



Aspergilosis pulmonar invasiva fatal en un paciente con factores de riesgo no clásicos

Carmina Galaviz-Aboytes,^a Óscar Fernando Valenzuela-Ríos,^b
 José Alejandro Alzate-Moctezuma,^a
 Luis Antonio Ochoa-Ramírez,^b José Rodríguez-Millán,^a
 Jesús Salvador Velarde-Félix,^c

Fatal invasive pulmonary aspergillosis in a patient with multiple non-classic risk factors

Background: Pulmonary aspergillosis is a severe invasive infection that mainly affects immunocompromised patients, causing a great mortality.

Clinical case: We present a male patient with chronic ethilism, diabetes mellitus, and work exposure of inhaled harmful chemicals, who had a fatal outcome, that even when not presenting typical risk factors, developed a clinical presentation compatible, and mycological evaluation that support the diagnosis of a probably invasive pulmonary aspergillosis.

Conclusion: The effect of the combination of the described non-typical situations as predisposing factors for pulmonary aspergillosis requires further research, given that they are non-typical factors.

Keywords

Pulmonary Aspergillosis
 Lung Diseases
 Coinfection

Palabras clave

Aspergilosis Pulmonar
 Enfermedades Pulmonares
 Coinfección

Recibido: 27/08/2019

Aceptado: 19/12/2019

Las enfermedades polimicrobianas se caracterizan por la presencia de la combinación de uno o más agentes infecciosos, como virus, bacterias, hongos y parásitos. En estas enfermedades un microorganismo genera la oportunidad para que otro pueda colonizar y ambos puedan causar enfermedad.¹ Un buen ejemplo de infecciones polimicrobianas ocurre en la fibrosis quística y los patógenos fúngicos y bacterianos más prevalentes en vías aéreas son el *Aspergillus fumigatus* y la *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente.² Sin embargo, la presencia del hongo *Candida albicans* no es infrecuente. Estos últimos son patógenos oportunistas capaces de formar biopelículas resistentes a los antimicrobianos e infectar individuos inmunocomprometidos,³ y su asociación en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) es un fenómeno bien conocido, mas no aclarado.⁴ Entre las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas, derivadas de la acción de factores externos que pueden incrementar el riesgo de adquirir infecciones, se encuentra la diabetes mellitus (DM), la cual compromete la quimiotaxis del macrófago y la respuesta de las células T,⁵ y la ingesta crónica de alcohol, que interfiere con la respuesta inmune innata, específicamente con la fagocitosis mediada por neutrófilos y macrófagos.⁶

Los pacientes inmunocomprometidos constituyen el blanco ideal para el hongo *A. fumigatus*, responsable de la aspergilosis pulmonar invasiva (API), enfermedad de baja ocurrencia, pero con alta tasa de mortalidad y de diagnóstico tardío.⁷ En estos pacientes, el sistema inmune, incluso el del sistema respiratorio, está comprometido, lo cual conduce al crecimiento y la proliferación del hongo. La API es la infección pulmonar más devastadora relacionada con el género *Aspergillus*.⁸

En la diabetes mellitus, la fagocitosis se encuentra disminuida por el estado proinflamatorio bien conocido que genera la hiperglucemia, además de lesiones a nivel de microvasculatura secundarias a atrofia vascular, generadas también por la propia diabetes, lo cual favorece la invasión microbiana por medio de los planos tisulares.⁹

En el presente reporte describimos un paciente con datos clínicos, inmunoquímicos, microbiológicos y radiográficos que apoyan el diagnóstico clínico de probable infección por *A. fumigatus*, en coinfección con *C. albicans* y *P. aeruginosa*, que tuvo desenlace fatal por probable inmunocompromiso causado por etilismo crónico, exposición a productos químicos y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

^aSecretaría de Salud, Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum", Servicio de Medicina Interna. Culiacán, Sinaloa, México

^bSecretaría de Salud, Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum", Servicio de Medicina Genómica. Culiacán, Sinaloa, México

^cUniversidad Autónoma de Sinaloa, Escuela de Biología, Licenciatura en Biomedicina. Culiacán, Sinaloa, México

Comunicación con: Jesús Salvador Velarde Félix

Teléfono: 667 152 9884

Correo electrónico: jsvelfe@hotmail.com

Introducción: la aspergilosis pulmonar es una infección invasiva severa que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos y representa una causa importante de mortalidad.

