

# CASO CLINICO: ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA TRATADA CON VORICONAZOL EN PACIENTE CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

(Clinical case: invasive pulmonary aspergillosis treated with Voriconazol in an AIDS patient)

H. Arias(1), R. Cruz (2) , M.de la Prida (3),  
W. Jensen (4), R. Ahumada (4), M. Huilcaman (4)

(1) Medicina Interna, Hospital Gustavo Fricke, (2) Cátedra de Micología U de Valparaíso, (3) Respiratorio, Hospital Gustavo Fricke  
(4) Infectología ,Hospital Gustavo Fricke  
rcruzchoappa@gmail.com

**Palabras clave:** Aspergilosis invasiva, VIH, Voriconazol  
**Key words:** Invasive aspergillosis, VIH, Voriconazol

## RESUMEN

Se reporta un caso clínico de aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente de 29 años VIH(+) en etapa SIDA, sin antecedentes mórbidos conocidos, con diagnóstico inicial de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Fue tratado con éxito, pero sin asistir a controles posterior a su alta. Tres meses después ingresa al servicio de Urgencias del Hospital Gustavo Fricke con tos productiva mucopurulenta, disnea progresiva, fiebre intermitente y compromiso del estado general. La radiografía de tórax sugirió neumonía atípica, detectándose en los exámenes *Pneumocystis jirovecii* y *Enterobacter aerógenes*, por lo que se inicia tratamiento con Cotrimoxazol y Ertapenem. En los cultivos en agar Sabouraud se detectó abundante desarrollo de *Aspergillus fumigatus*, por lo que se empieza tratamiento con anfotericina B en dosis crecientes hasta alcanzar 50 mg/día, sin embargo, por reacciones adversas severas se decidió tratamiento con Voriconazol intravenoso y luego oral, con buena respuesta clínica, radiológica y de laboratorio. Es dado de alta con tratamiento con Voriconazol oral, además de profilaxis secundaria para *P. jirovecii* y *Mycobacterium avium*.

## INTRODUCCION

Las infecciones fúngicas invasivas han aumentado en las últimas décadas debido al aumento de los pacientes inmunodeprimidos y a tratamientos médicos y quirúrgicos

Recibido el 21 Octubre 2008

Aceptado el 15 Diciembre 2008

## ABSTRACT

A clinical case of an invasive pulmonary aspergillosis in a 29 aged VIH (+) patient, at an AIDS stage, lacking any known morbid data, and bearing an initial diagnosis of pneumonia by *Pneumocystis jirovecii* is herein described. Was successfully treated even though he failed to attend subsequent health controls. Three months later he is admitted in the Hospital Gustavo Fricke, showing productive mucopurulent cough, progressive disnea, intermittent fever and his overall health condition resulting deeply compromised. Thorax X-ray revealed an atypical pneumonia together with the presence of *P. jirovecii* and *Enterobacter aerogenes*, and decided to treat him with Cotrimoxazol and Ertapenem. Meanwhile in agar cultures a heavy development of *Aspergillus fumigatus* was detected, thus the patient was given Anfotericina B in increasing doses up to reach 50mg/day; however due to some severe adverse reactions, the treatment with intravenous and later oral Voriconazol, which rendered satisfactory clinical, radiological and laboratory responses was ultimately preferred. The patient is discharged from the hospital and advised to continue with oral Voriconazol besides undergoing secondary profilaxis for *P. jirovecii* and *Mycobacterium avium*.

agresivos (Bennet, 2005). Aproximadamente unas 20 especies de *Aspergillus* se han relacionado con patologías humanas. De éstas, las más importantes en frecuencia son *A. fumigatus* (80% del total), *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus* (Thompson *et al.*, 1987; Walsh & Dixon, 1989; Herbrecht *et al.*, 2002). La mayoría de estas

