



11227
201.11

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

ASPERGILOSIS
ANÁLISIS DE 26 CASOS DE AUTOPSIAS.

Tesis de Postgrado

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a

DR. RAFAEL ANTONIO BOLAÑOS GUERRERO

Departamento de Medicina Interna Centro Médico
"LA RAZA" I. M. S. S.,

México, D. F.

TESIS CON
VALIA DE ORO

1985



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

ANTECEDENTES

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

COMENTARIOS

REFERENCIAS

A N T E C E D E N T E S

En 1729 Micheli describió un hongo que él llamó -- ASPERGILLUS (cabeza áspera) por el aspecto microscópico de las estructuras de soporte de las esporas.

En 1847 Sluyter describió la primera infección en humanos, reconocida por ser debida a hongos de este género.

En 1856 Virchow revisó la literatura y presentó 4 casos de autopsias con aspergilosis comprobada, en los cuales había ocurrido invasión secundaria de lesiones pulmonares pre-existentes.

Renon y otros autores, establecieron la relación -- entre riesgo ocupacional y aspergilosis.

Macartney concluyó que no está bien aceptada una relación convincente entre aspergilosis pulmonar y ciertas ocupaciones.

Carbone, de 1953 a 1961 reportó 22 casos de aspergilosis.

Robert Young en 1970 analizó el espectro de la enfermedad en 98 pacientes.

El primer trasplante cardíaco realizado en los Estados Unidos fué complicado por aspergilosis sistémica.

I N T R O D U C C I O N

La aspergilosis es la infección producida por hongos del género Aspergillus, afecta principalmente pulmones, aparato digestivo, sistema nervioso central y puede ser sistémica.

Con frecuencia es fatal cuando infecta huéspedes -- con alteraciones en los mecanismos de resistencia a la infección, pero su diagnóstico es raro.

La frecuencia real de la enfermedad se desconoce, -- ya que la mayoría de los informes corresponde a estudios postmortem.

En los últimos 5 años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza se diagnosticó Aspergilosis en 26 casos de autopsias.

El motivo de éste informe es dar a conocer el análisis de estos casos.

MATERIAL Y METODOS

De Agosto de 1979 hasta Julio de 1984 se realizaron 2884 autopsias, de las cuales en 26 se hizo el diagnóstico de Aspergilosis. Se analizaron los protocolos de autopsias de estos casos, el resumen clínico y cuando fué posible el expediente clínico completo.

El diagnóstico de Aspergilosis se realizó con el hallazgo de las hifas y conidias típicas con las tinciones de Hematoxilina-Eosina, Grocco o ácido periódico de Schiff.

Se consideró Aspergilosis sistémica cuando el hongo se encontró por lo menos en tres órganos.

Con base en la localización y extensión de la Aspergilosis y con los datos clínicos, se consideró que la Aspergilosis había o no contribuido a la muerte o si fué el factor desencadenante.

R E S U L T A D O S

Fueron 15 hombres y 11 mujeres, con edades entre 7 y 76 años, (mediana de 40 años). La mayoría de los -- sujetos (20 casos) tenían de 20 a 60 años, (Fig. No.- 1).

Todos los pacientes tenían una enfermedad subyacente grave. (Tabla No. 1).

En 16 casos, la enfermedad principal fué un padecimiento crónico que favorece las infecciones por gérmenes oportunistas; 9 de ellos (34.6%) tenían una enfermedad hematológica: 6 leucemias agudas en tratamiento y 3 con hipoplasia medular severa.

Otros 8 tenían una infección grave y 2 con pancreatitis necrótico hemorrágica.

La localización de la Aspergilosis fué exclusivamente pulmonar en 19 casos, en otros 3 además de los -- pulmones había otro órgano afectado y en 4 sujetos la -- enfermedad era sistémica. (Tabla No. 2).

De los 3 casos con Aspergilosis pulmonar y de otro

Órgano, la localización extrapulmonar fué encefálica en 2 casos y renal en uno. (Tabla No. 3).