Caso clínico: presentamos un paciente con antecedentes de etilismo crónico, diabetes mellitus y exposición laboral recurrente a sustancias químicas nocivas inhaladas, quien tuvo un desenlace fatal, y que,

incluso al no presentar factores de riesgo típicos, desarrolló una presentación clínica compatible y tuvo estudios micológicos que apoyan el diagnóstico de una probable aspergilosis invasiva.

Conclusión: el efecto de la combinación de tales situaciones no típicas como factores predisponentes de aspergilosis pulmonar amerita mayor investigación, dado que se trata de factores de riesgo no típicos.

Caso clínico

Paciente masculino de 47 de años de edad, originario de Culiacán, Sinaloa, soltero, heterosexual, ingeniero industrial, que dedicó los últimos cuatro años de su vida a la fabricación de productos de limpieza (aromatizantes, cloro, sarricida, ácido muriático, sosa cáustica, etcétera). El paciente negó la convivencia con individuos con tuberculosis, zoonosis, enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y metabólicas, excepto por DM de reciente diagnóstico y sin tratamiento. También refirió que no padecía toxicomanías, excepto por etilismo de 34 años de evolución, de 240 a 466 g hasta dos veces por semana. Asimismo, no tenía tatuajes, perforaciones ni viajes recientes.

Con un peso inicial de 140 kg, los primeros 18 meses el paciente bajó 20 kg y, posteriormente, de manera abrupta tuvo una pérdida de 40 kg en los últimos dos meses, lo cual representó una disminución de casi el 43% del peso corporal total (antes del inicio de los síntomas), esto secundario a un programa de pérdida de peso que llevó a cabo por

recomendación médica. A su ingreso, el paciente presentó un peso de 80 kg y un índice de masa corporal (IMC) de 26.1 kg/m². Un mes previo al arribo a nuestra unidad fue hospitalizado en cuatro diferentes instituciones de salud, en las que se cultivó su esputo sin desarrollo. Su ingreso a estas instituciones se debió a la presencia de fiebre y somnolencia diurnas, acompañadas de artralgias generalizadas, rinorrea y tos húmeda hialina, que progresó y a la cual se añadió dolor retroesternal de inicio súbito y de tipo opresivo, además de disnea, sin irradiaciones; en el electrocardiograma se identificó taquicardia sinusal. Sin embargo, durante sus hospitalizaciones fue tratado con levofloxacino, ceftriaxona e imipenem, y de manera ambulatoria con 750 mg de levofloxacino cada 24 horas vía oral, por cuadro infeccioso de vías respiratorias.

El paciente llegó consciente a Urgencias del Hospital General de Culiacán un mes después de iniciado el cuadro clínico, con Glasgow de 15 puntos, francamente disneico, taquicárdico, febril, con ortopnea severa, con tos abundante de tipo vómica y purulenta, con edema blando de miembros inferiores, con Godet ++ y evidencia radiográfica de consolidación pulmonar y atelectasia (**figuras 1 y 2**).

Figura 1 Radiografía tomada al inicio del cuadro clínico



Vista anteroposterior que muestra zona de consolidación en la parte inferior del lóbulo superior derecho y en el segmento superior lingular izquierdo, así como atelectasia en la parte superior de lóbulo medio

Figura 2 Radiografía tomada seis días después de la previa (que se muestra en la figura 1)



Múltiples lesiones con aspecto de cavitaciones en el lóbulo superior derecho, así como una zona de consolidación en el lóbulo inferior izquierdo

