



# ASPERGILOSIS PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

PULMONARY ASPERGILLUS IN PEDIATRIC PATIENT BY CT

Arturo Vives Hurtado<sup>1</sup>

David Palau Pérez<sup>2</sup>

Liliana Henao Gómez<sup>3</sup>

Luz Ángela Moreno Gómez<sup>3</sup>

Lina Eugenia Jaramillo Barberi<sup>4</sup>

## RESUMEN

La aspergilosis pulmonar es una micosis con un espectro variable de manifestaciones que dependen del estado inmunológico. El propósito de esta revisión es mostrar las diferentes modalidades de la aspergilosis en los niños, en las que el radiólogo cumple un papel importante, especialmente para la detección temprana de las formas invasivas en inmunosupresión, debido a sus implicaciones pronósticas.

## SUMMARY

Pulmonary aspergillosis is a mycotic disease with many manifestations which depend on the immunological state. The purpose of this article is to show the different forms of aspergillosis in children. The radiologist plays an important role, especially in early detection with the invasive forms of immunosuppression, due to prognostic implications.

## PALABRAS CLAVE (DeCS)

Aspergilosis

Tomografía

Pulmón

## KEY WORDS (MeSH)

Aspergillosis

Tomography

Lung

## Introducción

Los efectos resultantes de la exposición a los hongos son diversos y están ampliamente documentados. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por hongos varían desde síntomas leves, como cefalea y alergia, hasta las infecciones invasivas pulmonares y del sistema nervioso central (1,2). Según un estudio de autopsias hecho entre 1989 y el 2003 en pacientes con enfermedades hematológicas y micosis invasivas, la prevalencia de estas últimas ha pasado de un 19 a un 25% (1); entre un 50 y un 88% de las formas invasivas se diagnostican post mortem (1,2). En el 20-30% de los pacientes atópicos, la mayoría de hongos que causan alergia respiratoria están presentes en forma de esporas de 2 a 10 µm, lo que facilita su entrada al sistema respiratorio, provocando rinitis, asma y micosis broncopulmonares (3).

En pediatría, la mayoría de las publicaciones dan información sobre varias entidades, como aspergilosis pulmonar asociada con fibrosis quística, aspergilosis broncopulmonar alérgica, granulomatosis y las formas invasivas (4). Estas últimas han surgido como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pediatría, de manera que su incidencia se ha incrementado unas 14 veces en los últimos años debido al aumento de las terapias inmunosupresoras (5); así, los órganos más

afectados en orden de frecuencia son: pulmón (70%), piel (20%), sistema nervioso central (cerebro, médula espinal) y senos paranasales (18%) (6-8). En los casos de compromiso medular espinal, puede estar precedido por una espondilitis aspergilosa; sin embargo, esta última es una entidad bastante infrecuente (9).

## Definición

La aspergilosis pulmonar comprende un conjunto de enfermedades micóticas con un angiotropismo importante dado por la especie *Aspergillus sp.*, un hongo ubicuo en el ambiente que vive saprofiticamente en restos vegetales (3), granos de cereales, materia orgánica en descomposición, abonos, plantas, aire acondicionado, paredes o techos de lugares húmedos, cortinas de baño, alfombras viejas, y cuyos subtipos más comunes son el fumigatus, el flavus y el terreus (4,5,10) (figura 1).

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del *Aspergillus* dependen del estado inmunológico del paciente, de tal modo que estas cambian según se trate de un paciente inmunocompetente o inmunosuprimido. Los pacientes inmunocompetentes

<sup>1</sup>Médico residente de tercer año de Radiología, de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Médico residente de cuarto año de Radiología, de la Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Médica radióloga, del Departamento de Radiología Pediátrica, del Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup>Médica patóloga, jefe del Departamento de Patología, del Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

pueden separarse en dos grupos, aquellos con algún daño estructural pulmonar, como una cavitación; y los que tienen alguna enfermedad asociada, como asma, fibrosis quística, alergia o una enfermedad granulomatosa crónica (6). Los primeros (con daño estructural) pueden sufrir de una aspergilosis pulmonar crónica, con o sin presencia de un aspergiloma, o tener simplemente un aspergiloma de manera aislada. Los segundos (con enfermedad asociada) habitualmente padecen de la llamada aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Por otro lado, los pacientes con inmunosupresión padecen principalmente de aspergilosis invasiva, la cual amenaza la vida si no es tratada de manera temprana; es a la que se le debe prestar mayor atención (11). La tabla 1 resume el espectro de la aspergilosis pulmonar agrupada en las formas no invasivas e invasivas.