Cinco de los 7 casos con Aspergilosis de más de un órgano tenían leucemia aguda o hipoplasia medular-severa.

La mayoría (17 casos, 65.3%) recibían antimicrobianos por vía parenteral, 6 habían recibido recientemente tratamiento con citotóxicos y 4 habían recibido corticosteroides. En 5 sujetos se había utilizado más de uno de estos medicamentos. (Tabla No. 3).

El diagnóstico en vida no se realizó en ninguno de los casos, solo se sospechó en uno, pero no se realizaron estudios pertinentes para demostrar la enfermedad.

En 11 casos, (42.3%) la Aspergilosis fué directamente responsable de la muerte, en 13 (50%) contribuyó a la muerte y en 2 (7.7%) no tuvo relación con el fallecimiento. (Tabla No. 5).

Todos los pacientes tenían padecimientos que disminuyeron los mecanismos de resistencia a la infección.

FIG. NO. 1

ASPERGILOSIS

ANALISIS DE 26 CASOS DE AUTOPSIAS

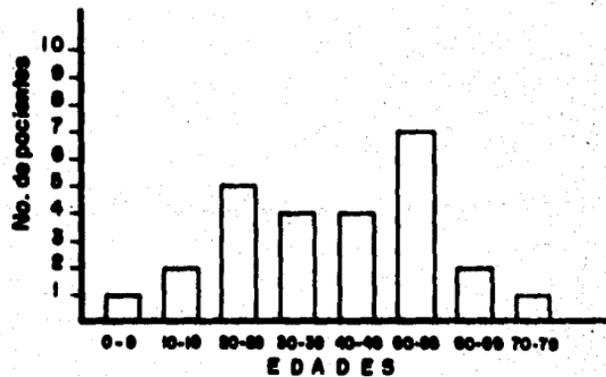


TABLA NO. 1.

ENFERMEDAD PRINCIPAL	NO. CASOS	PORCENTAJE
LEUCEMIA AGUDA	6	23.0%
L. linfoblástica	4	
L. promielocítica	1	
L. mielomonoblástica	1	
PERITONITIS	6	23.0%
Apendicitis aguda perforada	3	
Postoperatorio de colecistectomía.	3	
HIPOPLASIA MEDULAR SEVERA	3	11.5%
PANCREATITIS NECROTICO HEMORRAGICA	2	7.7%
DIABETES MELLITUS TIPO II	2	7.7%
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	2	7.7%
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	2	7.7%
CIRROSIS HEPATICA POR ALCOHOL	1	3.9%
NEUMONIA DE FOCOS MULTIPLES	1	3.9%
TUBERCULOSIS PULMONAR Y GENITAL	1	3.9%
TOTAL	26	100.0

TABLA NO. 2

ASPERGILOSIS

LOCALIZACION	NO. CASOS	PORCENTAJE
PULMONAR	19	73.0%
SISTEMA	4	15.4%
PULMON Y OTRO ORGANO	3	11.6%
TOTAL	26	100.0

TABLA NO. 3

ASPERGILOSIS

AFECCION EXTRAPULMONAR EN PACIENTES CON ASPERGILOSIS.

<u>ORGANO</u>	<u>NO. PACIENTES.</u>
ENCEFALO	3
RINONES	2
PANCREAS	1
CORAZON	1
PERITONEO	1
INTESTINO DELGADO	1
TRAQUEA	1
GANGLIOS LINEATICOS	1

TABLA NO. 4.

ASPERGILOSIS

TRATAMIENTO	NO. CASOS	PORCENTAJE
ANTIMICROBIANOS PARENTERALES	17	64.4%
CITOTOXICOS	6	23.0%
ESTEROIDES	4	15.3%
TRATAMIENTO COMBINADO	5	19.2%
TOTAL	32	123.9%*

* El No. de casos es mayor del 100% porque varios pacientes recibieron - más de un tratamiento.