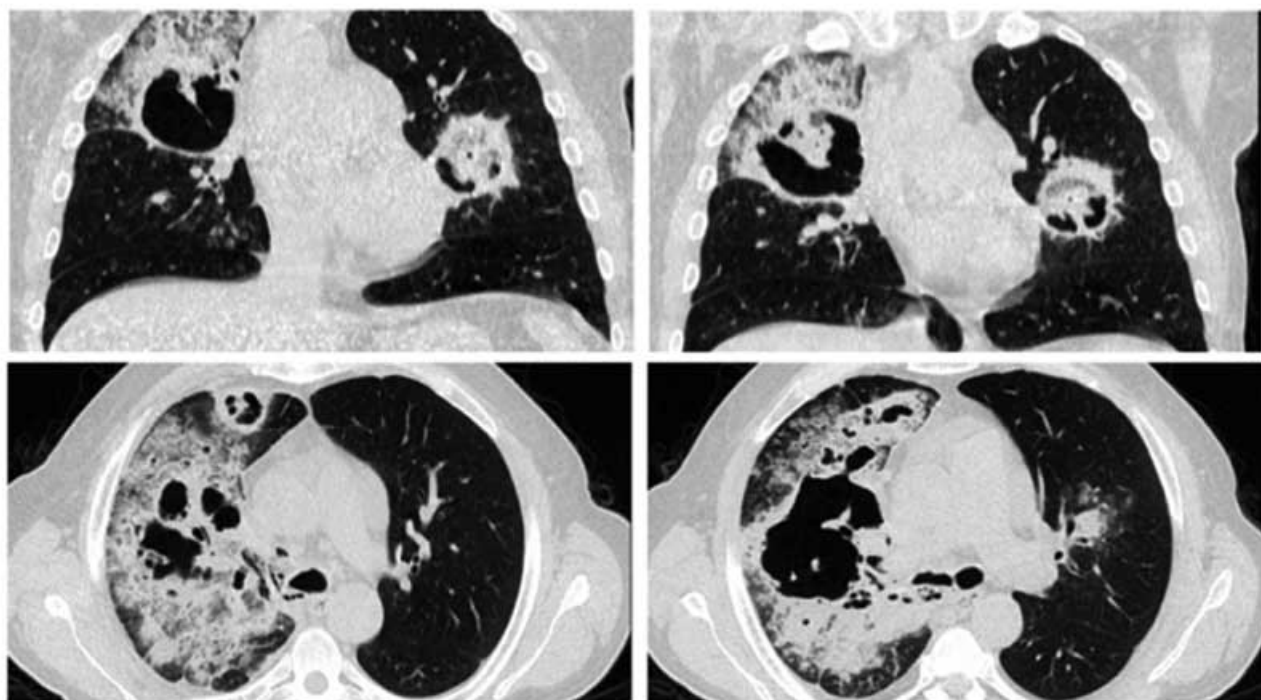
La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax (**figura 3**) confirmó consolidación pulmonar con broncograma aéreo y destrucción parenquimatosa con grandes formaciones aéreas irregulares y multilobuladas, patrón en árbol en gemación, así como engrosamiento de las paredes bronquiales con tapones mucosos; neumonía lobar superior derecha con patrón en vidrio despulido, con cavernas parahiliares bilaterales; cardiomegiastino de tamaño, densidad y situación conservados, con excepción de pequeños corpúsculos aéreos ubicados en el borde derecho de la tráquea con relación a neumomediastino incipiente; finalmente, múltiples adenopatías paratraqueales, paraaórticas y subcarinales. El seguimiento radiográfico evidenció un patrón fibrocavitario progresivo.

Los hallazgos de laboratorio más importantes fueron los siguientes: proteína C reactiva de 40.1 mg/dL, procalcitonina de 1.48 ng/mL y velocidad de sedimentación globular alta (62 mm), alcalosis metabólica, niveles altos y variables de glucosa en sangre (de 134 a 299 mg/dL), hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 11.2%, panel viral (VHC y VIH) negativo. Las transaminasas y las bilirrubinas tuvieron valores normales, con hipoalbuminemia de moderada a severa (2.5 a 1.4 mg/dL) que propició edema de miembros inferiores, con una clasificación Child-Pugh B, proteinuria

