de coagulación y hemorragia intraalveolar adyacente. Además, existe de forma característica una gran permeabilidad vascular y oclusión de arterias de pequeño o mediano tamaño por las hifas [1,2,4,5,10,11,13].

La forma de presentación más típica de la API es la fiebre con nódulos o infiltrados pulmonares bilaterales, que suele ser rápidamente progresiva y con mala respuesta al tratamiento empírico de amplio espectro con antibióticos [5,13]. Temporalmente, la API suele aparecer de forma distinta en los diferentes grupos de riesgo: a partir de la segunda semana en los neutropénicos tras tratamiento quimioterápico o TMO, o entre el primer y segundo mes tras un trasplante de órgano sólido [4]. Las principales manifestaciones clínicas, además de la fiebre, son disnea, taquipnea, tos no productiva, hemoptisis, dolor torácico tipo pleurítico, sibilancias y crepitantes localizados. Estos

signos y síntomas no nos ayudan a diferenciar esta enfermedad de otras etiologías infecciosas. La trombosis de los grandes vasos puede sugerir un tromboembolismo pulmonar agudo [1,2,6,10,11,13]. La afectación pulmonar es la más frecuente, siendo la única manifestación clínica en más del 60% de los casos [5]. Los pacientes pueden presentar shock, principalmente de origen séptico o, menos frecuentemente, por una insuficiencia suprarrenal. Tras la invasión pulmonar y vascular, puede afectar otros órganos, tales como, el sistema nervioso central (SNC), riñón, corazón, hígado, bazo, huesos, piel, tiroides, suprarrenales, etc. La afectación extrapulmonar secundaria más frecuente es la del SNC (50-65%) y según nuestra experiencia 63%, con infartos o abscesos y con manifestaciones neurológicas focales. La segunda en frecuencia es la gastrointestinal en 35-45% [1,2,4-14].

La radiología de tórax puede presentar diferentes patrones, pero los más frecuentes son los infiltrados pulmonares parcheados bilaterales o las lesiones nodulares con o sin cavitación con afectación uni o bilateral (Figura 1). Estos infiltrados alveolares suelen confluir con el tiempo, formando pequeños nódulos. Otros patrones menos frecuentes son la imagen de infarto pulmonar tipo consolidaciones cuneiformes con base pulmonar (muy típicos de API) o, muy raramente, el derrame pleural. Ocasionalmente, la radiografía de tórax puede ser normal en fases iniciales en menos del 10% de los casos. En los pacientes neutropénicos, la aparición de un neumotórax espontáneo es altamente sugerente de una API o de mucormicosis pulmonar [1,2,4-6,11,13,14].



Figura 1. Varón de 60 años con artritis reumatoide de larga evolución en tratamiento crónico con esteroides y metotrexate. La radiografía de tórax objetiva la fase inicial, con nódulos bilaterales.

Sin duda, la prueba de imagen de elección, ante la sospecha de una API, es la tomografía computerizada (TAC), pues presenta mejor sensibilidad para objetivar los nódulos, zonas de cavitación, formación de semilunas aéreas (estos dos signos son característicos, pero más tardíos), infiltrados intersticiales o alveolares, y otras imágenes características como el “signo del halo” o del “aire en menisco”. El signo del halo es característico y precoz de la API en pacientes neutropénicos, donde existe una zona de atenuación (que corresponde a hemorragia) que rodea

una parte central más densa (que corresponde a una necrosis del parénquima pulmonar). Pero en otros pacientes, como los que presentan BPOC y uso de esteroides, esta imagen no suele producirse, observándose nódulos espiculados y mal delimitados (Figura 2). A medida que progresa la enfermedad, y existe recuperación de los neutrófilos, los nódulos pueden cavitarse, formando el signo de “aire de menisco”. Estas dos lesiones son altamente sugerentes de API pero, ocasionalmente, pueden ser secundarios a infecciones por otros hongos como: *Fusarium*, *Blastoschizomyces*, *Trichosporon* o zygomicetos. En el TAC las lesiones características son los nódulos múltiples, con o sin cavitación (Figuras 3 y 4) y las imágenes de cuña triangular en base pulmonar (asociado a síntomas de infarto pulmonar en menos del 30%). A pesar de ser la prueba de elección, la TAC no ha demostrado que mejore el pronóstico posterior del paciente [1,2,4-7,9-11,13].