TABLA NO. 5

ASPERGILOSIS

ANALISIS DE 26 CASOS DE AUTOPSIAS

Causa de muerte 11 (42.3 %)

Contribución a la muerte 13 (50.0 %)

Independiente 2 (7.7 %)

TOTAL 26 (100 %)

COMENTARIO

En terminos generales se considera la Aspergilosis como una infección por gérmenes oportunistas pertenecientes al género Aspergillus, de las cuales solo algunas especies han sido implicadas en infecciones humanas siendo en orden de frecuencia: A. fumigatus, A. flavus, A. terreus, A. niger, A. nidularius y A. clavatus. (20).- Estos hongos tienen una amplia distribución en la naturaleza y prácticamente todos los individuos han estado en contacto con ellos en alguna época de la vida (20). Sin embargo, cuando los mecanismos de defensa están conservados, como son: integridad anatómica y funcional de las cavidades, una función adecuada de los linfocitos T y del sistema fagocitario mononuclear, impiden la colonización o bien la diseminación del hongo. (20).

El padecimiento puede adoptar varias formas clínicas: Aspergilosis colonizantes, (aspergilosis, micetoma, intracavitaria) es la forma de Aspergilosis más clara y más frecuente. (21,22,23).

Generalmente se desarrolla en un sitio de enfermedad pulmonar previa, tales como cavidades tuberculosas,

bronquiectasias saculares, cavidades de histoplasmosis, quistes pulmonares, sarcoidosis, infartos pulmonares y neoplasias pulmonares. (1, 19, 20). En nuestra serie -- hubo 4 casos de Aspergilosis colonizante y 2 de ellos - (7.7%) tenian enfermedad pulmonar crónica.

En la serie de Young (1) de 98 casos de Aspergilosis, solo una fué colonizante. Ocasionalmente en la Aspergilosis colonizante no hay enfermedad pulmonar previa. (24).

La Aspergilosis pulmonar invasora se asocia frecuentemente con enfermedades neoplasicas o debilitantes y con el uso de ciertos agentes terapéuticos, tales como esteroides, antimetabólitos, drogas citotóxicas, - antibióticos u otras drogas que causan mielodepresión. (1, 19).

Los informes de la literatura demuestran que las enfermedades hematológicas neoplasicas son las que más frecuentemente se asocian con aspergilosis pulmonar invasora. (1,3,5,6,8,11,13,14,17,19,).

Fisher (17) encontró Aspergilosis invasora en 91 - pacientes con enfermedad hematológicas malignas.

Young (1) encontró alteraciones hematológicas en -- 85 de 98 pacientes con aspergilosis.

En la serie de Aslam, (19) el 23.8% de los enfermos con aspergilosis tenían enfermedades hematológicas malignas.

Degregorio (8) encontró aspergilosis en 65.6% de pacientes con leucemia aguda.

Aisner en dos estudios (5,6,) encontró aspergilosis invasora en 14.4% y 94.1% de pacientes leucémicos.

Pennington, Meyer y Mirsky (3, 25, 26) encontraron en sus series mayor incidencia de aspergilosis en pacientes con enfermedades hematológicas malignas.

En nuestra serie el 23% de los enfermos tenían en--fermedades hematológicas malignas.

La otra variedad pulmonar de aspergilosis lo constituye la broncopulmonar alérgica que es uno de los síndromes más frecuentes asociados con aspergilosis. (27).

En estos enfermos, los episodios recurrentes de fiebre son acompañados de tos severa, disnea y producción - de esputo purulento que contiene porciones micelares de-

Aspergillus, cristales de Charcot-Leyden, espirales de -
Curschman y eosinofilos, (1). Muchos de estos enfermos -
son atópicos clínica e inmunológicamente.

En las grandes series como la Young y Fisher (1,17)
al igual que en la nuestra, no hubo enfermos con esta --
categoría de aspergilosis; lo cual es explicable en nues-
tro estudio, por ser una revisión de necropsias.