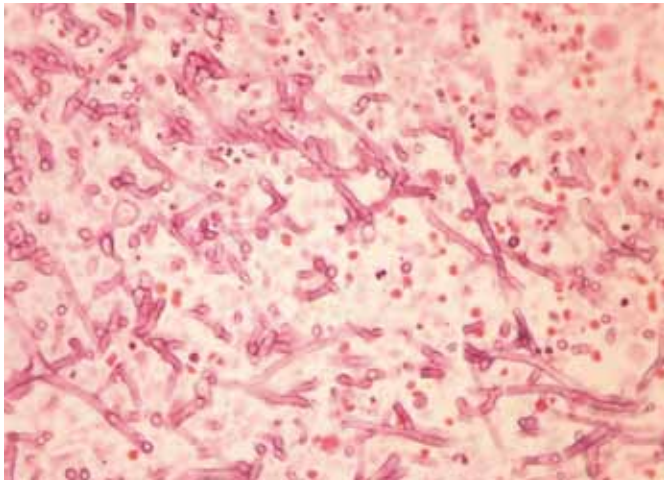


Figura 1. Hifas de *Aspergillus*: se observan las hifas de morfología septada con diámetros que varían entre 3-6 micras y se ramifican en ángulos de 35-45° (H & E).

Tabla 1. Espectro de la aspergilosis pulmonar

No invasiva	Invasiva	
Aspergiloma con/sin aspergilosis crónica	Semiinvasiva	
	Invasiva	Angioinvasiva
Aspergilosis broncopulmonar alérgica		Aeroinvasiva

## Aspergiloma

Asociado con una cavitación preexistente causada por alguna otra enfermedad como tuberculosis, sarcoidosis, quiste broncogénico, secuestro pulmonar o un neumatocele secundario a una infección por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con sida. La tomografía computarizada (TC) habitualmente muestra una imagen de aspecto sólido u oval móvil dentro de una cavidad donde se puede identificar el signo del aire creciente (12,13) (figura 2). La prevalencia del aspergiloma según el área geográfica varía de < 1:100.000 como en Estados Unidos y países del Oeste europeo, hasta 42,9:100.000, como en República de Congo y Nigeria (14). El tratamiento varía de acuerdo con la condición clínica de cada caso, y se informa resolución espontánea solo en el 10% de los casos.

La lobectomía está justificada cuando hay riesgo de hemoptisis amenazante para la vida, siempre y cuando el paciente cuente con una buena reserva pulmonar, permitiendo un éxito terapéutico entre el 85 y

100%. En los casos con mala reserva pulmonar, la alternativa es remover la bola de hongo junto con la toracoplastia. En caso de hemoptisis importante, la embolización de las arterias bronquiales o intercostales es el manejo recomendado. El tratamiento médico antimicótico no ha mostrado beneficio alguno en el aspergiloma (12,15).

## Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Tiene una incidencia del 20% en los casos con asma (16), y una prevalencia del 7,8% en fibrosis quística (17). Se caracteriza por afectar la función pulmonar (18) y causar inflamación (19), asociada con la presencia de moco que contiene eosinófilos, hongos y proteína D procedente del surfactante pulmonar. Esta última también se encuentra elevada en el suero (20-22). La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es el resultado de una reacción de hipersensibilidad compleja, mediada inicialmente por una reacción de hipersensibilidad tipo I, seguido de una tipo III, donde las células inflamatorias se depositan en la pared bronquial dañándola y provocando las bronquiectasias. Para el diagnóstico se usan los criterios de Rosenberg y Patterson, que incluyen hallazgos clínicos, inmunológicos y radiológicos, como se expone en el cuadro 1 (15).

