

## PRESENTACIÓN DE CASO

### Aspergilosis pulmonar invasiva: reporte de un caso

Sonia M. Restrepo-Gualteros<sup>1,2,3</sup>, Lina E. Jaramillo-Barberi<sup>4,5</sup>, Carlos E. Rodríguez-Martínez<sup>3,6,7</sup>, Germán Camacho-Moreno<sup>6,8</sup>, Gustavo Niño<sup>9</sup>

- <sup>1</sup> Departamento de Neumología Pediátrica, Fundación Hospital La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>2</sup> Departamento de Pediatría, Universidad de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>3</sup> Departamento de Neumología Pediátrica y Cuidado Crítico Pediátrico, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>4</sup> Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>5</sup> Departamento de Patología, Fundación Hospital La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>6</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>7</sup> Unidad de Investigación, Hospital Militar de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>8</sup> Departamento de Infectología Pediátrica, Fundación Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia
- <sup>9</sup> Sleep Medicine and Integrative Systems Biology, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Children's National Medical Center, Center for Genetic Medicine Research (CGMR), Washington, D.C., USA

El hongo *Aspergillus* spp. causa infecciones oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos. Cursa con una variedad de síndromes clínicos en el pulmón, que incluyen aspergilosis invasiva, aspergilosis pulmonar necrótica crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergiloma, cuya manifestación depende del tipo de relación con el huésped. El aspergiloma resulta de lesiones colonizadas por *Aspergillus* spp. en el árbol bronquial, en tanto que las formas invasivas se caracterizan por la presencia de hifas por debajo de la membrana basal del árbol bronquial.

El objetivo de este trabajo es describir el caso de una paciente con aspergilosis pulmonar invasiva en su forma de traqueobronquitis seudomembranosa, considerando el curso clínico, el diagnóstico y el manejo paraclínico.

Se trató de una paciente de cinco años de edad con antecedentes de anemia de Fanconi, que fue llevada a consulta con neutropenia febril y neumonía. Se inició el tratamiento antibiótico con cefepime, sin mejoría clínica.

La tomografía computadorizada (TC) de tórax reveló opacidades parenquimatosas en ambas bases pulmonares. En una fibrobroncoscopia se encontró una lesión exofítica blanquecina en el bronquio principal derecho, que se sometió a biopsia, y se practicó un lavado broncoalveolar. En el examen de histopatología se hallaron hifas tabicadas a 45°, y el resultado del cultivo reveló la presencia del complejo *Aspergillus flavi*, por lo que se inició la administración de voriconazol. Se revisaron los reportes en la literatura científica sobre la infección pulmonar por *Aspergillus* spp. en niños, con énfasis en los síndromes clínicos, y en su manejo y tratamiento.

Ante la presencia de síntomas respiratorios en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas que cursen con neutropenia febril, es indispensable considerar como agentes etiológicos los hongos, entre los cuales *Aspergillus* spp. se presenta frecuentemente causando diferentes síndromes clínicos.

**Palabras clave:** aspergilosis pulmonar invasiva, aspergilosis, anemia de Fanconi, neutropenia febril, *Aspergillus*, *Aspergillus flavus*, niño.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2357>

#### Invasive pulmonary aspergillosis: A case report

The fungus *Aspergillus* spp. causes infections in immunocompromised hosts and produces a variety of clinical syndromes including lung tracheobronchial, chronic necrotizing pulmonary and allergic bronchopulmonary manifestations, as well as aspergilloma, depending on the type of host-fungus relationship involved. Aspergilloma is usually colonized by *Aspergillus* spp. lesions in the bronchial tree, while invasive forms are characterized by the presence of hyphae below its basement membrane.

