

## Factores pronósticos de la aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con neumopatía crónica

J. Tárrega, F.R. Jerez, V. Plaza, T. Franquet<sup>a</sup>, F. Sánchez<sup>b</sup> y M. Gurguí<sup>c</sup>

Departamento de Neumología. <sup>a</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, <sup>b</sup>Servicio de Microbiología y <sup>c</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.

**OBJETIVOS:** *a)* Determinar en los enfermos con neumopatía crónica (NC) los factores de riesgo de fallecer por una aspergilosis pulmonar semiinvasiva e invasiva (APSI), y *b)* describir las características clínicas de la enfermedad en este tipo de pacientes.

**MÉTODO:** Se incluyeron en el estudio 21 enfermos con NC (9 EPOC, 2 asmáticos, 3 bronquiectasias, 5 secuelas tras tuberculosis y 2 con combinaciones de los anteriores) que fueron diagnosticados de APSI en nuestro hospital. El diagnóstico de infección pulmonar por *Aspergillus* se estableció cuando ante un cuadro clinicoradiológico compatible se aisló el hongo en secreciones bronquiales o muestras de parénquima pulmonar obtenidas en la necropsia.

**RESULTADOS:** Los síntomas más frecuentes fueron el incremento de la disnea (81%), de la tos (67%) y de la expectoración (62%), habituales en el curso de las NC. Sólo el 14% de los casos presentó hemoptisis. Ocho pacientes fallecieron (38%) a consecuencia de la enfermedad. Al comparar este grupo con el grupo de pacientes que sobrevivió, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las cifras de LDH y leucocitos, que fueron superiores, así como en las de proteínas totales en suero y plaquetas, que resultaron inferiores.

**CONCLUSIONES:** *a)* Unas proteínas disminuidas, una LDH elevada y una leucocitosis con trombopenia son indicadores de mal pronóstico de la APSI en pacientes con NC, y *b)* estos pacientes no acostumbran presentar síntomas o signos que permitan sospechar el diagnóstico de APSI, pues son los propios de su neumopatía cuando se descompensa.

**Palabras clave:** *Aspergilosis pulmonar semiinvasiva-invasiva. Neumopatía crónica. Factores pronóstico.*

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 29-33)

### Introducción

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una infección causada por un hongo filamentoso del género *Aspergillus* spp. Ocasiona una elevada mortalidad debida

Prognostic factors in invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic respiratory disease

**OBJECTIVES:** *a)* To determine in patients with chronic respiratory disease the risk factors for death due to semi-invasive and invasive pulmonary aspergillosis (SIPA), and *b)* to describe the clinical features of SIPA in such patients.

**METHOD:** Twenty-one patients with chronic respiratory disease were enrolled (9 with chronic obstructive pulmonary disease, 2 asthmatics and 3 with bronchiectasis, 5 with post-tubercular sequelae and 2 mixed cases). A diagnosis of SIPA was established in our hospital when, in a patient with a clinical picture consistent with such a diagnosis, the fungus was isolated in bronchial secretions or parenchymal pulmonary specimens were obtained during autopsy.

**RESULTS:** The most common symptoms were dyspnea (81%), cough (67%) and expectoration (62%) increasing over the levels usual for patients with chronic respiratory disease. Hemoptysis was present in only 14%. Eight patients (38%) died as a result of SIPA. A comparison of those surviving and non-surviving patients revealed that the latter had significantly higher LDH levels and white cell counts, and significantly lower total plasma protein and platelet counts.

**CONCLUSIONS:** *a)* Low protein levels and high LDH levels and white cell counts with thrombopenia are indicators of poor prognosis in chronic respiratory disease patients with SIPA, and *b)* such patients do not usually present signs or symptoms that lead to a suspicion of SIPA given that such signs are typical of failing compensatory mechanisms in the disease itself.