El compromiso pulmonar ocurre en casi todos los pa-
cientes con aspergilosis y en 2/3 partes de los enfermos
que mueren por la infección, es el único sitio de afec-
ción. (1,25).

Las manifestaciones pulmonares de la aspergilosis -
pueden variar desde una bronconeumonía necrosante hasta-
un granuloma solitario. (1).

En nuestra serie las formas más frecuentes de pre-
sentación de la aspergilosis pulmonar fueron: abscesos,-
bronconeumonías y aspergilomas; mientras en la serie de-
Young (1) la forma de presentación más frecuente fueron-
la bronconeumonía necrosante y el infarto pulmonar hemo-
rrágico.

La aspergilosis extrapulmonar puede encontrarse en cualquier órgano, siendo los más afectados: tracto digestivo, sistema nervioso central, hígado, riñon, tiroides, corazón, diafragma, senos nasales y paranasales, piel, testículos, suprarrenales y córnea.

En la serie de Young (1) la afección extrapulmonar más frecuente ocurrió en tracto digestivo y cerebro. -- Degregorio y Fisher (8,17) encontraron más afección en cerebro. En nuestra serie la afección extrapulmonar más frecuente ocurrió en cerebro y riñon. (Tabla No. 3).

Está bien documentado la infección por gérmenes -- oportunistas en pacientes transplantados que reciben terapia inmunosupresora. 25 pacientes con transplante renal desarrollaron aspergilosis invasora (2) y 5 de 25 enfermos con transplante cardíaco desarrollaron aspergilosis invasora (15).

Recientemente se han reportado casos de aspergilosis del sistema nervioso central que compromete las meninges y el sistema ventricular, que se ha relacionado con abuso de drogas parenterales (heroína) y que representa un síndrome diferente de la forma de enfermedad -

que ocurre en pacientes inmunocomprometidos. (10). La endocarditis por Aspergillus ha sido frecuentemente reportada (18).

Una forma poco frecuente de aspergilosis es la osteomielitis, de los cuales solo existen 19 casos reportados en la literatura (4).

Además de los factores de riesgo mencionados para infección aislada por Aspergillus, recientemente se han considerado como posibles factores de riesgo, infecciones virales; especialmente citomegalovirus, hepatitis por virus B, herpes simple e influenza. (2,13).

En los casos de aspergilosis epidémica, ésta se ha relacionado con renovaciones y/o construcciones de hospitales (2,16).

Las formas poco comunes de aspergilosis tales como afecciones a huesos, senos paranasales, tiroides, -- suprarrenales, piel, testículos y diafragma, no fueron encontradas en nuestra serie.

La granulocitopenia contribuye a disminuir la resistencia del huésped a la infección (8,28).

En la serie de Young (1) el 70% de los enfermos tuvieron conteo absoluto de granulocitos inferiores a $500/\text{mm}^3$, mientras que en un 20% de los enfermos el conteo de granulocitos estuvo en límites normales. En nuestra serie fué posible analizar el expediente clínico completo en 7 sujetos y en 5 de ellos hubo granulocitopenia inferior a $500/\text{mm}^3$ y en todos hubo linfopenia en algún momento de la evolución de la enfermedad principal.

El papel de los antibióticos en el desarrollo de micosis es difícil definir con precisión. (1).

Aunque muchos autores han hecho notar la aparición de micosis en pacientes que reciben terapia antimicrobiana múltiple, ellos han sugerido que estas alteraciones pueden estar no relacionadas.

En años recientes, la terapia antimicrobiana empírica en pacientes neutropénicos con episodios febriles, ha mejorado la supervivencia después de ciertas infecciones bacterianas. (29,30).

En nuestra serie, el 65.4% de los enfermos habían recibido antimicrobianos parenterales y el 80.7% recibieron aminoglucósidos.

Young (1) encontró que el 97% de los enfermos con aspergilosis habían recibido antibióticos.