The objective of the present study was to describe the case of a pediatric patient with invasive

#### Contribución de los autores:

Sonia María Restrepo y Carlos Rodríguez: desarrollo de la estructura del manuscrito, revisión y seguimiento del caso clínico

Lina Jaramillo: diagnóstico histopatológico y revisión del manuscrito

Germán Camacho: revisión bibliográfica, seguimiento y discusión del caso clínico

Gustavo Niño: estructura del manuscrito y revisión bibliográfica

pulmonary aspergillosis in the form of pseudomembranous tracheobronchitis, including the clinical course, diagnostic approach and paraclinical care provided.

The patient was a 5-year-old female with a history of Fanconi anemia who presented with febrile neutropenia and pneumonia. Antibiotic treatment with cefepime provided no improvement in the patient's condition and computed tomography of the thorax revealed bibasilar pulmonary opacities. Bronchoalveolar lavage and a lesion biopsy were performed after diagnostic bronchoscopy showed a white exophytic lesion. Since pathologic examination revealed numerous septate fungal hyphae exhibiting 45° branching compatible with *Aspergillus* spp., the patient was treated with voriconazole. Bronchoalveolar lavage culture produced fungi of the *Aspergillus flavi* complex.

A review of pulmonary *Aspergillus* spp. infection in children is also included, with emphasis on the management and treatment of clinical syndromes. In pediatric patients with hematological diseases who present with febrile neutropenia and respiratory symptoms, it is essential to consider fungi as potential etiologic agents including *Aspergillus* spp., which is common and causes a variety of clinical syndromes.

**Key words:** Invasive pulmonary aspergillosis, aspergillosis, Fanconi anemia, febrile neutropenia, *Aspergillus*, *Aspergillus flavus*, child.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2357>

## Presentación de caso

Se presenta el caso de una paciente de cinco años con antecedentes de anemia de Fanconi, procedente de Neiva (Huila), que consultó por un cuadro clínico de cuatro días de evolución con tos húmeda, sin cianosis, rinorrea hialina escasa, petequias en las extremidades y fiebre de hasta 38,5 °C.

### Antecedentes

La paciente era fruto del primer embarazo de una madre de 28 años; había nacido a las 36 semanas de gestación, con un peso y una talla adecuados para la edad de gestación, y sin complicaciones en el periodo neonatal. A los 14 meses de vida, se le diagnosticó anemia de Fanconi e hipoplasia renal. Había recibido transfusión de glóbulos rojos empaquetados y plaquetas en múltiples ocasiones. La última transfusión había sido 10 días antes del ingreso reportado.

Sus antecedentes mencionaban que recibía alimentación balanceada, tenía el esquema de vacunación completo, no presentaba noxa por contagio y no había antecedentes familiares de enfermedad hematológica. La diuresis y la deposición habían sido normales antes del ingreso.

En el examen físico inicial se encontró una paciente febril, hidratada y sin signos de dificultad respiratoria. Los signos vitales fueron los siguientes: frecuencia

cardíaca, 163 por minuto; frecuencia respiratoria, 32 por minuto; temperatura, 38,5 °C; saturación de oxígeno, 93 %; FiO<sub>2</sub>, 0,21; y peso, 10 kg.

La mucosa oral estaba húmeda y presentaba palidez cutánea. No había signos de sangrado activo por mucosas y la secreción nasal era escasa. Presentaba petequias en el paladar blando, así como ruidos cardíacos rítmicos, con un soplo sistólico de grado II/VI, y ruidos respiratorios sin agregados. No había dolor en el abdomen y este se palpaba, blando, sin visceromegalias. La perfusión distal era adecuada y había petequias en las extremidades inferiores. En el examen neurológico, el estado de conciencia era normal y no había déficit neurológico focal.

Se inició el tratamiento con líquidos endovenosos y se hicieron exámenes paraclínicos. En el hemograma se encontró: leucocitos, 1.010/μl; neutrófilos, 9,9 % (100, conteo absoluto); linfocitos, 87,1 % (880, conteo absoluto); hemoglobina, 6,3 g/dl; hematocrito, 17,7 %; y plaquetas, 4.000/μl. En la radiografía de tórax se observaron opacidades intersticiales parahiliares bilaterales, sin consolidación (figura 1, A y B). Por tratarse de una neutropenia febril, se inició el tratamiento antibiótico con cefepime, antes de la toma de muestra para cultivos. Se hizo transfusión de glóbulos rojos empaquetados y plaquetas irradiadas.