**Key words:** *Semi-invasive and invasive pulmonary aspergillosis. Chronic respiratory disease. Prognostic factors.*

en parte a que su diagnóstico se suele realizar de forma tardía<sup>1-6</sup>. Habitualmente se presenta en pacientes inmunodeprimidos (como los enfermos con neutropenia), en pacientes con defectos de la inmunidad celular, en casos de neoplasias y tras tratamientos prolongados con glucocorticoides y/o antibióticos. Ocasionalmente, la pueden presentar pacientes inmunocompetentes. Se ha descrito API en alcohólicos, enfermos tras neumonía causada por virus gripal y en pacientes con EPOC<sup>1,7-13</sup>. Si bien la API en la EPOC cursa también con una eleva-

Correspondencia: Dr. V. Plaza.  
 Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.  
 Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido: 26-4-99; aceptado para su publicación: 7-9-99.

da mortalidad (100%)<sup>13</sup>, se ha descrito en este grupo de pacientes una variante clínica diferente, con un curso menos agresivo, más larvado y al parecer con un mejor pronóstico, denominándose aspergilosis pulmonar semiinvasiva (APSI) o crónica necrosante<sup>1,8-12,14,15</sup>. Esta variedad ocasiona una mortalidad que oscila entre el 10 y el 39%, según las series consultadas<sup>1</sup>.

En pacientes con NC, los estudios disponibles sobre el curso clínico y evolución de la APSI son escasos<sup>1,7-9</sup>. Así, aún se desconocen diversos e importantes aspectos clínicos con los que la infección cursa en estos enfermos como, por ejemplo, los factores pronósticos implicados en la evolución de la enfermedad. Por su elevada morbimortalidad resultaría de gran interés para su tratamiento determinar cuáles son estos factores.

Nos planteamos en el presente estudio determinar los posibles factores pronósticos predictivos de una evolución desfavorable de la APSI en los pacientes con NC y describir las características clínicas de la enfermedad.

## Método

### Pacientes

Se incluyeron en el estudio 21 enfermos que durante los años 1991 y 1996 presentaron APSI, seis de los cuales han sido publicados previamente<sup>17</sup>.

### Diagnóstico de neumopatía crónica (NC)

Se estableció el diagnóstico de NC ante todo paciente diagnosticado previamente de EPOC (según criterios de la ATS)<sup>18</sup> o de otra enfermedad respiratoria crónica, no propiamente EPOC. Así, de los 21 pacientes incluidos, 9 eran EPOC, 2 asmáticos, 3 portadores de bronquiectasias, 5 con lesiones residuales tras infección tuberculosa y 2 con combinaciones de dos de los diagnósticos anteriores.

### Diagnóstico de aspergilosis pulmonar semiinvasiva-invasiva (APSI)

Éste se realizó cuando ante un cuadro clínico (empeoramiento de los síntomas respiratorios) o presencia de infiltrados, condensaciones o cavitaciones en las radiografías o tomografías computarizadas (TC) torácicas, se aisló el hongo (en medio de Sabouraud) a partir de secreciones bronquiales (esputo o broncoaspirado) o muestras de parénquima pulmonar obtenidas en la necropsia. En aquellos pacientes en los que el hongo sólo se aisló en el esputo, se admitió el diagnóstico de APSI cuando el aislamiento se repetía en, al menos, tres muestras diferentes de esputo. Dada la dificultad que existe para diferenciar la aspergilosis semiinvasiva de la invasiva, decidimos reunir a toda la muestra de enfermos respiratorios e infección por *Aspergillus* en un único grupo: aspergilosis pulmonar semiinvasiva-invasiva. Además, desde un punto de vista del manejo clínico, y teniendo en cuenta el principal objetivo del estudio (determinar los factores pronósticos), nos pareció lo más idóneo.

### Datos recogidos

Fueron evaluadas retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes incluidos. En todos ellos se recogieron, además de los datos demográficos convencionales, las siguientes variables:

### Clínicas

1. Previas a la infección por *Aspergillus*. Existencia de posibles factores de riesgo asociados, otras enfermedades crónicas, hábitos tóxicos, administración de esteroides orales o inhalados en los 6 meses previos, antibióticos recibidos antes del ingreso, número de días de ingreso hospitalario en el año previo al ingreso.