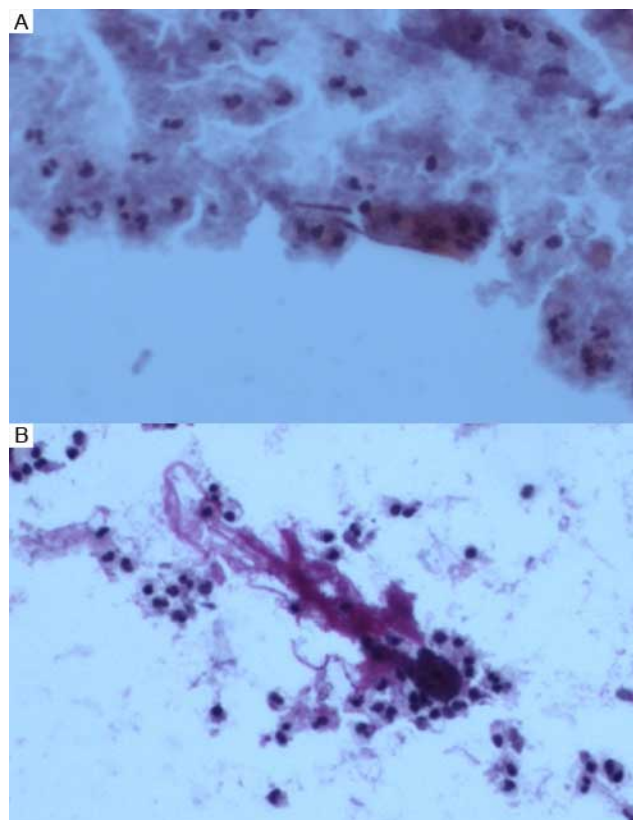
en 24 horas de 1.2 g, hipolipidemia y valores de ácido úrico inferiores a los normales (1.1 mg/dL). La ecocardiografía con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue normal con hipertensión leve de la arteria pulmonar (40 mmHg). Hubo alargamiento del tiempo parcial de la tromboplastina, con anemia moderada normocítica normocrómica (hemoglobina de 9.6 g/dL), leucocitosis fluctuante (15 763/ μ L, promedio en 13 días), neutrofilia (16 630/ μ L en promedio) y monocitosis (1870/ μ L). De la misma forma, el frotis sanguíneo confirmó linfocitosis atípica y monocitosis, lo cual fue el indicio de un posible proceso inflamatorio de tipo infeccioso.

Por tal motivo, se solicitó cultivo de expectoración al inicio del cuadro, el cual se reportó sin desarrollo de gérmenes; sin embargo, se repitió posteriormente en dos hospitales diferentes y se encontró en ambos *C. albicans* y *P. aeruginosa*, y aunque la aparición de *C. albicans* pudiera ser por colonización y no propiamente por coinfección, se evidenció la presencia de esta también en tinción de ácido periódico de Schiff (**figura 4**). Se inició tratamiento dirigido, mientras se envió muestra para búsqueda de anticuerpos para coccidioomicosis y *A. fumigatus*, así como búsqueda molecular de *Mycobacterium tuberculosis*, a pesar de haber tenido seis baciloscopias negativas.

Figura 3 Tomografía computada simple



En las dos imágenes superiores, en corte coronal se observa una cavitación apical derecha, así como broncograma aéreo y vidrio despulido, y otra cavitación parahiliar izquierda. En las imágenes inferiores, en corte axial se evidencia en el hemitorax izquierdo gran destrucción parenquimatosa

Figura 4 Tinción de ácido peryódico de Schiff

A: se muestran pseudohifas de *Candida* spp. B: se presentan hifas ramificadas coincidentes con *Aspergillus* spp.

El primer día de estancia intrahospitalaria se inició antibioticoterapia con 750 mg de levofloxacino vía intravenosa (IV) QD, 500 mg de claritromicina vía oral (VO) BID y el segundo día se agregaron empíricamente 500 mg de vancomicina IV QID. El quinto día de acuerdo con antibiograma se cambió el esquema de antibiótico a 80 mg de gentamicina IV QID, 200 mg de fluconazol IV BID (debido al crecimiento de *Candida albicans*), 600 mg de linezolid IV BID y piperacilina con 4.5 g de tazobactam IV QID. Por la pobre respuesta a la terapia, la progresión clínica y el patrón radiográfico, consistente en enfermedad fibrocavitaria pulmonar, a las 96 horas de iniciada la terapia guiada por antibiograma se inició con tabletas VO de dotbal (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) QD + 400 mg de moxifloxacino IV QD, a pesar de la baciloscopía negativa y en espera de resultado de PCR para tuberculosis; debido a la pobre respuesta, se decidió iniciar tratamiento empírico.