El diagnóstico de aspergilosis premorta es difícil ya que la presentación de aspergilosis invasora en pacientes con inmunosupresión no es específica. (1,9,31). Un diagnóstico temprano de aspergilosis invasora y una terapia oportuna puede cambiar la supervivencia de los enfermos (5,17).

La infección por Aspergillus debe ser considerada en forma temprana en el diagnóstico diferencial de enfermos febriles y neutropénicos que presenten infiltrados pulmonares, especialmente en aquellos con factores de riesgo reconocibles tales como granulocitopenia prolongada, terapia inmunosupresora y el uso de antibióticos. (1,22,33).

Los métodos de diagnóstico para aspergilosis incluyen: el examen histológico, mediante el cual se pueden apreciar las hifas y microconidias típicas del hongo con tinciones de Hematoxilina-Eosina, Grocco o ácido periódico de Schiff en secreción bronquial o en material de biopsia; sin embargo, el estudio es poco específico dado

que el hongo es saprófito de las vías respiratorias altas. (2).

El estudio microbiológico basado en el cultivo de esputo o de material de biopsia, ha sido tradicionalmente poco confiable, porque además de ser el Aspergillus un colonizante natural de las vías respiratorias altas, también es un contaminante de laboratorio (2).

Algunos autores (2) enfatizan el valor diagnóstico del cultivo de esputo, dado que múltiples muestras positivas comunmente se asocian con el hallazgo tardío de enfermedad invasora .

Un cultivo positivo no se considera diagnóstico de aspergilosis invasora, dado que la prueba puede tener falsas positivas y falsas negativas (23,28), además los cultivos pueden ser positivos en pacientes colonizados sin infección (17) o en especímenes contaminados. (1,25).

Solo un 15% de los pacientes con aspergilosis invasora tienen cultivos positivos. (11).

Entre 12 a 34% de las especies de Aspergillus son cultivadas en secreciones respiratorias (1,17) y ellas raramente se cultivan en sangre (7).

Aisner (6) encontró que la presencia de A. fumigatus o A. flavus en cultivos nasales eran predictivos de subsecuente enfermedad invasora; aunque un cultivo negativo no descartó la posibilidad de enfermedad invasora. En el mismo estudio se demuestra que cuando el número de días de terapia antibiótica fué comparada entre los sujetos -- controles y aquellos con cultivos predictivos, la carbenicilina fué utilizada por un mayor tiempo en aquellos sujetos que desarrollaron aspergilosis invasora.

Las reacciones serológicas por inmunodifusión (11, 14, 17) han sido utilizadas para detectar anticuerpos al Aspergillus en pacientes con neoplasias y aspergilosis -- invasora (14). Muchos autores sugieren que la prueba es -- útil en la detección de la infección en la mayoría de los casos y que puede tener valor pronóstico, (11, 14, 17) sin embargo, los resultados no son definitivos debido a que -- el anticuerpo al Aspergillus puede ser detectado tanto -- en sujetos inmunodeprimidos, en sujetos normales y en individuos con aspergilosis colonizante (7).

El radioinmunoanálisis ha brindado una nueva esperanza en el diagnóstico premortem de la aspergilosis invasora, ésta prueba que detecta la antigenemia micótica es --

altamente específica y moderadamente sensible, lo cual le permite ser una prueba promisoría en el diagnóstico de ésta enfermedad. (7,9).

La especificidad de la prueba sola es de 94% y --- cuando se combina con otro método es de 91%. (7).

El antígeno puede ser detectado en líquido de lavado bronquial de pacientes con aspergilosis invasora y aspergilomas. (7).

El diagnóstico premortem de aspergilosis varía significativamente en los diferentes informes. (1,2,5,6,9, 11,14,17,18).

En nuestra serie no se realizó el diagnóstico en vida en ninguno de los enfermos; la aspergilosis solo fué sospechada en un caso, pero no se realizaron estudios específicos para demostrar la enfermedad.