2. Durante la infección por *Aspergillus*. Presencia de tos, aumento de la disnea o de la expectoración habituales, hemoptisis, cambios en la coloración del esputo, dolor pleurítico, síndrome tóxico, número de días de ingreso hospitalario que transcurrieron hasta que se realizó el diagnóstico de APSI, dosis total de esteroides y número de días que los recibieron, antibióticos administrados durante el ingreso y, finalmente, si falleció a consecuencia de la APSI.

*Función pulmonar.* Datos espirométricos (según recomendaciones de la SEPAR)<sup>19</sup> y gases en sangre arterial obtenidos antes del ingreso (según recomendaciones SEPAR)<sup>20</sup>.

*Bioquímicas.* Número de leucocitos totales, número de plaquetas, VSG, glucemia, albúmina, colesterol, proteínas totales, LDH y sodio.

*Radiológicas.* Imágenes de condensación o cavitación en las radiografías simples o en las TC torácicas de reciente aparición.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. La muestra se subdividió en dos grupos, según fallecieron o no a consecuencia de la APSI. Se compararon las medias de las variables cuantitativas de cada grupo mediante el test de la U de Mann-Whitney. Los resultados de las variables categóricas fueron comparados mediante test de la  $\chi^2$ . Fueron consideradas diferencias significativas  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Datos demográficos

De los 21 pacientes estudiados, 16 eran varones y 5 mujeres. La edad media fue de 70 años (DE, 7).

### Diagnóstico de APSI

En 17 casos se aisló *Aspergillus fumigatus* en esputo. De éstos, en 8 enfermos también se identificó en el material del broncoaspirado. En un caso se aisló el hongo en el exudado obtenido en un drenaje pleural. En 3 pacientes el diagnóstico se realizó post mortem, al ser visualizado y aislado el hongo en las muestras histológicas obtenidas en la necropsia.

### Datos clínicos, funcionales respiratorios, bioquímicos y radiológicos

Las tablas I y II recogen los resultados obtenidos de las variables analizadas expresados para toda la muestra y distribuida ésta en los dos grupos antes citados, según si fallecieron o no.

Respecto a los factores de riesgo asociados encontramos que 3 de los pacientes eran diabéticos, 5 tenían antecedentes de enolismo y 2 de insuficiencia renal crónica. Uno de los pacientes había desarrollado un aspergiloma sobre una lesión residual posttuberculosis. En

TABLA I  
Resultados de las variables clínicas analizadas

	Todos (n = 21)	Fallecidos (n = 8)	No fallecidos (n = 13)	Valor de p (entre grupos)
<b>Previas a la APSI</b>				
Factores de riesgo	13 (62)	5 (63)	8 (61,5)	NS
N.º de días en el hospital durante el año previo	28 (± 31)	22	30	NS
Tratamiento con esteroides inhalados	10 (56)	3 (37,5)	7 (54)	NS
Tratamiento con esteroides orales	13 (62)	6 (75)	7 (54)	NS
Tratamiento antibiótico	13 (62)	4 (50)	9 (69)	NS
<b>Durante la APSI</b>				
Aumento de la disnea	17 (81)	7 (87,5)	10 (77)	NS
Aumento de la expectoración	13 (62)	5 (63)	8 (61,5)	NS
Tos	14 (67)	5 (63)	9 (69)	NS
Hemoptisis	3 (14)	0	3 (23)	NS
Cambios del color del esputo	8 (38)	1 (12,5)	7 (54)	NS
Dolor pleurítico	3 (14)	0	3 (23)	NS
Síndrome tóxico previo	4 (19)	1 (12,5)	3 (23)	NS
N.º de días de estancia hospitalaria	15 (± 12)	14	15	NS
Alteraciones bilaterales en radiografía	8	5	3	NS

Valores expresados en medias o número total (n) y entre paréntesis el porcentaje o la desviación estándar (± DE), según el tipo de variable. La columna de la derecha (valor de p) compara las medias de las variables obtenidas en los dos subgrupos de enfermos, distribuidos según si sobrevivieron o no a la APSI.