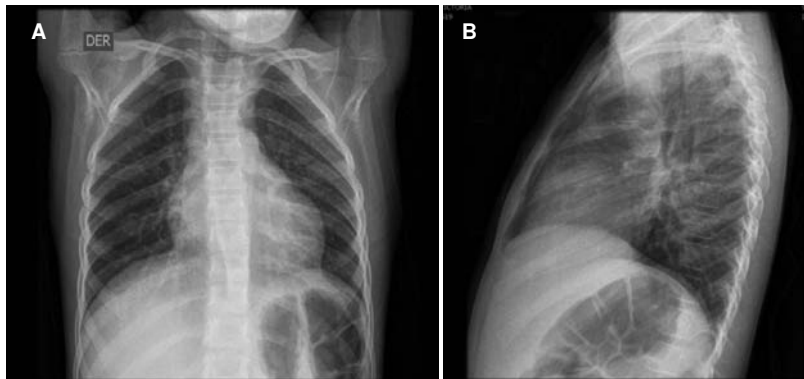
En el hemocultivo se demostró *Escherichia coli* negativa para BLEE y sensible a cefepime, por lo que se continuó el mismo manejo. A las 48 horas del ingreso, la paciente continuaba febril, presentaba tos persistente y dificultad respiratoria, y requirió oxígeno suplementario por cánula nasal. Por ello, se hicieron nuevos estudios y se comenzó la administración de vancomicina. Se tomó

### Correspondencia:

Sonia Restrepo, Calle 119 No 7-14, consultorio 605, Bogotá, D.C., Colombia

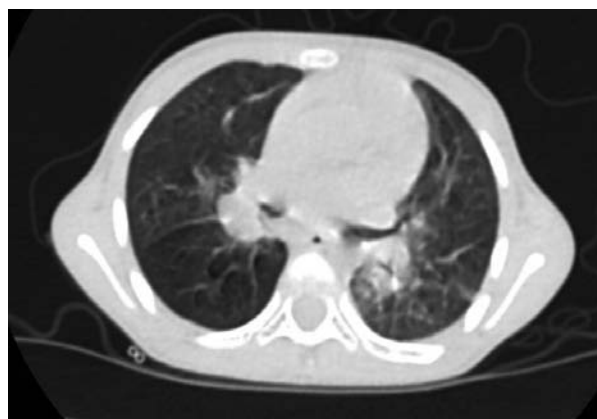
Teléfono: 609 1675; fax: 253 8331  
sm.restrepo@uniandes.edu.co

Recibido: 30/03/14; aceptado: 28/01/15



**Figura 1. A.** Se observan opacidades intersticiales parahiliares bilaterales en la proyección frontal de la radiografía de tórax. **B.** No se observan imágenes de consolidación en la proyección lateral.

Cortesía: Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia



**Figura 2.** En la tomografía computadorizada de tórax se observa una masa a la altura del hilio pulmonar izquierdo, no caracterizada, posiblemente del parénquima, y lesión nodular basal lateral del lóbulo inferior derecho, con infiltrado nodular en ambas bases pulmonares.

Cortesía: Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia

una tomografía computadorizada (TC) de tórax (figura 2), la cual reveló una imagen sugestiva de masa a la altura del hilio pulmonar izquierdo, no caracterizada, aunque posiblemente correspondía al parénquima, y una lesión nodular basal lateral en el lóbulo inferior derecho, por lo que se inició la administración de voriconazol. La TC de senos paranasales fue normal. El resultado de la primera prueba de detección del antígeno galactomanano, fue negativo.