especies esporulan profusamente con una alta dispersión anemófila de sus conidios, los cuales por su reducido tamaño, pueden ser inhalados causando multiplicación e invasión pulmonar o de otros órganos, en dependencia de la respuesta inmune del huésped (Bennet, 2005; Sanchez, 2000). Las aspergilosis invasivas presentan una alta mortalidad, la cual varía desde un 50% hasta un 90% dependiendo de la localización de la infección, patología de base del paciente y de la precocidad del diagnóstico e inicio de tratamiento (Pontón, 2003). En la actualidad se cuenta con exámenes como el test de galactomanano y la tomografía axial computada (TAC), cuyo signo más precoz en aspergilosis pulmonar invasiva es el signo del halo. Estas pruebas, además de cultivos, examen microscópico directo, biopsia y biología molecular (Guzmán, 2005), permiten un diagnóstico oportuno en pacientes con factores de riesgo para tales infecciones. El patrón de referencia que permite establecer de forma probada, probable o posible la existencia de una infección fúngica por un hongo filamentoso, corresponde a los criterios conjuntos de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el Mycoses Study Group del NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) de EE.UU (Pontón, 2003; Ascioğlu *et al.*, 2002).

Los factores de riesgo, criterios microbiológicos y clínicos para aspergilosis invasiva son variados, entre los factores de riesgo se destacan: **(a)** Menos de 500 neutrófilos /mm<sup>3</sup> por más de 10 días, **(b)** fiebre persistente (más de 96 hrs) refractaria a antibióticos de amplio espectro en pacientes de alto riesgo, **(c)** temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C, **(d)** neutropenia por más de 10 días en los 60 días anteriores, **(e)** uso de inmunosupresores en los 30 últimos días, **(f)** infección fúngica invasiva (probada o probable) durante el episodio neutropénico previo, **(g)** coexistencia de SIDA sintomático, **(h)** signos y síntomas de enfermedad injerto contra huésped severa o enfermedad extensa crónica, **(j)** uso prolongado (más de 3 semanas) de corticoides en los 60 días previos.

Dentro de los criterios microbiológicos en aspergilosis pulmonar se debe considerar: **(a)** cultivo positivo para *Aspergillus* spp. a partir de esputo o lavado broncoalveolar, **(b)** cultivo positivo o citología o microscopia directa positiva para *Aspergillus* spp. de esputo o lavado broncoalveolar, **(c)** antígenos de *Aspergillus* spp. positivo en muestras de lavado broncoalveolar, **(d)** citología o microscopia directa positiva para *Aspergillus* spp. en muestras habitualmente estériles.

Dentro de los criterios clínicos de infección pulmonar por *Aspergillus* se deben considerar: **(a) criterios mayores:** cualquiera de los siguientes hallazgos de la tomografía axial computarizada: signo del halo, signo

del crecente aéreo (o signo de la media luna) o cavitación sin área de consolidación (excluyendo *Mycobacterium*, *Legionella* o *Nocardia* spp.) y **(b) criterios menores:** síntomas (tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea), roce pleural, nueva opacidad radiológica, derrame pleural.

## CASO CLINICO

Paciente de 29 años, soltero, homosexual, sin antecedentes mórbidos conocidos.

El 15 de Enero del 2008 tras cuadro de tos seca, baja de peso y disnea progresiva, es derivado desde el Hospital de Quintero con diagnóstico presuntivo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En esa oportunidad se detecta una LDH de 1046 UI/l, elevación de PCR y un infiltrado radiológico intersticial de ambos campos pulmonares, por lo que se inició tratamiento con Ceftriaxona y Cotrimoxazol E.V, el mismo que se mantuvo por 14 días hasta el alta, continuando con tratamiento oral. Durante la hospitalización se realizó un test de Elisa para VIH el cual resultó positivo y un recuento de CD4 de 14 células. El examen del lavado broncoalveolar no detectó presencia de *Pneumocystis* y el cultivo de Koch fue negativo.

El paciente no asistió a controles en policlínico de infectología hasta el 15 de abril del 2008, fecha en la que es derivado por médico particular al servicio de Urgencias del Hospital Gustavo Fricke con historia de cuadro de tos productiva mucopurulenta, disnea progresiva, fiebre intermitente y compromiso del estado general asociado a radiografía de tórax que sugirió neumonía atípica sin que se pudiera descartar un proceso tuberculoso (Fig. 1).

Ingresó al Hospital Gustavo Fricke el día 17 de Abril de 2008. Dentro del examen físico destacó leucoplasia vellosa, sin adenopatías cervicales, axilares ni inguinales, murmullo pulmonar disminuido globalmente y crepitantes bilaterales pero con predominio izquierdo y condilomas acuminados en región anal.