Cuadro 1. Criterios de Rosenberg y Patterson

Criterios mayores
Asma bronquial
Reacción de hipersensibilidad inmediata al antígeno del <i>Aspergillus</i>
Niveles séricos de IgE > 1.000 UI/ml
Niveles de IgG específicos para el antígeno del <i>Aspergillus</i> y duplicación de los niveles de IgE respecto al valor medio, más las dos desviaciones estándar en casos de asma por hipersensibilidad al <i>Aspergillus</i>
Bronquiectasias centrales por TACAR
Precipitinas en suero contra el <i>Aspergillus fumigatus</i>
Opacidades pulmonares fijas o flotantes en la radiografía de tórax
Eosinófilos en sangre periférica > 1.000 células/ $\mu$ l
Criterios menores
Cultivos de esputo que muestran crecimiento del <i>Aspergillus</i>
Tapón de moco expectorado de color gris-negruzco
Reacción cutánea tipo III al <i>Aspergillus fumigatus</i>

Por TC, en el estado activo de la enfermedad se ven opacidades homogéneas en “dedo de guante” o en “pasta dental” de 2-3 cm de longitud, por 6-8 mm de diámetro, que son el resultado de la presencia de moco en la vía aérea que predomina en los lóbulos superiores. Igualmente, en la forma activa se observan imágenes en “riel de tren”, que consisten en sombras lineares paralelas que salen del hilio pulmonar hacia la periferia y cuya longitud es igual al ancho del bronquio. Estas imágenes en riel representan la inflamación peribronquial en ausencia de daño intrínseco de la pared del bronquio. También, se pueden identificar niveles de aire líquido y opacidades perihiliares, debido a colecciones de detritus o de líquido.

El estado crónico está asociado con bronquiectasias centrales que se definen también como imágenes en “riel de tren” o imágenes en “anillo” (figura 3). Últimamente, se ha propuesto dividir la forma activa en dos categorías por TC, de acuerdo con la densidad del moco respecto a la de los músculos paraespinales. La primera, de mayor densidad al músculo, se relaciona con enfermedad activa y mayor riesgo de recurrencia; y la segunda, de igual densidad al músculo, cuyo riesgo de recurrencia es bajo (15).

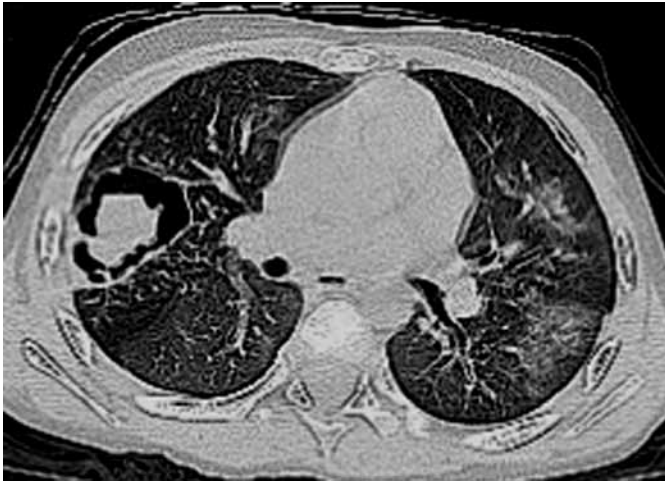


Figura 2. Aspergiloma: TACAR de paciente con historia de quiste broncogénico que muestra cavidad de paredes gruesas y masa intralesional de base pleural.

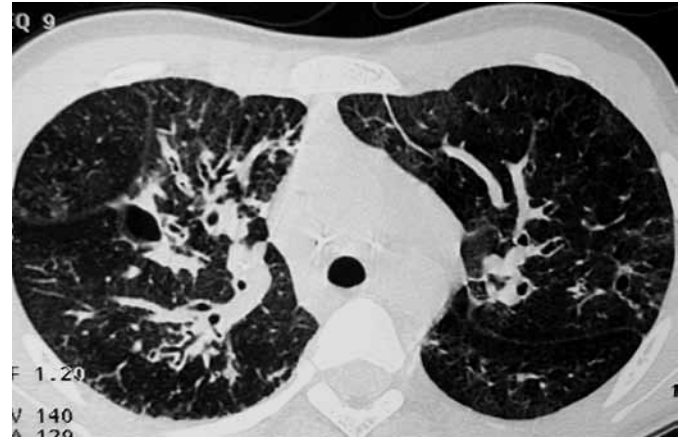


Figura 3. Niño de 8 años de edad con antecedente de asma, cuadro de tos persistente, donde la TACAR muestra algunas bronquiectasias centrales en el lóbulo superior, así como áreas de engrosamiento del intersticio pulmonar en un paciente con aspergilosis broncopulmonar alérgica.