Se hizo una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar; se encontró una masa exofítica blanquecina sobre la pared anterior del bronquio intermediario derecho, de más o menos 4 mm de diámetro, de la cual se tomó una muestra para biopsia. El lavado broncoalveolar se hizo a este nivel (figura 3).

Se continuó el tratamiento con antibiótico de amplio espectro. En ese momento, las inmunoglobulinas

estaban dentro de los límites normales y las tres baciloscopias en jugo gástrico fueron negativas, en tanto que la segunda prueba de detección de galactomanano en suero fue positiva, con 5,06 ng/ml.

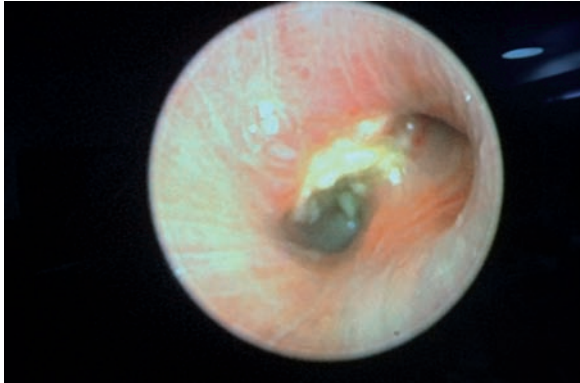
En la citología del lavado broncolaveolar, se encontró una hifa tabicada hialina a 45° (figura 4), al igual que en el material de biopsia (figura 5, A y B); el cultivo del lavado broncoalveolar fue positivo para el complejo *Aspergillus flavi*. Se continuó el tratamiento con voriconazol y la fiebre cedió. En el día 33 de tratamiento con voriconazol, la paciente presentó nuevamente fiebre e inestabilidad hemodinámica, por lo que se inició el tratamiento con meropenem; a las seis horas, los hemocultivos fueron positivos para *Acinetobacter baumannii* y, a las 24 horas, la paciente falleció por choque séptico resistente al tratamiento.

## Discusión

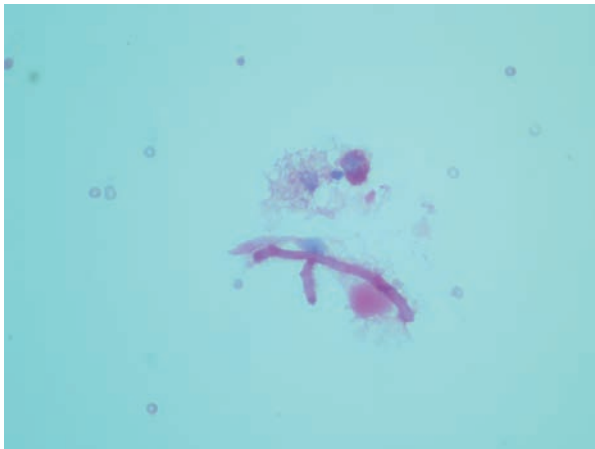
*Aspergillus* spp. es un organismo ubicuo y patógeno que causa infecciones oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos (1). Cursa con una variedad de síndromes clínicos en el pulmón, que incluyen la aspergilosis invasiva, la aspergilosis pulmonar necrótica crónica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el aspergiloma, y dependen del tipo de relación con el huésped.

Las formas clínicas locales de aspergilosis invasiva tienen lugar especialmente en pulmón y en los senos paranasales (2). El aspergiloma generalmente resulta de lesiones colonizadas por *Aspergillus* spp. en el árbol bronquial, en un quiste pulmonar o en las cavidades de pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes (3).