TABLA II  
Resultados de las exploraciones complementarias realizadas (función pulmonar y análisis en sangre)

	Todos (n = 21)	Fallecidos (n = 8)	No fallecidos (n = 13)	Valor de p (entre grupos)
<b>Bioquímicas</b>				
N.º de leucocitos (células × 10 <sup>6</sup> /l)	11.244 (713)	16.357	8.885	0,017
N.º de plaquetas (células/l)	223.210 (121.902)	131.167	265.692	0,014
VSG (mm/l h)	73 (41)	52	82	NS
Glucemia (mmol/l)	6,92 (3,29)	7,12	6,83	NS
Albúmina (g/l)	30,16 (6,83)	25	32	NS
Colesterol (mmol/l)	4,36 (1,30)	3,59	4,71	NS
Proteínas totales (g/l)	59,11 (11,36)	52	62	0,05
LDH (U/l)	578,67 (446,73)	979	378	0,002
Sodio (mmol/l)	137,78 (4,56)	136	139	NS
<b>Función pulmonar</b>				
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	53 (18)	65	50	NS
FEV <sub>1</sub> (%)	35 (19)	35	36	NS
FVC (%)	61 (25)	62	59	NS
PO <sub>2</sub> (mmHg)	59 (± 14)	65	50	NS
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	39 (± 12)	42	38	NS
pH	7,43 (± 07)	7,39	7,44	NS

Valores expresados en medias y entre paréntesis desviación estándar (DE). La columna de la derecha (valor de p) compara las medias de las variables obtenidas en los dos subgrupos de enfermos, distribuidos según si sobrevivieron o no a la APSI.

3 enfermos coexistían dos o más de estos factores de riesgo y en el resto no se encontró ninguno. De los 17 pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico en los 6 meses previos, en 7 fue múltiple. Las tres familias de antibióticos más empleadas fueron betalactámicos, macrólidos y quinolonas. Un total de 13 pacientes habían precisado tratamiento con esteroides orales en los seis meses previos.

Sólo un paciente presentó diseminación fúngica extrapulmonar, con infiltración ocular (humor vítreo) y encefálica (temporoparietal izquierda).

Las radiografías de tórax en el momento del ingreso presentaban imágenes de aumento de densidad o infiltrados en 18 pacientes. En 6 de éstos se constataron además cavitaciones. En 8 de los casos las lesiones eran bilaterales. En 8 pacientes se efectuó TC torácica durante el ingreso, observándose en todos ellos imágenes no-

dulares cavitadas (en 2 casos bilaterales); en 3 de éstos se detectaron masas centrales en el interior de las cavidades. En 3 pacientes los estudios radiológicos no ofrecían variaciones con respecto a los previos.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico de amplio espectro a su ingreso en el hospital. Al ser diagnosticados de APSI, 11 enfermos recibieron monoterapia antifúngica con itraconazol (administración oral de 400-600 mg/día los primeros 4 días y luego 200 mg/día), uno con anfotericina B (60-180 mg/día, administración intravenosa) y otro con fluconazol (200 mg/día, vía intravenosa). En tres pacientes se asoció itraconazol y anfotericina B, y en otro itraconazol con fluconazol. Cuatro no recibieron tratamiento antifúngico. En un caso hubo de ser retirado el tratamiento con anfotericina B por presentar nefrototoxicidad y hepatotoxicidad.