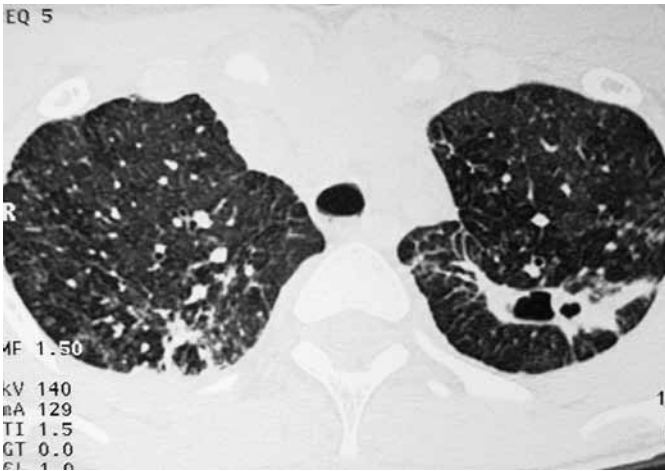


Figura 4. Aspergilosis semiinvasiva. Paciente de 10 años de edad con historia de desnutrición, tos y hemoptisis de cinco meses de evolución. La TC muestra imagen de consolidación del lóbulo superior izquierdo con cavitación asociada.



Figura 5. Aspergilosis angioinvasiva en fase temprana. Caracterizada en TC por nódulos con halo de vidrio esmerilado perilesional en niña de 6 años con diagnóstico de LLA y neutropenia febril.

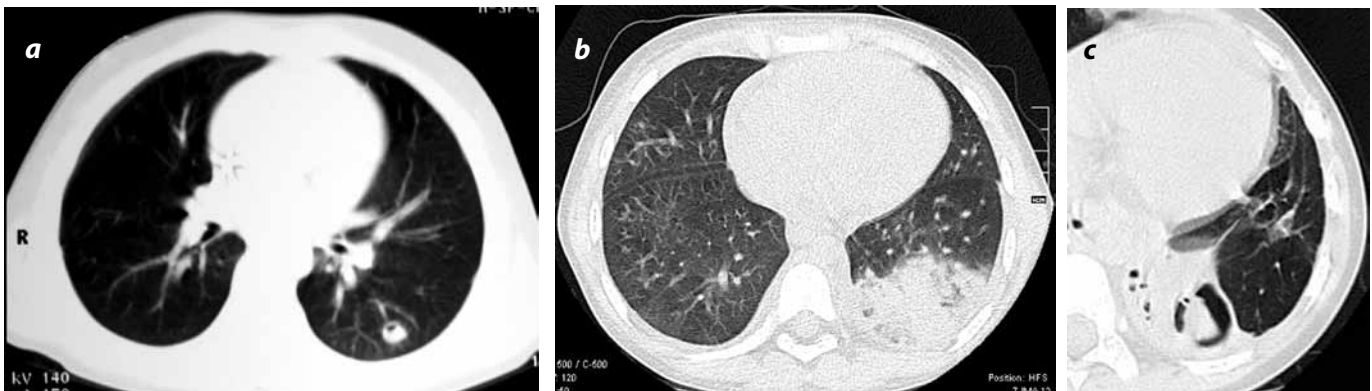


Figura 6. Fase tardía de aspergilosis angioinvasiva: (a) TACAR que muestra nódulo cavitado en paciente de 6 años de edad en tratamiento de linfoma. (b) Consolidación en niño de 3 años de edad con trasplante de médula ósea y neutropenia severa, donde la TACAR muestra área de consolidación del lóbulo superior izquierdo. (c) Signo del aire creciente en un paciente de 9 años de edad con aspergilosis invasiva aguda en fase de convalecencia que simula un aspergiloma (pseudaspergiloma).

## Aspergilosis semiinvasiva

Llamada también bronquitis crónica necrosante. En ella hay necrosis e inflamación granulomatosa del bronquio similar a la TBC reactivada. Está asociada con condiciones debilitantes crónicas, como diabetes, desnutrición, alcoholismo, consumo de marihuana y uso de corticoides. Por TC, se observan imágenes de consolidación pulmonar unilaterales o bilaterales, con presencia o no de cavitación y engrosamiento pleural adyacente, o múltiples áreas nodulares pulmonares de densidad elevada (11,12,22) (figura 4).

## Aspergilosis invasiva

Múltiples estudios en niños y adolescentes tratados para cáncer han mostrado que un 65-75% de ellos tuvieron aspergilosis invasiva, cuya tasa de fatalidad puede oscilar entre 69-89%; y en la que el riesgo de muerte aumenta cinco veces cuando hay compromiso de los tejidos profundos (5,23-25). Los niños en riesgo de formas invasivas son los asociados con los factores expuestos en el cuadro 2 (5).