En este caso, la paciente tenía un diagnóstico de base de anemia de Fanconi, la cual es una enfermedad autosómica recesiva con características fenotípicas diversas, que incluyen malformaciones



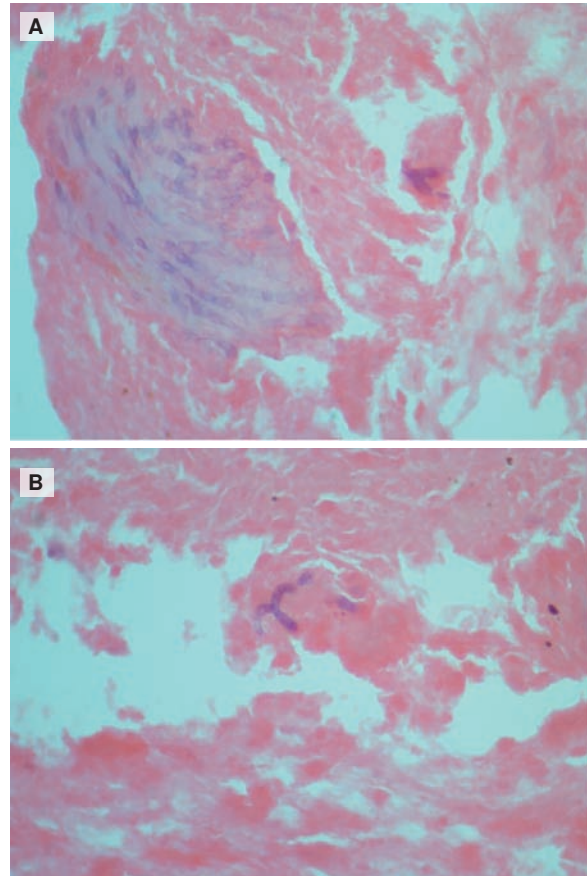
**Figura 3.** En la fibrobroncoscopia se observa una masa exofítica blanquecina en la pared anterior del bronquio principal derecho. Cortesía: Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia



**Figura 4.** Lavado broncoalveolar: fondo limpio en medio del cual se identifica una hifa tabicada con bifurcación a 45 grados. Histoquímica de PAS, 400X. Cortesía: Servicio de Patología, Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia

congénitas, pancitopenia progresiva (por defecto en la hematopoyesis) y predisposición a enfermedades hematológicas malignas y tumores sólidos (4,5). Sin embargo, los avances recientes en su tratamiento han mejorado de manera notable la supervivencia de estos pacientes, incluso hasta la edad adulta (6).

En el curso de la enfermedad, pueden presentarse infecciones invasivas por hongos debido a la pancitopenia, como sucedió en esta paciente. La mayoría de las infecciones invasivas causadas por hongos del género *Aspergillus* son ocasionadas por *A. fumigatus* (80 %); el segundo agente en frecuencia es *A. flavus* (15-20 %) y, con menor frecuencia, se observan infecciones por *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*. Esta distribución varía



**Figura 5. A y B.** Biopsia de la masa bronquial que muestra material amorfo acelular, en el que sobresalen múltiples estructuras elongadas y violáceas, que corresponden a hifas tabicadas de *Aspergillus* spp. Hematoxilina y eosina, 400X. Cortesía: Servicio de Patología, Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia

según la zona geográfica. *Aspergillus flavus* tiene la capacidad de sobrevivir en temperaturas elevadas; por esta razón, es el patógeno predominante en regiones áridas y secas (7,8).

La paciente cuyo caso se presenta provenía de Neiva (Huila), una ciudad con clima cálido y seco, y temperatura promedio de 27,7 °C (18 a 40 °C). En dos de las publicaciones revisadas en las que se da cuenta de la incidencia de cada una de las especies de *Aspergillus* spp. en niños, se encontró que *A. flavus* es la especie más frecuente, con una incidencia de 65 y 72 % (7,8).

En una revisión bibliográfica en pacientes con afecciones hematológicas, también se encontró que *A. flavus* era el agente más frecuente (79,2 %) (9). Las manifestaciones clínicas pulmonares de la infección por este agente, no difieren de las que se presentan con *A. fumigatus* (7,10). Dichas

manifestaciones se han agrupado en cuatro síndromes clínicos: aspergilosis pulmonar invasiva, aspergilosis necrótica crónica, también llamada aspergilosis semiinvasiva, aspergiloma y aspergilosis broncopulmonar alérgica (11).