Fallecieron un total de 8 enfermos (38%). En estos pacientes se constató una media de 30 días entre el ingreso en el hospital y el fallecimiento por la APSI. Cuatro de los fallecidos no recibieron tratamiento antifúngico, 3 de ellos fueron diagnosticados en la necropsia y en el otro caso el resultado del cultivo de esputo se obtuvo tras el fallecimiento del paciente. Al dividir la muestra según sobrevivieran o no a la APSI, de todas las variables analizadas encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias obtenidas en el recuento total de leucocitos y de plaquetas, y en la cuantificación de las proteínas totales y de la LDH. Los pacientes que fallecieron presentaron concentraciones inferiores de proteínas totales y plaquetas, y superiores de LDH y leucocitos, que los pacientes que sobrevivieron.

### Discusión

Las neumopatías crónicas pueden constituir un factor de riesgo para desarrollar una API<sup>1,2,6,7,9,11-15</sup>. Asimismo, el tratamiento prolongado y a altas dosis con esteroides se asocia a infecciones por patógenos oportunistas, siendo las infecciones fúngicas las más frecuentes<sup>2,6,15,16</sup>. En la mayoría de los casos, la API la ocasiona *Aspergillus fumigatus*, aunque también se pueden aislar *Aspergillus flavus* y *niger*. La clínica con la que cursa acostumbra ser la habitual de las infecciones del tracto respiratorio. En las técnicas de imagen, las lesiones que se observan con más frecuencia son los infiltrados pulmonares, a veces bilaterales, de evolución progresiva y que no responden al tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro habitual<sup>1,2,6,9,12,14,21</sup>.

Al igual que en estudios previos, nuestra serie de pacientes demuestra que sus síntomas más frecuentes son los habituales de estos enfermos respiratorios cuando se descompensan de su neumopatía por una infección del tracto respiratorio: aumento de la disnea, de la tos o cambios en la expectoración. Sin embargo, una serie de circunstancias merecen ser destacadas: la elevada edad (media de 70 años), el grave estadio evolutivo de su NC (media de FEV<sub>1</sub> 35%), que el 86% presentase lesiones radiológicas a su ingreso y, finalmente, que la gran mayoría recibiese antibióticos (76%) y esteroides orales (65%) previos. Estas circunstancias, aunque son comunes a muchos pacientes con NC descompensada, quizá podrían permitir, si no sospechar la posibilidad de una APSI, al menos incluirla entre las posibilidades diagnósticas, máxime si el paciente, además, evoluciona de forma desfavorable.

Se ha sugerido que el tratamiento con corticosteroides se podría asociar a diseminación extrapulmonar de la infección<sup>2,3</sup>. Este hecho se ha apreciado hasta en el 30% de los enfermos<sup>4,8</sup>. Por contra, Wiest et al<sup>16</sup>, en una serie de 3 pacientes con NC y API, no observaron diseminación extrapulmonar; en nuestro estudio sólo uno de los enfermos la presentó.

El principal resultado de nuestro trabajo es la constatación de que los pacientes con NC que desarrollan una APSI, y que además presentan unas proteínas totales y número de plaquetas disminuidos y una cantidad de

LDH y recuento leucocitario elevados, son los pacientes con mayor riesgo de fallecer por la enfermedad. Estos parámetros también han demostrado su utilidad como indicadores evolutivos en otros procesos. Por ejemplo, cifras bajas de proteínas totales en suero se asocian con infecciones oportunistas en pacientes con NC evolucionada y edad avanzada<sup>6,15</sup>. Las neumonías graves, especialmente en la infección por *Pneumocystis carinii* o por *Mycobacterium tuberculosis*, cursan con elevación de la LDH<sup>22</sup>. Una leucocitosis y una trombopenia son indicadores de mal pronóstico en pacientes críticos<sup>23</sup>. Sin embargo, y hasta la actualidad, desconocemos la existencia de estudios que hayan apuntado a estos cuatro parámetros bioquímicos como posibles indicadores predictivos de una potencial evolución desfavorable de la APSI en pacientes con NC.