### Cuadro 2. Factores de riesgo

Neonatos y lactantes con bajo peso al nacer
Niños con inmunodeficiencias primarias
Defectos en el sistema fagocítico del huésped
Inmunodeficiencia adquirida
Tratamiento de cáncer
Síndromes de falla de medular
Trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas
Trasplante de órgano sólido
Infección avanzada por VIH
Terapia de inmunosupresión
Enfermedad o trauma agudo
Enfermedad pulmonar crónica

Las neoplasias más relacionados con las formas invasivas son las del sistema linfohematopoyético, con una incidencia que, de acuerdo con la base de datos para niños de Estados Unidos del 2000, es del 3,7% para leucemia mieloide aguda, 0,6% para la leucemia linfoblástica aguda, 0,4% para linfoma, 0,3% para quimio de alta dosis con rescate mediante células madre y 0,1% para trasplante de tumores sólidos. También, es frecuente en el trasplante alogénico de células madre, con una incidencia del 4,5% para una mortalidad hospitalaria del 45%, y una mortalidad atribuible del 34%, según la misma base de datos (6). En cuanto al trasplante de órgano sólido, la aspergilosis es menos frecuente, con una tasa de 6 en 1.593 receptores de órgano sólido, y una incidencia postrasplante para pulmón del 5%, 0,5% para hígado y 0,3% para corazón (5,26).

La forma angioinvasiva se presenta también en pacientes inmunocomprometidos, como en neutropenia severa (PMN < 500), quimioterapia de tumores sólidos, linfomas de difícil tratamiento, mielomas, leucemias resistentes y neutropenia funcional por esteroides. Su detección temprana es clave para cambiar el pronóstico y practicar el tratamiento con caspofungina, anfotericina B o ambas (27-31).

Dado que en estos casos el cultivo no permite el diagnóstico rápido, se usa el inmunoensayo de muestras de suero o de lavado broncoalveolar para la detección de los antígenos del hongo (carbohidratos complejos

de su pared), como el galactomanano, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 92% (32,33), y el 1,3- $\beta$ -glucano, que es menos específico para *Aspergillus*, pero con una sensibilidad del 55-100%, y una especificidad del 71-93%. Estos métodos también se pueden usar en casos de inmunocompetencia (5,33-44).

En un estudio hecho en 36 pacientes pediátricos en el Hospital de la Misericordia, el galactomanano con un punto de corte de 0,5 en la densidad óptica, la sensibilidad diagnóstica fue del 92% y la especificidad del 100%, con un VPP del 100% y un VPN del 80%, precediendo en seis días los síntomas clínicos, pero no los hallazgos por TC (34). En ese mismo estudio, el 1,3- $\beta$ -glucano tuvo una sensibilidad del 87,9%, una especificidad del 43,3%, con un VPP del 40%, y un VPN del 96%. Esta prueba precedió los síntomas clínicos entre 4-21 días y los hallazgos tomográficos en nueve días (34,35).

Otra prueba útil es la PCR del ADN del hongo, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 75%, pero tiene el inconveniente de ser una prueba menos estandarizada (38,44-47). En el estudio del Hospital de la Misericordia, en la PCR para un punto de corte mayor a 40 copias/ml se obtuvo una sensibilidad del 55%, una especificidad del 93%, un VPP del 40% y un VPN del 96% (34).

Por TC, la fase temprana se caracteriza por nódulos con áreas de halo en vidrio esmerilado perilesional de base pleural (figura 5). Mientras que en la fase tardía hay áreas de consolidación en cuña (por infarto pulmonar o hemorragia), cavitación y el signo del aire en creciente, el cual se ve en la etapa de convalecencia dos a tres semanas luego de iniciada la terapia y de la mejoría de la neutropenia (12,48) (figuras 6 y 7).

En la población pediátrica, en dos estudios internacionales por TACAR, los hallazgos más frecuentes fueron los nódulos o las masas algodonosas con un 34,6%, seguido de la cavitación con un 14,4-25%; el signo del halo en un 6,4% (representa sangrado), el signo del aire creciente en un 1,6% y las lesiones en cuña con un 1,1%. Un 42% de los casos tuvo otros infiltrados y lesiones (5,49,50). Por el contrario, en el estudio del Hospital de la Misericordia los hallazgos por TC en orden de frecuencia fueron el signo del halo, con un 53%, la consolidación en un 25% y el signo de aire creciente en un 3%, los cuales hacen parte de los criterios mayores de la EORTEC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/invasive Fungal Infections Cooperative group and Mucositis Study Group) para el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar angioinvasiva.