De los exámenes de laboratorio destacó una elevación significativa de PCR, no se solicitó LDH a su ingreso, leucocitos de 4.600 x mm<sup>3</sup>, hematocrito de 29%, sin falla respiratoria hipoxémica y baciloscopías negativas. El día 18 de Abril se observó en muestra de expectoración y mediante tinción de azul de toluidina presencia de moderada cantidad de *Pneumocystis jirovecii* por lo que se inicia tratamiento con Cotrimoxazol ev.

Se solicitó fibrobroncoscopia la cual mostró una arquitectura conservada del árbol bronquial y abundante secreción mucopurulenta. El cultivo del LBA mostró desarrollo de *Enterobacter aerogenes* con un recuento de colonias significativo por lo que se inició tratamiento según antibiograma con Ertapenem a dosis de 1 g al día. Al mismo tiempo, los 6 cultivos en agar Sabouraud a 37° mostraron abundante desarrollo de *Aspergillus fumigatus*



**Fig. 1. Radiografía de tórax que sugirió neumonía atípica**



**Fig. 2. Aspergillus Fumigatus**



**Fig. 3. TAC inicial con compromiso parenquimatoso bilateral, predominantemente en pulmon izquierdo**



**Fig 4. TAC de tórax que muestra signo del halo, característico de la aspergilosis pulmonar invasiva.**



**Fig. 5. TAC control de tratamiento**

complex (Fig. 2), por lo que se inició tratamiento con Anfotericina B (AMB) en dosis crecientes hasta alcanzar los 50 mg/día, tratamiento que se mantuvo por 10 días, tiempo en el cual presentó deterioro moderado de su

función renal, hipokalemia y datos que apoyaron una colestasia, por lo que se suspendió la Anfotericina y se inició terapia con Voriconazol en dosis de 6mg/kg cada 12 horas el primer día y posteriormente 4 mg/kg cada 12 horas inicialmente por vía endovenosa.

El scanner de tórax inicial mostró lesiones pulmonares bilaterales, con compromiso predominantemente del parénquima pulmonar izquierdo (Fig.3) y lesión cavitada con signo del halo característico de aspergilosis pulmonar invasiva (Fig.4) y mínimo derrame pericárdico.

Finalmente el recuento de CD4 fue de 9 células por lo que se inició profilaxis para *Mycobacterium avium* con Azitromicina 500 mg semanal.

El paciente evolucionó favorablemente manteniendo parámetros sépticos apagados y clínicamente estable una vez iniciado el tratamiento. Se realiza TAC de tórax de control dos semanas posteriores a inicio de tratamiento, el cual mostró una resolución del patrón inflamatorio parenquimatoso y cavitaciones secuelas (neumatoceles) (Fig. 5).

Es dado de alta con indicación de tratamiento vía oral con Voriconazol en dosis de 200 mg cada 12 horas, además de profilaxis secundaria para *Pneumocystis jirovecii* (Cotrimoxazol forte un comprimido diario) y *Mycobacterium avium* (Azitromicina 500 mg semanal).

#### Estudio micológico.

Los cultivos de expectoración fueron enviados a la Cátedra de Micología de la Universidad de Valparaíso. En agar Sabouraud a 37° crecieron colonias que tanto a la macro como a la microscopia eran sugerentes de *Aspergillus fumigatus*, las cuales se traspasaron a agar Czapec extracto de levadura (CYA) y agar Malta (MEA) a 25 y 37°C. A 25°C en CYA durante 7 días, crecieron colonias entre 45 y 65 mm de diámetro, mientras en MEA a la misma temperatura 40-60 mm. En CYA a 37°C (60-66 mm) mientras en MEA (62-64 mm). Máximo crecimiento 52°C ( $\pm 1^\circ$ ). Conidios verde oscuros a verde turquesa, micelio blanco, con exudado y sin pigmentos, reverso amarillento en CYA. A la microscopía, las cabezas conidiales fueron predominantemente columnares, con conidióforo incoloro, de pared lisa, grises cerca del ápice, vesículas piriformes a espatuladas, entre 18-25µm; fiálides uniseriadas entre 5-9 por 2-3 µm cubriendo la mitad superior de la vesícula; conidios, globosos a elipsoidales, lisos a finamente rugosos 2-3 µm.