En todo enfermo con alguno de los factores de riesgo mencionados anteriormente, quienes además cursen con fiebre, neutropenia e infiltrados pulmonares, se deben utilizar medidas agresivas en aras de establecer el --- diagnóstico en forma temprana; tales medidas incluyen -

aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o broncofibroscopia, (35, 36, 37), ya que un diagnóstico temprano y una terapia oportuna, cambia el pronóstico de la enfermedad. (5).

La mortalidad de la aspergilosis varía de 10 al -- 100% en las diferentes series. (1,2,5,8,19,26).

En nuestra serie, la aspergilosis fué directamente responsable de la muerte en 42.3% (11 casos), en 50% -- (13 casos) contribuyó a la muerte y en 7.7% (2casos) -- fué independiente a la causa del fallecimiento.

La terapia para pacientes con aspergilosis colonizante depende de las condiciones del enfermo y de su -- enfermedad principal. La resección quirúrgica seguida de anfotericina B ha dado buenos resultados (17). Las -- complicaciones quirúrgicas se presentan en un 20% y la mortalidad postquirúrgica es de 7%. (38).

La quimioterapia óptima en infecciones por Aspergillus no ha sido bien definida (4). La anfotericina B -- dada en dosis de 0.5 a 0.7 mgs/kg/día durante 6 a 12 se-- manas ha sido usualmente utilizada como terapia estan-- dar. (4).

El valor de la 5 flucitocina sola o en combinación con anfotericina B para infección por Aspergillus en pacientes con alteraciones hematológicas malignas se desconoce, (3) sin embargo, a pesar de tener sitios de acción diferentes en la célula (2), in vitro estas dos drogas han mostrado sinergismo.

La combinación sinérgica entre anfotericina B y rifampicina ha sido efectiva en algunos casos. (39).

Algunos autores han sugerido que la transfusión de granulocitos en combinación con anfotericina puede ser de gran valor en algunos casos. (40).

La dosis total de anfotericina B en el adulto es -- de 1200 a 3000 mgs (41). Virtualmente todos los enfermos que reciben la droga tienen efectos secundarios (8). La droga requiere de monitoreo de la función renal y debe ser suspendida cuando la creatinina sérica alcance valores mayores de 2.5 mgs/dl. (8).

Algunos autores consideran que el empleo empírico de la anfotericina B se justifica en pacientes inmunosuprimidos con leucopenia o sin ella, en los cuales se presenta fiebre o infiltrados pulmonares que no responden a los antibióticos.

La aspergilosis no es una enfermedad rara. Frecuentemente pasa desapercibida.

Se asocia con padecimientos que cursan con alteraciones en los mecanismos de resistencia a la infección.

Es una causa de muerte frecuente en éstos enfermos. La muerte puede evitarse ya que es un padecimiento potencialmente curable si se diagnóstica oportunamente.

En nuestra serie, la aspergilosis no se asoció con actividad de la enfermedad principal.

Los medicamentos más utilizados fueron los antimicrobianos.

1. Young R. C; Bennett J.E.; Vogel C. L; Carbone P. P; and De Vita V. T. ASPERGILLOSIS. THE SPECTRUM OF -- THE DISEASE IN 98 PATIENTS. *Medicine* 1970; Vol. 49; 2: 147-173.
2. Weiland D; Ferguson R. M; et al. ASPERGILLOSIS IN - 25 RENAL TRANSPLANT PATIENTS. *Ann. Surg.* 1983; 198# 5, 622-629.
3. Pennington J. E. ASPERGILLUS PNEUMONIA IN HEMATOLOGIC MALIGNANCY. *Arch. Int. Med.* 1977; 137: 769-771.
4. Tack K. J; Rhame F. S; Brown B; Thompson R. C; ASPERGILLUS OSTEOMYELITIS. *Am. J. Med.* 1982; 73; 295-300.
5. Aisner J; Schimpff S.C.; Wiernik P. H; TREATMENT OF INVASIVE ASPERGILLOSIS: RELATION OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT TO RESPONSE. *Ann. Int. Med.* 1977; 86; -- 539-543.
6. Aisner J; Murillo J; Schimpff S.C; Steere A. C; INVASIVE ASPERGILLOSIS IN ACUTE LEUKEMIA: CORRELATION WITH NOSE CULTURES AND ANTIBIOTIC USE. *Ann. Int. Med.* 1979; 90; 4-9.