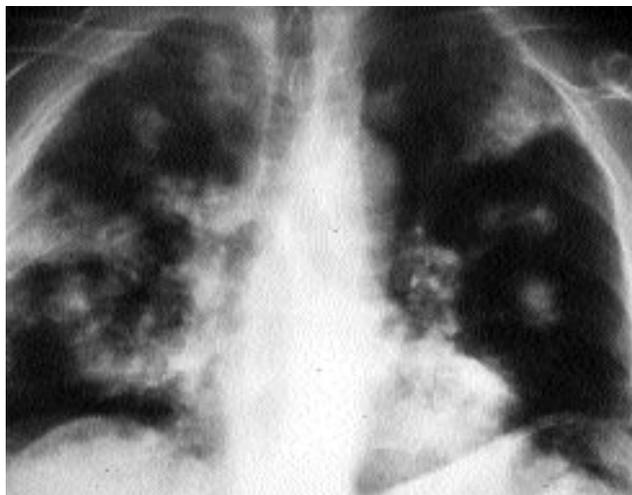


Figura 2. El mismo paciente de la figura 1 en una fase más avanzada. Además de más nódulos se objetiva imagen de infarto pulmonar cuneiforme en lóbulo superior izquierdo y medio derecho e imagen de consolidación parenquimatosa en lóbulo inferior derecho.

El mayor problema en la API sigue siendo el diagnóstico, pero en pacientes con factores de riesgo donde se ha aislado *Aspergillus* spp. en muestras respiratorias (BAS o LBA) e imágenes sugerentes de API en el TAC se debe iniciar tratamiento antifúngico con anfotericina B (en nuestra opinión, con las nuevas formulaciones que alcanzan dosis más altas precozmente y con menor toxicidad), pues este es el factor modificable con mayor repercusión en la evolución clínica [4-7,11,13].

La mortalidad por API sigue siendo extraordinariamente elevada en la gran mayoría de las series, entre 57% y el 100%, dependiendo de factores como: precocidad del diagnóstico e instauración del tratamiento, asociación con dos o más factores de riesgo, enfermedad de base, tiempo y tipo de inmunosupresión, ingreso en UCI, desarrollo de un Síndrome del Distress Respiratorio y ventilación mecánica, Fracaso Multiorgánico (FMO) [4-7,9,10]. En nuestra experiencia en pacientes ingresados en UCI, la mortalidad es del 92% en pacientes con neutropenia tras quimioterapia, del 97% en TMO, del 91% en transplantados hepáticos, del 85% tras tratamiento esteroideo sin otros factores de riesgo y del 98% en BPOC con API. El motivo de exitus, en BPOC fue hipoxia refractaria en 55% y en 45% por FMO.

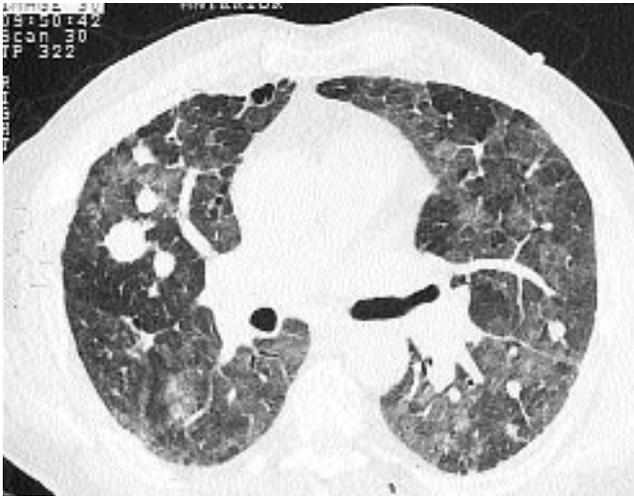


Figura 3. TAC de un paciente con leucemia mieloide aguda tras quimioterapia. Se objetivan nódulos regulares bilaterales de diferentes diámetros, además de zonas de parénquima donde se inicia consolidación pulmonar.