Con estas características morfofisiológicas se confirmó el aislado como *Aspergillus fumigatus*

### DISCUSION

Distintas especies del género *Aspergillus* pueden colonizar las vías respiratorias y posteriormente producir una invasión en aquellos pacientes con algún grado de inmunodepresión celular, en especial los neutropénicos. *A. fumigatus* es la especie más aislada en todas las formas clínicas de aspergilosis, tanto en la no invasiva como en la invasiva (Henderson & Chapman, 2004; Cruz *et al.*, 2005). Esta última destaca por su mayor gravedad y por su alta mortalidad dependiendo de la condición inmune del paciente, el diagnóstico precoz y el oportuno tratamiento con antifúngico de última generación. El cuadro clínico de una aspergilosis pulmonar es inespecífico y puede confundirse con una neumonía bacteriana o viral (Arteaga & Grande Argudo, 1999). Las imágenes en la radiografía son variables y difíciles de diferenciar en su etiología, razón por la cual es urgente en estos pacientes, poder contar con TAC y test de galactomanano, el cual ha demostrado su mayor utilidad diagnóstica en pacientes neutropénicos que cursan precozmente una aspergilosis invasiva, además de su utilidad pronóstica en el control de la respuesta al tratamiento antifúngico (Pereira *et al.*, 2005; Pontón, 2003).

Con respecto al tratamiento, en los últimos años

han aparecido nuevos medicamentos que han demostrado una mejor respuesta clínica y con menos reacciones adversas que la Anfotericina B deoxicolato, entre ellos los azoles de última generación como el Voriconazol, las Equinocandinas como la Caspofungina y las formulaciones lipídicas de Anfotericina B como la liposomal (Saballs *et al.*, 2000; Wieland *et al.*, 2005). El Voriconazol es considerado como la droga de elección en la aspergilosis invasiva; es un Triazol de segunda generación, derivado sintético del Fluconazol que actúa inhibiendo la 14-alfa demetilasa y la 24 dihidrolanosterol demetilasa, disminuyendo la síntesis de ergosterol, componente fundamental de la membrana celular fúngica (Wieland *et al.*, 2005). La casuística nacional referente a aspergilosis pulmonar se inicia en la mitad del siglo pasado, evolucionando desde aportes del diagnóstico basados solo en hallazgos microbiológicos e histológicos (estos últimos principalmente post mortem) a los primeros intentos de anticuerpos anti *Aspergillus* en el suero de los enfermos (Yarzabal *et al.*, 1974). Posteriormente se han publicado varios casos de aspergilosis principalmente invasivas (Thompson *et al.*, 1985; Mendoza *et al.*, 1985; Pillaux, *et al.*, 2000; Zambrano *et al.*, 2007), además de los aspectos anatomopatológicos, clínicos y técnicas modernas como PCR, que apoyan al diagnóstico convencional (Oddo & Thompson, 1990).

El caso expuesto evidencia lo importante de la sospecha precoz de aspergilosis en los pacientes con SIDA, su diagnóstico oportuno con cultivos e imagenología, además de la buena respuesta al tratamiento con Voriconazol y las reacciones adversas severas de la Anfotericina B deoxicolato (falla renal, colestasia e hipokalemia).

Los métodos más empleados en los laboratorios en la identificación de las especies de *Aspergillus* de origen clínico, se basan mayoritariamente en el análisis de sus características de cultivo, propiedades fisiológicas y la morfología de sus estructuras asexuales o sexuales. Sin embargo, los esquemas morfológicos pueden presentar ciertas dificultades cuando las cepas clínicas importantes y comunes, muestran grados de variabilidad en sus caracteres fenotípicos, situación que dificulta la determinación a nivel de especie (Samson *et al.*, 2006).

Los miembros de la sección Fumigati en particular, son unos de los ejemplos actuales a considerar por poseer características morfológicas que se superponen al incluir distintas especies genéticas dentro de una única morfoespecie (Balajee *et al.*, 2005a; 2005b; 2007; Katz *et al.*, 2005). *A. fumigatus* sigue siendo el más común agente de aspergilosis, sin olvidar que sus aislamientos clínicos no son siempre morfológicamente característicos y se han cometido errores en el pasado en su identificación aplicando solo características morfológicas (Balajee *et al.*, 2006).