El día 11 de estancia intrahospitalaria, a las 72 horas de iniciada la terapia antifúngica, el paciente presentó remisión de la fiebre y se obtuvieron resultados de anticuerpos anticoccidioidomicosis negativos y anticuerpos antiaspergilosis, con IgG (> 86.2 U/MI), IgA (17.5 U/MI) e IgM (3.4 U/MI) positivos para aspergilosis, por lo que se cambió el fluconazol por 240 mg de voriconazol IV BID y

debido al control de la fiebre se decidió continuar con terapia antifúngica; además, no se contaba aún con el resultado de PCR para la micobacteria.

Se decidió continuar vigilancia estrecha en la UCI; previamente, el paciente solamente fue manejado en habitación aislada. En las primeras 48 horas inició con hemoptisis, la cual se tornó masiva, por lo cual falleció el día 13 de estancia intrahospitalaria, y a un mes y medio de evolución total del cuadro clínico.

Se obtuvieron los siguientes resultados post mórtem: Genexpert (PCR) para tuberculosis no detectado y resultados de tinción de ácido peryódico de Schiff de esputo con presencia de *Aspergillus* y, de acuerdo con los criterios EORTC/MSG,¹⁰ se clasificó como una probable infección invasiva por aspergilosis pulmonar.

Discusión

En el presente manuscrito describimos el comportamiento clínico de un paciente que falleció en la UCI con diagnóstico clínico compatible de neumonía cavitaria por probable API coinfectada con *C. albicans* y *P. aeruginosa*, con etilismo crónico, DM2, disminución de peso excesiva en un periodo corto y exposición a materiales químicos corrosivos. Cabe mencionar que cultivos, tinciones y medición de anticuerpos fueron realizados previo al ingreso del paciente a la UCI y no había requerido terapia ventilatoria invasiva. Las manifestaciones de las infecciones fúngicas invasivas (las IFI) dependen de tres factores: la intensidad de la exposición a las conidiosporas, el grado de inmunosupresión y la eficacia de los mecanismos de defensa.¹¹ Las IFI son causa importante de morbilidad y mortalidad atribuibles a pacientes neutropénicos con desórdenes hematológicos y representan un desafío para los médicos intensivistas, pues producen discrepancias y diferencias en el manejo de los pacientes hospitalizados en la UCI, lo cual constituye el escenario hospitalario ideal para el desarrollo y la proliferación de las IFI.^{12,13} En estos pacientes, la ventilación mecánica genera cambios estructurales en la vía aérea y en el aclaramiento mucociliar, lo que favorece la colonización por *Aspergillus* spp., lo cual es un factor de mortalidad para esta población.¹⁴ Al respecto, Cornillet *et al.*, en su serie de 88 pacientes con aspergilosis, detectaron neoplasia hematológica en aproximadamente el 60% de ellos, enfermedad crónica pulmonar en el 20% y en el resto trasplante de órganos o enfermedades sistémicas como artritis reumatoide,¹⁵ condiciones de salud muy diferentes a las de nuestro paciente. Además, el 41% eran no neutropénicos y en estos la tasa de mortalidad fue significativamente mayor en comparación con el grupo de pacientes neutropénicos (89 frente a 60%). Si bien la neutropenia es uno de los factores de riesgo más conocidos para desarrollar aspergilosis invasiva, observaciones clínicas recientes sugieren un ascenso de la proporción de casos del padecimiento en pacientes no neutropénicos.¹¹

De igual manera, se ha descrito que la candidiasis es de siete a 10 veces más frecuente en la UCI en comparación con otros departamentos hospitalarios, lo que puede atribuirse a diferentes causas, entre las que destacan la edad avanzada, las comorbilidades, tratamientos con

inmunosupresores y una estancia hospitalaria prolongada, aunado esto a un estado de salud crítico.¹³ Por su parte, *P. aeruginosa* es considerado un patógeno oportunista de importancia clínica, debido a que su presencia refleja inmunocompromiso, particularmente en pacientes que han sufrido quemaduras severas, neutropenia inducida por quimioterapia o presentan enfermedades pulmonares subyacentes.¹⁶ Por los estudios realizados al momento del ingreso del paciente a nuestro hospital, creemos que la adquisición de *Pseudomonas* spp. ocurrió antes de nuestra valoración.