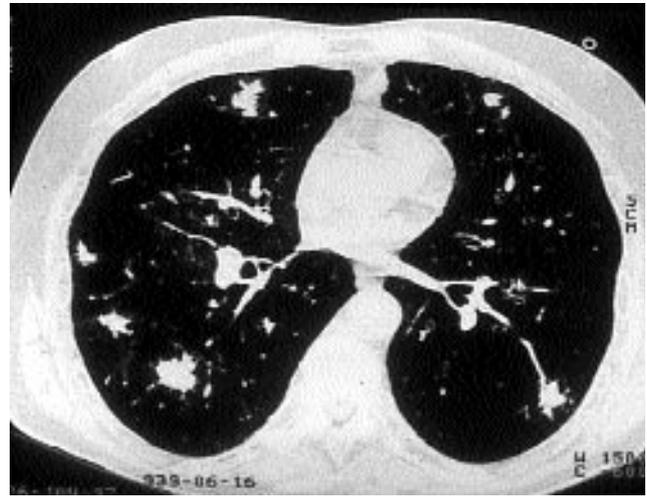


Figura 4. TAC de un paciente con BPOC en tratamiento con esteroides desde unos días antes y en el que tras cuadro de fiebre, tos y disnea se objetivan varios nódulos irregulares bilaterales, principalmente en la periferia del parénquima pulmonar.

Tabla 2. Infecciones nosocomiales extrapulmonares por *Aspergillus spp.*

	Senos	Oídos	Ojos	Snc *	Piel	Óseas	Cardíaco	Digestivo	Urinario
Diseminación	Hemática Contigüidad	Hemática Contigüidad Posttrauma	Hemática - ID - ADVP - endocarditis Inoculación postrauma PostQx	Hemática Contigüidad PostQx	- Hemática - Inoculación directa	- Directa - Traumática - Inoculación PostQx - Hemática	Hemática Ruptura absceso Contigüidad	Hemática Secundaria a diálisis peritoneal	Hemática
Grupos de Riesgo	Neutropenicos API	SIDA Leucemia	ID	- Absceso: ID;API;ADVP - Infarto: ID; API - Meningitis: ADVP; TBC ID, Diabetes	ID Quemados Neonatos API	- ID - ADVP - Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) - API	ID API ADVP	- ID - Insuf Renal - Crónica - API	- ID - API - ADVP - EGC - Diabetes
Clínica	Dolor sinusal Proptosis Epistaxis Ceguera monocular	Otalgia Supuración	Endoftalmitis Absceso escleral	Absceso(s) cerebral o epidural Meningitis HSA	- Únicas o ** Múltiples - Pápulas - Pústulas - Escara negra - Úlcera central	- Osteomielitis - Discitis	- Diseña - Dolor tórax - Arritmias - Fiebre - Taponamiento	- Dolor abd. - Úlceras - Ileo paralít. - Peritonitis - Diarrea -	- Dolor lumbar - Insuf Renal - Oliguria - NTA
Característ.	- Inicio en nariz o senos - <i>A. flavus</i>	Raramente es invasiva		- Meningitis es muy rara - Infarto: oclusión vaso	- Raramente son primarias - + Frecuente Extremidades	Afectación vertebral o en costillas	- Endocarditis# - Pericarditis - Miocarditis	- Esófago + frecuente - Cólón - I. Delgado	- Renal - Ureteral - Próstata
Tratamiento	Qx + Médico	T. sistémico	-T. Local -T. Sistémico - Qx: <i>vitrectomía</i> <i>debridar</i> <i>iridectomía</i>	-T sistémico -T Intratecal - Qx Drenaje Lobectomía	-T sistémico -Qx Desbridar -T. Local	-T sistémico - Qx	-T sistémico - Qx: Drenaje pericárdico Recambio válvular	-T sistémico -Retirar catet -Qx en perforados	-T sistémico - Qx
Evolución	EX 20-100%	EX 5-35%	Enf base	EX > 90%	Enf base	Enf base	EX 10-95%	EX 35-92%	EX 23-70%

Qx: cirugía; ID: Inmunodeprimidos; EX: Exitus; Enf base: el pronóstico depende de la patología de base; T.: tratamiento; TBC: tuberculosis; NTA: necrosis tubular aguda; # los hemocultivos raramente son positivos.
*: Las lesiones más frecuentes son los abscesos y el infarto cerebral; **: corresponde a la secuencia de las lesiones cutáneas por *Aspergillus spp.*

C. Aspergilosis semiinvasiva o necrotizante crónica

La ANC es una forma menos común de presentación subaguda o crónica de inflamación parenquimatosa y/o pleural por *Aspergillus* spp. La ANC se caracteriza histológicamente por invadir el parénquima pulmonar, pero respeta los vasos sanguíneos, al contrario que la API [2,6,13]. Raramente se ha descrito en hospitales, pero sí en centros de enfermos crónicos. Esta presentación suele ocurrir en pacientes con alteración de los mecanismos de defensa locales pulmonares y/o con inmunosupresión leve. La mayoría de los enfermos son ancianos, con BPOC, bronquiectasias, antecedente de resección quirúrgica previa, enfermedad micobacteriana inactiva o neumoniosis [2, 10, 14]. En una reciente serie con 33 pacientes con enfermedad invasiva por *Aspergillus* un 30% presentaban una ANC [14].