Estudios actuales, con métodos polifásicos (morfológicos, fisiológicos y moleculares), han reevaluado la sección Fumigati (así como otras) (Hong *et al.*, 2005; Yaguchi *et al.*, 2007) y sus resultados determinaron que las especies anamórficas de esta sección pueden ser divididas en 5 clades: la clade I incluye *A. fumigatus* y sus otras 7 especies consideradas como sinónimos, la clade II: *A. lentulus* y *A. fumisynnematus*; la clade III: *A. fumigatiaffinis* y *A. novofumigatus*; la clade IV: especies atípicas de *A. fumigatus* incluyendo *A. viridinutans* y la clade V: *A. brevipes*, *A. duricaulis* y *A. unilateralis*. La mayoría de las cepas clínicas obtenidas en Japón se agrupan juntas en la clade I, otras en la clade II y IV, y ninguna en las clades III y V.

Se han analizado también las correlaciones entre morfología, máximo crecimiento a diversas temperaturas y la filogenia de los aislados dentro de la sección (Balajee *et al.* 2005a, 2007; Katz *et al.*, 2005). El máximo desarrollo a diversas temperaturas de las clades I, II, III, IV y V fueron calculadas sobre los 50 °C, 45 °C, 45 °C, 42 °C y 42 °C, respectivamente; estos datos fisiológicos son muy útiles en la separación de especies dentro de la sección Fumigati, mostrando buena correlación entre las características filogenéticas y fenotípicas (Balajee *et al.*, 2007; Samson *et al.*, 2007).

Nuestra cepa clínica, se clasificó morfofisiológicamente como *A. fumigatus* mediante cultivos en medios estandarizados, creciendo a una temperatura máxima de unos 52°C. A 25°C en MEA, presentó una morfología característica de sus vesículas, fiálides y conidios, por lo cual se separó de una especie similar capaz de crecer a la misma temperatura máxima, pero con una vesícula diferente como se observa en la nueva especie *Aspergillus turcosus* Hong, Frisvad & Samson, aislada en Korea del Sur (en Samson *et al.*, 2007).