El signo del halo fue el más valioso, presentando una sensibilidad y especificidad del 75%, así como un VPP y un VPN del 75%. La consolidación tuvo una sensibilidad y especificidad del 50%, al igual que el VPP y VPN, mientras que el signo del aire creciente tuvo una sensibilidad de 0, con una especificidad del 75%, un VPP de 0 y un VPN del 43% (34). Las otras manifestaciones encontradas por imagen en el estudio fueron vidrio esmerilado en un 47%, árbol en gemación en un 13%, nódulos en un 13%, atelectasias en un 13%, neumotórax en un 7% y el patrón adoquinado en un 7%, los cuales corresponden a los criterios menores de la EORTEC/MSG (34). Estos hallazgos difieren de los hallazgos de la experiencia internacional en la población pediátrica.

Finalmente, la forma aeroinvasiva, que es frecuente en pacientes neutropénicos y con sida, causa cuadros de traqueobronquitis, bronquiolititis y bronconeumonía. La TC muestra nódulos centrolobulillares y áreas nodulares o lineares, dando la apariencia en árbol de gemación (figura 8) (12).

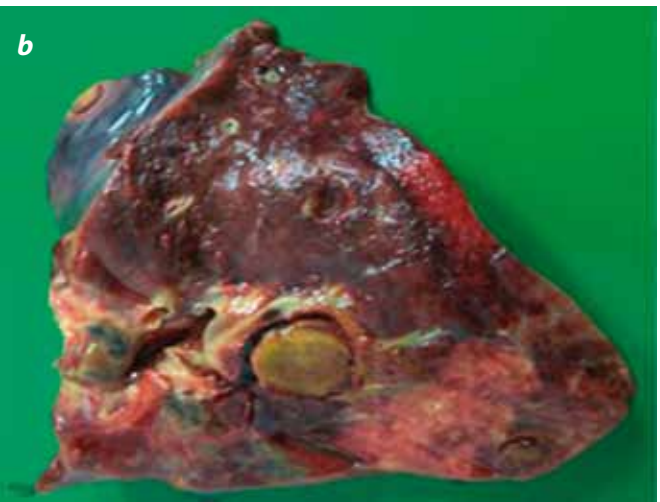
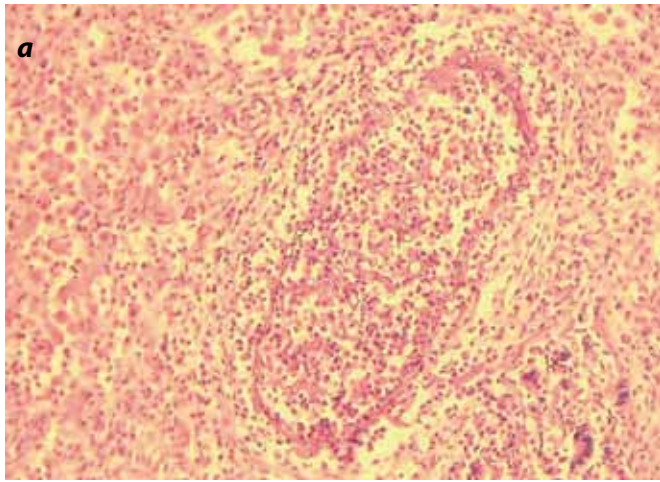


Figura 7. Fase tardía de aspergilosis angioinvasiva: (a) hongos de *Aspergillus* invaden la pared vascular ocasionando trombos y diseminándose a través del torrente sanguíneo (H & E). (b) *Aspergilosis* pulmonar invasiva (aguda cavitada): tejido necrótico se separa formando bolas de color café verdoso que simulan un aspergilloma.