7. Andrews C.P.; Winer M. H. ASPERGILLUS ANTIGEN DETECTION IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID FROM PATIENTS - WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS AND ASPERGILLOMAS. Am. J. Med. 1982; 73; 372-380.
8. Degregoric M. W; Lee W. M; Linker C. A; Jacobs R. A; Ries C. A; FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA. Am. J. Med. 1982; 73; 543-548.
9. Weiner M. H; et al. ANTIGEN DETECTION IN THE DIAGNOSIS OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. Ann. Int. Med. 1983; 99: 777-782.
10. Morrow R; Wong B; Finkelstein W. E; Sternberg S. S; Armstrong D; ASPERGILLOSIS OF THE CEREBRAL VENTRICLES IN A HEROIN ABUSER. Arch. Int. Med. 1983; 143: 161-164.
11. Schaefer J. C; Yu B; Armstrong D; AN ASPERGILLUS IMMUNODIFFUSION TEST IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ASPERGILLOSIS IN ADULT LEUKEMIA PATIENTS. Am. Rev. Resp. Dis. 1976; 113: 325-329.
12. Prystowsky S. D; Vogelstein B, et al; INVASIVE ASPERGILLOSIS. New. Eng. J. Med. 1976; 295: 655-658.
13. Fisher J. J; Walker D. H; INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS ASSOCIATED WITH INFLUENZA. J.A.M.A. 1979; 241 14, 1943-1494.
14. Holmberg K; Berdichewsky M; Young L. S; SEROLOGIC - IMMUNODIAGNOSIS OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. J. Inf. - Dis. 1980; 141: 5, 656-664.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

15. Gurwith M. J; Stinson E. B; Remington J. S; ASPERGILLUS INFECTION COMPLICATING CARDIAC TRANSPLANTATION. Arch. Int. Med. 1971; 128: 541-545.
16. Arnou P. M; Andersen R. L; Mainous P. D; Smith E.-J; PULMONARY ASPERGILLOSIS DURING HOSPITAL RENOVATION. Am. Rev. Resp. Dis. 1978; 118: 49-53.
17. Fisher B. D; Armstrong D; Yu B; Gold J. W. M; INVASIVE ASPERGILLOSIS. PROGRESS IN EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT. Am. J. Med. 1981; 71: 571-577.
18. Kammer R. B; et al. ASPERGILLUS SPECIES ENDOCARDITIS. Am. J. Med. 1974; 56: 506-521.
19. Aslam P.A.; Fastridge C. E; Hughes F. A; ASPERGILLOSIS OF THE LUNG- AN EIGHTEEN - YEAR EXPERIENCE. --- Chest. 1971; 59: 1, 28-32.
20. Botero R. D; Díaz G. F; Restrepo M A; Restrepo I.-N; Jaramillo T. C; Posada S. B; ENFERMEDADES INFECCIOSAS. FUNDAMENTOS DE MEDICINA. Universidad de Antioquia (Colombia) Editorial C.I.B. 1980; 18-29.
21. Argen R. J; Leslie E. V; Leslie M. B. INTRACAVITARY FUNGUS BALL-PULMONARY ASPERGILLOSIS. J.A.M.A. 1-1962; 179: 994.
22. Orie N. G; de Vries G. A; Kikstra A. GROWTH OF ASPERGILLUS IN THE HUMAN LUNG. Am. Rev. Resp. Dis. -- 1960; 82: 649.