## REFERENCIAS.

- Arteaga, E & Grande Argudo, E. (1999). Aspergilosis pulmonar invasora en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev. Iberoam. Micol. 16:211-215
- Ascioglu, S.; Rex, J. H.; De Paw, B.; Bennett, J. E.; Bille, J.; Crokaert, F.; Denning, D.W. *et al.* (2002). Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin. Infect. Dis. 34:7-14
- Balajee, S.A.; Gribskov, J.L.; Hanley, E.; Nickle, D.; Marr, K.A. (2005a). *Aspergillus lentulus* sp nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. Eukaryotic Cell 4: 625-632
- Balajee, S.A.; Gribskov, J.; Brandt, M.; Ito, J.; Fothergill, A.; Marr, K.A. (2005b). Mistaken identity: *Neosartorya pseudofischeri* and its anamorph masquerading as *Aspergillus fumigatus*. Journal of Clinical Microbiology 43:5996-5999
- Balajee, S.A.; Nickle, D.; Varga, J.; Marr, K.A. (2006). Molecular studies reveal frequent misidentification of *Aspergillus fumigatus* by morphotyping. Eukaryotic Cell 5:1705-1712
- Balajee, S.A.; Houbraken, J.; Verweij, P.E.; Hong, S.-B.; Yaguchi, T.; Varga, J.; Samson, R.A. (2007). *Aspergillus* species identification in the clinical setting. Studies in Mycology 59:39-46
- Bennet, J. (2005). Harrison, Principios de Medicina Interna Mcgraw-Hill 16ª edición.
- Cruz, R.; Barthel, E.; Piontelli, E. & Fernandez, G. (2005). Reportes Clínicos: infección rinosinusal probada por *Aspergillus flavus* y probable infección pulmonar por *Emericella nidulans* en pacientes inmunodeprimidos. Boletín Micológico. 20:109-115
- Guzmán, D.A.M. (2005). Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. Rev. Chil. Infect.21:39-47
- Herbrecht, R.; Denning, D.W.; Patterson, T.F.; Bennett, J.E.; Greene, R.E.; Ostermann, J.M. (2002). Voriconazol versus anphopterin B for primary of invasive aspergillosis. New Eng. J. Med. 347:408-414
- Hong, S.B.; Go, S.J.; Shin, H.D.; Frisvad, J.C.; Samson, R.A. (2005). Polyphasic taxonomy of *Aspergillus fumigatus* and related species. Mycologia 97:1316-1329
- Katz, M.E.; Dougall, A.M.; Weeks, K. & Cheetham, B.F. (2005). Multiple genetically distinct groups revealed among clinical isolates identified as atypical *Aspergillus fumigatus*. Journal of Clinical Microbiology 43:551-555
- Mendoza, F.; Retamal, C.; Ferrada, L.; Alvarez De Oro; Pivet, H.; Salamanca, L. (1985). Aspergilosis humana en Chile: estudio del último decenio. Farmacias. 17:8-11
- Oddo, D. & Thompson, L.(1990). Micosis pulmonares. Algunos aspectos de su diagnóstico anatomopatológico y de laboratorio. Revista Chilena de Infectología. 7:197-207
- Pontón, J. (Ed.) (2003). Aspergilosis Invasora, guía de bolsillo. Revista Iberoamericana de micología. <http://www.revibero-ammicol.com>
- Pereira, C; Nero, G; Lacaz, C.S; Machado, C.M. (2005). The contribution of galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergilosis in bone marrow transplant recipients. Mycopathology. 159:487-493
- Pilleux, L.; Ponticas, M.; Carrasco, C.; León, A.; Salas, P.; Rodríguez, C.; Caorsi, I. (2000). Hialohifomicosis invasiva hepatoesplénica: Comunicación de un caso. Revista médica de Chile. vol.128. 6:641-646.
- Reese, S.W. & Betts. (2004) Enfermedades infecciosas. Editorial Marban
- Samson, R.A.; Hong, S.-B. & Frisvald, C. (2006). Old and new concepts of species differentiation in *Aspergillus*. Medical Mycology 44: S133-S148
- Samson, R.A.; Hong, S.; Peterson, S.W.; Frisvad, J.C.; Varga, J. (2007). Poly-phasic taxonomy of *Aspergillus* section Fumigati and its teleomorph *Neosartorya*. Study in Mycology

59:147-203

**Wieland, T.; Liebold, A.; Jagiello, M.; Retal, G.; Birnbaum, D.** (2005). Superiority of voriconazol over amfotericin B in treatment of invasive aspergillosis after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 24: 102-104

**Walsh, T.J.&Dixon, D.N.** (1989). Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur. J. Epidemiology* 5:1616-1622

**Yaguchi, T.; Horie, Y.; Tanaka, R.; Matsuzawa, T.; Ito, J.; Nishimura, K.** (2007). Molecular phylogenetics of multiple genes on *Aspergillus* section *Fumigati* isolated from clinical specimens in Japan. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 48:37-46

**Yarzabal, L.; Sepúlveda, R.; Retamal, C.; Kinzel, R.; Castro, M.; Salamanca, L.** (1974). Aspergilosis respiratoria humana. *Rev. Médica Chile*. 102:772-778

**Saballs, P.; Lopez Colomes, J.L.; Gimeno Cobos, J.; Knobel, H.** (2000). Tratamiento de la aspergilosis invasiva. *Rev. Iberoam. Micol.* 17S:93-96

**Sanchez, J.** (2000). Prevención de la aspergilosis nosocomial. *Rev Iber de Micol.* 17S:100-102

**Thompson, L.; Cinte, G.; Carvajao, L.C.; Oddo, D.; Paredes, P.** (1985). Aspergilosis pulmonar invasiva em pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Méd. Chile* 113:345-352

**Thompson, L.; Oddo, D. & Retamal, C.** (1987). Orientaciones clínicas y de laboratorio en micosis oportunistas. *Rev. Chil. Infect.* 4:69-74

**Zambrano, A.; Biere, A.; Isamitt, D.** (2007). Aspergilosis necrotizante crónica en un paciente con secuelas de tuberculosis pulmonar. *Revista chilena de infectología. Enfermedades respiratorias.* vol.23:43-48