La aspergilosis invasiva en el pulmón se caracteriza por presentar un espectro amplio de hallazgos; en la histopatología se encuentran hifas del hongo por debajo de la membrana basal del árbol bronquial y en la TC de tórax se caracteriza por la presencia de nódulos (11,12).

Una forma de aspergilosis pulmonar invasiva es la traqueobronquitis, de la cual se han descrito diferentes patrones: la aspergilosis bronquial obstructiva, que se asocia con la producción de tapones mucosos producidos por crecimiento de hifas en la vía aérea, pero con poca afectación mucosa o invasión; la traqueobronquitis ulcerativa, la cual consiste en la invasión focal por hifas en la mucosa traqueobronquial o el cartílago; la traqueobronquitis pseudomembranosa, que se caracteriza por extensa inflamación e invasión del árbol traqueobronquial, con presencia de pseudomembranas y detritos necróticos sobre la mucosa bronquial (2,10,13). Esta forma, que normalmente se limita a la tráquea y los bronquios principales, no es una forma común de aspergilosis invasiva y afecta principalmente a los pacientes inmunodeprimidos (13), como era en el presente caso.

Se ha informado que en algunos casos, como en el aquí descrito, la enfermedad puede presentar características clínicas enmarcadas en más de uno de los síndromes clínicos. En este caso, la paciente presentaba síntomas de aspergilosis invasiva, como neutropenia prolongada, tos persistente, lesiones nodulares en los exámenes radiológicos, antígeno galactomanano positivo en suero y, en la biopsia, invasión por debajo de la membrana basal en el árbol bronquial (10,11,13). Además, en la fibrobroncoscopia se observaron masas endobronquiales, que pueden presentarse en el aspergiloma endobronquial, el cual es más común en pacientes inmunocompetentes con lesiones pulmonares preexistentes y que, en cambio, es infrecuente en aquellos con aspergilosis pulmonar invasiva. El aspergiloma normalmente no invade la mucosa y puede ser movilizado (13,14).

El factor de riesgo más importante para la aspergilosis pulmonar invasiva es la neutropenia, especialmente cuando es menor de 500 células por  $\text{mm}^3$ . El riesgo es directamente proporcional a la duración y el grado de la neutropenia. En

pacientes con leucemia, el riesgo se incrementa en 1 % al día durante las primeras tres semanas y en 4 % al día durante los días siguientes (10,14). La prevalencia de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con anemia aplásica se encuentra entre 25 y 55 % (9,14). Del mismo modo, cualquier paciente con enfermedad hematológica que curse con neutropenia, tiene mayor riesgo de contraer la enfermedad.

En cuanto al abordaje diagnóstico, ante la sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva se debe hacer una TC de tórax para detectar nódulos y el signo del halo, el cual puede aparecer en el curso temprano de la infección (primera semana). Un hallazgo radiológico más tardío, es el signo de la media luna creciente, que corresponde a una zona radiolúcida en la región donde inicialmente había un nódulo; a medida que el nódulo se necrosa, crece la zona radiolúcida (15).

Uno de los avances más recientes en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva, es la detección de antígenos de *Aspergillus* spp. en los diferentes fluidos corporales. El galactomanano es un polisacárido que expresa *Aspergillus* spp. durante su crecimiento; este antígeno puede detectarse varios días antes de que se presenten síntomas o cambios radiológicos. En la aspergilosis pulmonar invasiva, su sensibilidad es de 71 % y su especificidad es de 89 %. La técnica más sensible es la ELISA de doble sándwich, con el punto de corte en 0,5 ng/ml. La detección del antígeno galactomanano es más útil en pacientes neutropénicos con tumores hematológicos y en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; la detección en el lavado broncoalveolar aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar (16-19).