Por el conteo de neutrófilos, descartamos la neutropenia como factor de riesgo para el desarrollo de la IFI en nuestro paciente. En cambio, en él se conjugaron diferentes factores de riesgo no clásicos para el desarrollo y la proliferación de diversos agentes infecciosos. La inmunotoxicidad, causada por la exposición crónica a sustancias químicas, la cual daña las barreras de la mucosa respiratoria, aunada a la inmunosupresión generada por el etilismo crónico, la DM2 y la disminución abrupta de peso, lo convirtieron en un individuo con susceptibilidad a *A. fumigatus*, *C. albicans* y *P. aeruginosa*, como lo mencionan Méndez-Tovar *et al.*¹⁷ Estos factores de riesgo implicados ameritan más investigaciones.

De los tres factores que modulan las manifestaciones de las IFI, en nuestro paciente no fue posible determinar la intensidad de la exposición a las conidiosporas. No obstante, sospechamos que el cuadro clínico previo a su ingreso a nuestro hospital responde a un cuadro infeccioso, cuyo agente se asentó en las paredes bronquiales y proliferó gracias a la hiperglicemia que perjudica al sistema inmune innato, específicamente a los linfocitos NK, responsables de controlar las infecciones.¹⁸ En relación con esto se han descrito diferentes mecanismos o procesos anormales de las células NK, los cuales predisponen a enfermedades por hongos, como defectos en la citotoxicidad o biogénesis anormal de gránulos líticos, entre otros.¹⁹

Al respecto, Sun *et al.*, en su reporte de 407 pacientes con API, encontraron que la diabetes es un factor de morbilidad (18.43% de los pacientes), mas no de mortalidad.²⁰ Lo anterior fue confirmado en ocho de 23 pacientes con API estudiados retrospectivamente por Ghanaat y Tayek, quienes además propusieron que la pérdida de peso representa un riesgo para desarrollar API.²¹ Tales fenómenos fueron observados en nuestro paciente, el cual se sometió a un programa de pérdida de peso en el que, antes del inicio de los síntomas, logró eliminar 60 kg en 20 meses, con un descenso más pronunciado en los últimos dos meses, además de que tenía descontrolada la DM2.

Adicionalmente, el consumo crónico de alcohol puede alterar las acciones de todas las poblaciones celulares involucradas en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, además de generar una inmunosupresión generalmente subclínica y que llega a ser clínicamente relevante solamente después de un daño secundario, por ejemplo, una infección viral, bacteriana o daño tisular.⁶

En este tenor, estudios en modelos animales han demostrado que el abuso del alcohol provoca alteraciones en el funcionamiento de las células endoteliales y de la barrera alveolocapilar, en la síntesis y secreción de surfactantes y en el contenido y la composición de la matriz pulmonar. Estudios clínicos reportan cambios similares en humanos con historia de etilismo crónico.²² Nuestro paciente ingirió alcohol por más de tres décadas y probablemente el daño secundario fue múltiple, por ejemplo: lesiones o quemaduras por sustancias químicas nocivas en mucosas del aparato respiratorio e infecciones polimicrobianas (IFI y *P. aeruginosa*).

Por último, sugerimos que los mecanismos de defensa necesarios para la fagocitosis y la posterior eliminación de *A. fumigatus*, responsable de las manifestaciones clínicas y del deceso de nuestro paciente, estaban suprimidos a pesar del recuento elevado de células encargadas de combatir la infección (neutrófilos y monocitos).

Conclusiones

Las especies de *Aspergillus* se encuentran comúnmente en el suelo y se reconoce que la infección ocurre típicamente en poblaciones especiales con inmunocompromiso secundario a patologías neoplásicas hematológicas; por ello, su importancia se justifica debido a su alta mortalidad. Publicamos el caso de un individuo sin los factores de riesgo típicos, el cual se suma a otras pequeñas pero destacables series de casos y otros reportes de pacientes no neutropénicos e invita a reconocer nuevos factores de riesgo, así como a considerar el diagnóstico, con la intención de proporcionar al paciente un diferente pronóstico con el inicio de tratamiento empírico. Aceptamos las limitaciones del diagnóstico, el cual no pudo realizarse de manera confirmatoria, debido a que no se hizo estudio histopatológico de órgano estéril, y quedó como una probable infección sustentada con los estudios ya presentados. Además, invitamos a seguir reportando los nuevos casos que se identifiquen en el futuro para contribuir a la suma de esta entidad diagnóstica en un nuevo grupo de pacientes vulnerables.