Los síntomas evolucionan de forma lenta con tos y expectoración asociados a disnea, confundiendo con los propios de la enfermedad de base asociados a infiltrados o cavitaciones, principalmente en lóbulos superiores. Otros son la fiebre, pérdida de peso y leucocitosis. Puede invadir mediastino, espacio pleural o pared torácica, pero es poco frecuente la diseminación a distancia [1,2,6,14]. La sospecha clínica razonable debe incluir los pacientes de riesgo con mala respuesta al tratamiento convencional (antibióticos de amplio espectro y esteroides inhalados), con aislamiento del hongo en BAS o LBA y con infiltrados alveolares mal definidos [1,6,14]. A diferencia de la API, las precipitinas suelen ser positivas en la ANC [2]. La mortalidad relacionada con la ANC es mucho menor que la de la API, alrededor del 15-19% [6,14].

Enfermedades extrapulmonares por *Aspergillus*

Las infecciones invasivas extrapulmonares nosocomiales por *Aspergillus* spp. pueden afectar de forma primaria o, más frecuentemente, secundaria a infección pulmonar diferentes órganos. En la tabla 2, se describen sus principales características.

Consideraciones finales

La aspergilosis nosocomial es una entidad que aumenta exponencialmente en frecuencia por el incremento de pacientes inmunodeprimidos y en otros grupos (BPOC). El mejor método para disminuir su incidencia intrahospitalaria sigue siendo la prevención. La morbilidad por enfermedades pulmonares nosocomiales, principalmente la API, y extrapulmonares sigue muy elevada, siendo el grado de sospecha clínico-radiológica y el inicio precoz del tratamiento el factor más decisivo en el pronóstico. El pronóstico de las enfermedades extrapulmonares depende de la localización, si hay afectación pulmonar asociada, de la patología de base y de la instauración del tratamiento médico y quirúrgico (si es necesario) lo más precozmente posible.

Bibliografía

- Bennet JE. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Eds.). Principle and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone, 1995:2306-2311.
- Fraser RS, Paré JA, Fraser RG, Paré PD. Hongos y Actinomyces. En: Fraser RS, Paré JA, Fraser RG, Paré PD (Eds.). Sinopsis de enfermedades del tórax. Madrid, Marban, Edición Española, 2ª ed, 1996: 332-366.
- VandenBergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 221-227.
- Verweij PE, de Pauw BE. Avances recientes en el manejo de la aspergilosis nosocomial en Unidades Onco-Hematológicas. En: Picazo JJ, Bouza E (Eds.) Infección. Bilbao, Servisistem 2000 SL, 1999: 157-176.
- 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: 1473-1475.
- Usseti P, De Pablo A, Cruz M. Aspergilosis pulmonar. En: Rello J, Gallego M (Eds.). Implicaciones terapéuticas de la neumonía nosocomial grave. Barcelona, EDIKA MED, 2000; 97-108.
- Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1045-1074.
- Lozano F, Corzo JE, Gómez JM. Infecciones fúngicas graves en pacientes con infección por el VIH. En: Leon Gil C (Ed.). Infección por VIH y UCI. Madrid, EMISA, 1997: 165-202.
- Sá Borges M, Esandi M, Gallego M, Domingo C, Valles J, Rello J. Aspergilosis pulmonar invasiva y broncopatía pulmonar obstructiva crónica. *Medicina Intensiva* 1998 (S 291): 78.
- Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Infectious complications part 1. Respiration* 1999; 66: 95-109.
- Tamm M. The lung in the immunocompromised patient. *Infectious complications part 2. Respiration* 1999; 66: 199-207.
- Denning D, Marshall S. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 552-556.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
- Ferré A, Domingo P, Alonso C, Franquet T, Gurgui M, Verger G. Aspergilosis pulmonar invasiva: estudio de 33 casos. *Med Clin* 1998; 110: 421-425.