El medicamento de elección para tratar la aspergilosis pulmonar invasiva, en niños y en adultos, es el voriconazol (7-9 mg/kg por dosis en niños de 2 a 12 años). En un estudio retrospectivo de niños con leucemia mieloide crónica, se demostró un aumento en la supervivencia de 90 días en los que recibieron voriconazol, sin que se observara un incremento en la incidencia de zigomicosis (20).

En este caso, la evolución de la niña con el tratamiento antifúngico fue adecuada; sin embargo, su condición de base favoreció también la presencia de otras infecciones, especialmente por bacilos Gram negativos, entre ellos *A. baumannii*, lo que finalmente ocasionó su muerte.

## Conclusión

Los pacientes con neutropenia prolongada, como la asociada a múltiples trastornos hematológicos, tienen un riesgo mayor de aspergilosis pulmonar invasiva, entidad que se puede presentar con manifestaciones clínicas propias de uno o más de los diferentes síndromes con los que se asocia la infección del pulmón por *Aspergillus* spp.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

## Financiación

No se recibió ninguna financiación.

## Referencias

1. **Lee HY, Kang HH, Kang JY, Kim SK, Lee SH, Chung YY, et al.** A case of tracheobronchial *Aspergillus* resolved spontaneously in an immunocompetent host. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;73:278-81. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2012.73.5.278>
2. **Fortun J, Meije Y, Fresco G, Moreno S.** Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:201-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005>
3. **Jung SW, Kim MW, Cho SK, Kim HU, Lee DC, Yoon BK, et al.** A case of endobronchial aspergilloma associated with foreign body in immunocompetent patient without underlying lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74:231-4. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2013.74.5.231>
4. **Sinha S, Bhargava M.** Fanconi anemia presenting as an "evolving" acute leukemia-diagnostic challenges. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34:305-8. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5851.125251>
5. **Green AM, Kupfer GM.** Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:193-214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.01.008>
6. **Kee Y, D'Andrea A.** Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012;122:3799-806. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI58321>
7. **Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH.** *Aspergillus flavus*: An emerging non-fumigatus *Aspergillus* species of significance. *Mycoses*. 2009;52:206-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01642.x>
8. **Pemán J.** Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:90-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.004>
9. **Elloumi M, Ayadi A.** Invasive aspergillosis: Epidemiology and environmental study in haematology patients (Sfax, Tunisia). *Mycoses*. 2009;53:443-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01710.x>
10. **Kousha M, Tadi R, Soubani AO.** Pulmonary aspergillosis: A clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20:156-74. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00001011>
11. **Karthaus M, Buchheidt D.** Invasive aspergillosis: New insights into disease, diagnostic and treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3569-94. <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990330>
12. **Kadagal S, Uysal A, Özgül M, Elibol S, Ürer N, Gürses A, et al.** A case report of endobronchial semi-invasive aspergillosis. *Tuberk Toraks*. 2004;52:179-82.
13. **Jeong E, Yun E, Kim Y, Lee G, Cho Y, Jeong Y, et al.** Endobronchial aspergilloma: Report of 10 cases and literature review. *Yonsei Med J*. 2011;52:787-92. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2011.52.5.787>
14. **Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA.** Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984;100:345-51. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-100-3-345>
15. **Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS.** Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. 1985;157:611-4. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.157.3.3864189>
16. **Park SY, Lee S, Choi S, Jeong J, Sung H, Kim M, et al.** Serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assays in patients with pulmonary aspergilloma. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e149-52. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir027>
17. **Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al.** Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.010>
18. **Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, et al.** Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: A randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:519-28. [http://dx.doi.org/10.1016/S14733099\(13\)70076-8](http://dx.doi.org/10.1016/S14733099(13)70076-8)
19. **Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N.** Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417-727. <http://dx.doi.org/10.1086/503427>
20. **Maron GM, Hayden RT, Rodríguez A, Rubnitz JE, Flynn PM, Shenep JL, et al.** Voriconazole prophylaxis in children with cancer: Changing outcomes and epidemiology of fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e451-5. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182a74233>