23. Riley E. A; Tannenbaum J. PULMONARY ASPERGILLOMA OR INTRACAVITARY FUNGUS BALL. Ann. Int. Med. 1962; 56: 896-910.
24. Foushee J. H. S; Norris F. G. PULMONARY ASPERGILLOSIS. J. Thorac. Surg. 1958; 35: 542.
25. Meyer R. D; Young L. S; Armstrong D; Yu B. ASPERGILLOSIS COMPLICATING NEOPLASTIC DISEASE. Am. J. Med. 1973; 54: 6-15.
26. Mirsky J. L; Cuttner J. C. FUNGAL INFECTIONS IN -- ACUTE LEUKEMIA. Cancer 1972; 30; 348-352.
27. Elder J. L; Smyth J. T; ALLERGIC BRONCHOPULMONARY - ASPERGILLOSIS. Med. J. Aust Feb. 1967; 4: 231.
28. Gruhn J. G; Samson J. MYCOTIC INFECTIONS IN LEUKEMIC PATIENTS AT AUTOPSY. Cancer 1963; 16:61.
29. Schimpff S. C. THERAPY OF INFECTIONS IN PATIENTS -- WITH GRANULOCITOPENIA. Med. Clin. North, Am. 1977; - 61: 1101-1118.
30. Schimpff S. C; Aisner J. EMPIRIC ANTIBIOTIC THERAPY CANCER TREATMENT. Cancer Treat. Rep. 1978: 62: 673-680.
31. Bodey G. P. FUNGAL INFECTIONS COMPLICATING ACUTE -- LEUKEMIA. J. Chronic, Dis. 1966; 19: 667-687.
32. Aisner J; Schimpff S. C; Hahn D. M; Wiernik P. H. - FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH CANCER: CHANGING FREQUENCY ASSOCIATED WITH BROAD SPECTRUM ANTI-

- BIOTIC. Clin. Resp. (Abstract) 1976; 24: 339 A.
33. Hart P. D; Russell E; Remington J. S; THE COMPRISES HOST AND INFECTIONS. II. DEEP FUNGAL INFECTION. J. Inf. Dis. 1969; 120: 169-191.
 34. Pepys J; Riddell R. W; Citron K. M; Clayton Y. M; - Short E. I. CLINICAL AND IMMUNOLOGIC SIGNIFICANCY - OF ASPERGILLUS FUMIGATUS IN SPUTUM. Am. Rev. Resp. Dis. 1959; 80: 167-180.
 35. Hahn H. H; Beaty N. N; TRANSTRAQUEAL ASPIRATION IN THE EVALUATION OF PATIENTS WITH NEUMONIA. Ann. Int. Med. 1970; 72: 183-187.
 36. Aisner J; Kvols L. K; Sickles E.A; Schimpff S. C; - Wiernik P. H; TRANSTRAQUEAL SELECTIVE BRONCHIAL BRUSHING FOR PULMONARY INFILTRATES IN PATIENTS WITH CANCER. Chest 1976; 69: 367-371.
 37. Sachner M. A; BRONCHOFIBEROSCOPY. Am. Rev. Resp. Dis. 1975; 111: 62-88.
 38. Reddy P. A; et al. COMPARISION OF TREATED AND UN TREATED PULMONARY ASPERGILLOMA. Am. Rev. Resp. Dis. 1970; 101: 928-932.
 39. Ribner B; et al. COMBINATION ANPHOTERICIN B- RIFAMPIN THERAPY FOR PULMONARY ASPERGILLOSIS IN A LEUKEMIC PATIENT. Chest 1976; 70: 681-683.
 40. Gercovich F. G; Richman S. P; Richman S. P; Rodriguez V; et al. SUCCESSFULL CONTROL OF SYSTEMIC ASPER

GILLUS NIGER INFECTIONS IN TWO WITH ACUTE LEUKEMIA.

Cancer 1975; 36: 2271-2276.

41. Medoff G; Kobayashi G. S. STRATEGIES IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS. New. Eng. J. - Med. 1980; 302: 145-155.