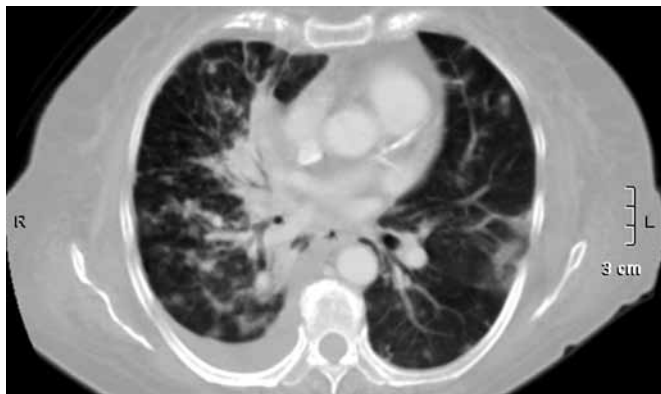


Figura 8. Paciente de 5 años de edad con historia de sida, que consulta por tos seca. La TACAR muestra nódulos centrolobulillares en vidrio esmerilado en un caso de aspergilosis.

## Conclusión

Las formas clínicas de la aspergilosis pulmonar varían de acuerdo con el estado inmunológico del paciente. Dentro de ellas, las formas invasivas son las de mayor atención, dada su importancia pronóstica. Su diagnóstico temprano se basa en los hallazgos por imágenes y de laboratorio; por tanto, el radiólogo debe estar familiarizado con los hallazgos tomográficos de las aspergilosis pulmonar, debido a que su reporte constituye una herramienta fundamental para alertar al clínico para que este pueda establecer una terapia temprana y adecuada, dadas sus implicaciones pronósticas.

Aunque los hallazgos tomográficos en el Hospital de la Misericordia difieren en frecuencia respecto a la literatura internacional, son los que hacen parte de los criterios mayores para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva de la EORTEC/MSG.

## Referencias

1. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary cancer care center: an autopsy study over 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006;91:986-9.
2. Kurhade AM, Deshmukh JM, Fule RP, et al. Mycological and serological study of pulmonary aspergillosis in central India. *Indian J Microbiol.* 2002;20:141-4.
3. Fairs L, Wardlaw AJ, Thompson JR, et al. Guidelines on Ambient Intramural Airborne Fungal Spores. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20:490-8.
4. Kenney H, Agrons G, Fung S. Best cases from the afip: invasive pulmonary aspergillosis: radiologic and patologic findings. *Radiographics.* 2002;22:1507-10.
5. Burgos A, Zaoutis T, Dvorak C, et al. A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases [internet]. 2000 [citado: 15 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/5/e1286.full.html>
6. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh T, et al. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies [internet]. 2011 [citado: 15 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/> DOI: 10.1093/cid/cir786
7. Khana G, Kao S, Kirby P, et al. Imaging of chronic granulomatous disease in children. *Radiographics.* 2005;25:1183-95.
8. Leroy P, Smismans A, Seute T. Invasive pulmonary and central nervous system aspergillosis after near drowning of a child: case report and review of the literature. *Pediatrics.* 2006;118:e509-e13.
9. Karthik K, Shetty AP, Rajasekaram S. Spontaneous transection due to invasive aspergillus spondylitis in an immunocompetent child. *Eur Spine J.* 2011;20:S188-S92.
10. Hasan R, Abuhammour W. Invasive aspergillosis in children with hematological malignancies. *Paediatr Drugs.* 2006;8:15-24.
11. Franquet T, Muller N, Gimenez A, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics.* 2001;21:825-37.
12. Thompson T, Stanford W, Galvin J, et al. Varied radiologic appearance of pulmonary aspergillosis. *Radiographics.* 1995;15:1273-84.
13. Denning D, Pleuvry A, Cole D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull WHO.* 2011;89:864-72.
14. Lejay A, Falcoz P, Santelmo N, et al. Surgery for aspergilloma: time trend towards improved results? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13:392-5.
15. Agarwal R, Khan A, Ghupta D, et al. An alternate method of classifying bronchopulmonary base on high attenuation mucus. *PlosOne.* 2010;5:e15346.doi: 10.1371/journal.pone.0015346
16. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in fibrotic cystic. A European epidemiological study. *Eur Resp J.* 2000;16:464-71.
17. Brueton MJ, Ormerod LP, Shah KJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch Dis Child.* 1980;55:348-53.
18. Kraemer R, Deloséa N, Ballinart P, et al. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1211-20.
19. Gangel C, Gard S, Douglas T, et al. Inflammatory responses to individual microorganisms in the lungs of children with cystic fibrosis. *CID.* 2011;53:425-2.
20. Fisher M, Mendelson E, Mitzen R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a pictorial essay. *Radiographics.* 1984;4:445-63.
21. Krane M, Griese M. Surfactant protein D in serum from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2003;22:592-5.
22. Gargani Y, Bishop P, Denning D. Two many moulding joints-marijuana and chronic pulmonary aspergillosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011005.
23. Abbasi S, Shenep J, Hughes W, et al. Aspergillus in children with cancer: a 34-year experience. *CID.* 1999;29:1210-9.

24. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;7:634-5.
25. Tabone MD. Invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised children: diagnosis and classification. *Arch Pediatr*. 2003;(Suppl 5):582s-7s.
26. Danziger-Isakov LA, Worley S, Arrigain S, et al. Increased mortality after pulmonary fungal infection within the first year after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:655-61.
27. Zaoutis T. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented candida or aspergillus infections in pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:877-83.
28. Krivan G, Sinkó J, Nagy IZ, et al. Successful combined antifungal salvage therapy with liposomal amphotericin B and Caspofungin for invasive *Aspergillus flavus* infection in a child following allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Biomed*. 2006;S2:17-21.
29. Limper A, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;183:96-128.
30. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
31. Jarque I, Salavert M, Romá E, et al. Hospital Universitario La Fe Guide to the prophylaxis and treatment of fungal infections in immunodepressed patients or in patients requiring special care. *Rev Esp Quimioter*. 2004;17:357-89. [Artículo en español].
32. Patterson T. Clinical utility and development of biomarkers in invasive aspergillosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2011;122:174-83.
33. Burghi G, Lemiale V, Bagnulo H, et al. Aspergillosis pulmonar invasiva en el paciente hematológico en las unidades de cuidados intensivos. *Med Intens*. 2010;34:459-66.
34. Cuenca A. Utilidad de la medición del antígeno galactomanano sérico para el diagnóstico de aspergillosis pulmonar invasiva con compromiso pulmonar en pacientes oncohematológicos pediátricos. Diciembre 2008. Fundación Hospital la Misericordia. Tesis de grado.
35. Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1-3)-beta-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol*. 2005;43:299-305.
36. Hsu L, Ding Y, Phua J, et al. Galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid is useful for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients. *BMC Infect Dis*. 2010;10:1-6.
37. Nguyen M, Jaber R, Leather H, et al. Use of bronchoalveolar lavage to detect galactomannan for diagnosis of pulmonary aspergillosis among non-immunocompromised hosts. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2787-92.
38. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-base preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1242-50.
39. Rovira M, Puig de la Bellacasa J. Aspergillus galactomannan detection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20:111-5.
40. Moranques MD, Amutio E, García-Ruiz JC, et al. Usefulness of galactomannan detection in the diagnosis and follow-up of hematological patients with invasive aspergillus. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20:103-10.
41. Weisser M, Rausch C, Droll A, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1143-9.
42. Adam O, Aupérin A, Wilquin F, et al. Treatment with piperacillin-tazobactam and false positive *Aspergillus galactomannan* test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2004;38:917-20.
43. Aubry A, Parcher R, Bottero J, et al. Occurrence and kinetics of false positive *Aspergillus galactomannan* test results following treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2006;44:389-94.
44. Hope W, Petraitis V, Petraitiene R, et al. The initial 96 hours of Invasive pulmonary aspergillosis: histopathology, comparative kinetics of galactomannan and (1-3)- $\beta$ -D glucano and consequences of delaye antifungal therapies. *Antimic Agents Chemot*. 2010;54:4879-86.
45. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)-beta-D glucan test weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2733-41.
46. Millom L, Piarroux R, Deconinck E, et al. Use of real time PCR to process the first galactomannan-positive serum sample in diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5097-101.
47. Scotter JM, Campbell P, Anderson TP, et al. Comparison PCR-ELISA and galactomannan detection for de diagnosis of invasive aspergillosis. *Pathology*. 2005;37:246-53.
48. Bochennek K, Abolmaali N, Wittekindt B, et al. Diagnosis approaches for immunocompromised paediatric patients with pulmonary infiltrates. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:199-201.
49. Taccone A, Occhi, M Garaventa A, et al. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol*. 1993;23:177-80.
50. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44:373-9.

## Correspondencia

Arturo Guillermo Vives Hurtado  
 Universidad Nacional de Colombia  
 Edificio Plaza 47 Calle 47 N.º 8-33, apto. 502  
 Bogotá, Colombia  
 Tuvi68@yahoo.com

Recibido para evaluación: 30 de octubre de 2012  
 Aceptado para publicación: 20 de marzo de 2013