En definitiva, podemos concluir que los pacientes con NC no suelen presentar síntomas que permitan sospechar el diagnóstico de APSI. Por ello, éste debería ser considerado cuando ante un cuadro clinicorradiológico compatible, se aíslan *Aspergillus* en muestras respiratorias, especialmente si no responden al tratamiento habitual o cuando han recibido previamente tratamiento con esteroides. En estos pacientes, unas proteínas totales disminuidas, una LDH elevada y una leucocitosis con trombopenia serían indicadores de mal pronóstico. Por todo ello, y dada la elevada mortalidad de la enfermedad, sugerimos iniciar un tratamiento empírico antifúngico precoz cuando concurren estas circunstancias.

### Agradecimiento

Nuestro agradecimiento al Dr. Ignasi Gich de la Unidad del Área de Investigación Farmacológica, a la Dra. C. Rodríguez del Servicio de Anatomía Patológica, a la Lda. A. Ribera del Servicio de Microbiología y al Dr. A. Castellano del Departamento de Neumología del Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary Aspergillosis. Approach management. Chest 1997; 112: 541-548.
2. Crean J, Niederman M, Fein A, Feinsilver S. Rapidly progressive respiratory failure due to Aspergillus pneumonia: a complication of short-term corticosteroid therapy. Crit Care Med 1992; 20: 148-150.
3. Boon A, O'Brien D, Adams D. 10 year review of invasive aspergillosis detected at necropsy. J Clin Pathol 1991; 44: 452-454.
4. Fisher B, Armstrong D, Yu B, Gold J. Invasive aspergillosis, progress in early diagnosis and treatment. Am J Med 1981; 71: 571-577.
5. Crompton GK. Bronchopulmonary aspergillosis. En: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, editores. Respiratory medicine (2.<sup>a</sup> ed.). Londres: W.B. Saunders, 1995; 853-868.
6. Rodrigues J, Niederman M, Fein A, Pai P. Nonresolving pneumonia in steroid treated patient with obstructive lung disease. Am J Med 1992; 93: 29-34.
7. Denning D. Invasive aspergillosis. Clinical infectious diseases 1998; 26: 781-805.
8. Albelda S, Talbot G. Aspergilosis pulmonar. En: Fishman AP, editor. Tratado de neumología (2.<sup>a</sup> ed.). Barcelona: Ediciones Doyma, 1991; 1521-1537.

J. TÁRREGA ET AL.– FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA  
EN PACIENTES CON NEUMOPATÍA CRÓNICA

9. Thommi G, Bell G, Liu J, Nugent K. Spectrum of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *South Med J* 1991; 84: 828-831.
10. Karam GH, Griffin FM. Invasive pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised nonneutropenic host. *Reviews of infectious diseases* 1996; 8: 357-363.
11. Denning DW. Diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996; 277-299.
12. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* 1982; 109-124.
13. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1473-1475.
14. Gefter WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis. *Radiology* 1981; 140: 313-321.
15. Rubin R. Infecciones fúngicas en el huésped inmunodeprimido. En: Fishman A, editor. *Tratado de neumología* (2.ª ed.). Barcelona: Ediciones Doyma, 1991; 1630-1642.
16. Wiest P, Flanigan T, Salata A, Shlaes D, Katzman MM, Lederman M. Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1989; 95: 1180-1184.
17. Ferré A, Domingo P, Alonso C, Franquet T, Gurguí M, Verger G. Aspergilosis pulmonar invasiva: estudio de 33 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 421-425.
18. Celi BR, Snider GL, Heffner J, Tjep B, Ziment I, Make B et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
19. Sanchís J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-142.
20. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la gasometría arterial. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 142-153.
21. Brown E, Freedman S, Arbeit R, Come S. Invasive pulmonary aspergillosis in an apparently nonimmunocompromised host. *Am J Med* 1980; 69: 624-627.
22. Hoffman W. *The biochemistry of clinical medicine* (4.ª ed.). Chicago: Year Book Medical Publishers, 1970; 63.
23. Root R, Jacobs R. Septicemia and septic shock. *Harrison's principles of internal medicine* (12.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1991; 502-507.