Este caso reconoce el impacto de considerar a los pacientes con DM2 y pérdida de peso en riesgo de padecer API, como ha sido ya propuesto por Ghanaat y Tayek,²¹ así como por Méndez-Tovar *et al.*¹⁷

El pronto reconocimiento diagnóstico y el inicio de la terapia antifúngica son pasos críticos para disminuir la mortalidad de esta especie oportunista.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Brogden KA, Guthmiller JM, Taylor CE. Human polymicrobial infections. *Lancet* 2005;365(9455):253-5.
2. Reece E, Doyle S, Grealley P, Renwick J, McClean S. *Aspergillus fumigatus* inhibits *Pseudomonas aeruginosa* in co-culture: implications of a mutually antagonistic relationship on virulence and inflammation in the CF airway. *Front Microbiol.* 2018;9:1205.
3. Fourie R, Ells R, Swart CW, Sebolai OM, Albertyn J, Pohl CH. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interaction, with focus on the role of eicosanoids. *Front Physiol.* 2016;7:64. doi: 10.3389/fphys.2016.00064
4. Méar J-B, Kipnis E, Faure E, Dessein R, Schurtz G, Faure K, et al. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interactions: more than an opportunistic criminal association? *Med Mal Infect.* 2013;43(4):146-51. doi: 10.1016/j.medmal.2013.02.005
5. Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol.* 2009;6(1):36-41.
6. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159-70.
7. Moura S, Cerqueira L, Almeida A. Invasive pulmonary aspergillosis: current diagnostic methodologies and a new molecular approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(8):1393-403. doi: 10.1007/s10096-018-3251-5
8. McCormick A, Loeffler J, Ebel F. *Aspergillus fumigatus*: contours of an opportunistic human pathogen. *Cell Microbiol.* 2010;12(11):1535-43. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01517.x
9. Von Domarus A, Ferreras-Valentí P, Rozman C, Agustí A, Cardellach-López F. *Medicina interna*. 17ma edición. Barcelona: Elsevier; 2012.
10. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 1): e1-38. doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002
11. Mueller-Loebnitz C, Ostermann H, Franzke A, Loeffler J, Uharek L, Topp M, et al. Immunological aspects of *Candida* and *Aspergillus* systemic fungal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013;2013:102934. doi: 10.1155/2013/102934
12. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:423-7. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.423
13. Peral J, Alvarez-Lerma F, Maseda E, Olaechea P, Pemán J, Soriano C, et al. Invasive fungal infection in critically ill patients: hurdles and next challenges. *J Chemotherapy.* 2019;31(2):64-73. doi: 10.1080/1120009X.2018.1557799
14. Toro-Lezcano MM, Molina Saldarriaga F, Felipe-Soto A, Granados Cuenca L, Guerra Villafane A. Aspergilosis invasiva en unidad de cuidado intensivo. *Infectio.* 2015;19(1):35-9.
15. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):577-84.
16. Luján-Roca DA. *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2014;48(4):465-74.
17. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva-González I. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(5):581-7. Disponible en http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/480/980
18. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, François Gautier J, Dulphy N, et al. Natural Killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2013; 25;8:e62418. doi: 10.1371/journal.pone.0062418
19. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):515-25.
20. Sun KS, Tsai CF, Chen SC, Huang WC. Clinical outcome and prognostic factors associated with invasive pulmonary aspergillosis: An 11-year follow-up report from Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186422. doi: 10.1371/journal.pone.0186422
21. Ghanaat F, Tayek J. Weight loss and diabetes are new risk factors for the development of invasive aspergillosis infection in non immunocompromized humans. *Clin Pract (Lond).* 2017; 14(5 Spec Iss):296-301. doi:10.4172/clinical-practice.1000125
22. Moss M, Burnham EL. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S207-12.

Cómo citar este artículo: Galaviz-Aboytes C, Valenzuela-Ríos OF, Alzate-Moctezuma JA, Ochoa-Ramírez LA, Rodríguez-Millán J, Velarde-Félix JS. Aspergilosis pulmonar invasiva fatal en un paciente con factores de riesgo no clásicos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(6):400-5.