



Original

## Aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar: patogenia, características clínicas y pronóstico

Luis Eduardo López-Cortés<sup>a</sup>, Carolina García-Vidal<sup>b,c,\*</sup>, Josefina Ayats<sup>d,e</sup>,  
Carlota Gudíol<sup>b,c</sup>, Marta Bodro<sup>b</sup>, Isabel Sánchez-Ortega<sup>f</sup>,  
Carmen Peña<sup>b,c</sup> y Jordi Carratalá<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Red Española de Investigación en Patología Infecciosa

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Hematología, Hospital Duran i Reynals-Instituto Oncológico Catalán, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2011

Aceptado el 28 de octubre de 2011

On-line el 20 de noviembre de 2011

#### Palabras clave:

Aspergilosis extrapulmonar

Patogenia

Pronóstico

### R E S U M E N

**Antecedentes:** En los últimos años la incidencia de aspergilosis invasora ha aumentado progresivamente. La forma de presentación clínica más común es la pulmonar y la información disponible sobre aquellos pacientes que presentan afectación extrapulmonar es escasa.

**Objetivo:** Nuestro objetivo es describir la patogenia, características y pronóstico de una serie de pacientes con aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en un hospital universitario de Barcelona, España (1995–2011).

**Resultados:** Se diagnosticaron 12 casos de aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar. Las formas clínicas de infección fueron la sinusitis invasora, la endocarditis protésica posquirúrgica precoz, la fungemia, la meningitis posquirúrgica, los abscesos cerebrales múltiples y la espondilitis lumbar con absceso epidural. Las sinusitis fueron principalmente esfenoidales, con extensión a la base del cráneo en un caso, y ocurrieron en pacientes sin inmunodepresión grave. Las endocarditis cursaron en ambos casos con metástasis sépticas múltiples. En 5 casos existía afectación pulmonar concomitante. Las especies aisladas fueron: *Aspergillus fumigatus* (5), *Aspergillus flavus* (3) y *Aspergillus niger* (2). No se identificó la especie de *Aspergillus* en tres aislamientos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con antifúngicos y en 8 casos se realizó cirugía complementaria. El pronóstico se correlacionó con el tipo de infección; todos los pacientes con sinusitis invasora sobrevivieron, mientras que el 88% del resto de pacientes fallecieron tras 2 años de seguimiento.

**Conclusiones:** La aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar es poco frecuente. La forma de presentación más común y de menor mortalidad es la sinusitis. Las otras formas de presentación se asociaron a inmunosupresión grave o cirugía previa, siendo en estos casos la mortalidad muy elevada.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Invasive aspergillosis with extrapulmonary involvement: pathogenesis, clinical characteristics and prognosis

### A B S T R A C T

**Background:** The incidence of invasive aspergillosis has increased worldwide. Information regarding the clinical characteristics of patients with extrapulmonary involvement is scarce.

**Objective:** We aimed to describe the pathogenesis, characteristics and outcomes of patients with invasive aspergillosis and extrapulmonary disease.

#### Keywords:

Extrapulmonary aspergillosis

Pathogenesis

Outcome

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolinagv75@hotmail.com (C. García-Vidal).

**Methods:** A retrospective study conducted in a university hospital in Barcelona, Spain (1995–2011).

**Results:** A total of 12 cases of invasive aspergillosis and extrapulmonary involvement were found. The most common clinical manifestations were invasive sinusitis, early postoperative prosthetic valve endocarditis, fungaemia, postoperative meningitis, multiple brain abscesses and lumbar spondylitis with epidural abscess. Sinusitis occurred frequently in patients without immunosuppression and had invasive brain involvement in one case. Endocarditis was associated with multiple septic metastases. Concomitant lung involvement was documented in 5 cases. The strains isolated were *Aspergillus fumigatus* (5), *Aspergillus flavus* (3), and *Aspergillus niger* (2). The species of *Aspergillus* was not established for 3 isolates. All patients were treated with antifungals and surgery was performed in 8 cases. Outcome was related with the source of infection; all patients with invasive sinusitis survived, while the remaining patients had a high mortality rate (88%).

**Conclusions:** Invasive aspergillosis with extrapulmonary involvement is rare. The most common presentation is invasive sinusitis, which has a lower mortality. Other clinical forms with extrapulmonary involvement were associated with severe immunosuppression or previous surgery, and had a poor outcome.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La aspergilosis invasora (AI) es una patología con elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Actualmente es la primera causa de micosis por hongos filamentosos y la segunda de infección fúngica invasora, solo superada por *Candida* spp.<sup>10</sup>. La mayor supervivencia de los pacientes oncohematológicos, gracias a la optimización en el manejo de sus patologías de base, y la aparición de nuevos grupos de riesgo han llevado a un incremento en la incidencia de esta infección fúngica.

La inhalación de esporas de *Aspergillus* spp. por el ser humano es un hecho frecuente debido a que este es un hongo ubicuo en la naturaleza. En determinados huéspedes, especialmente pacientes inmunodeprimidos, las esporas del hongo consiguen alcanzar el tracto respiratorio inferior y producir una infección invasora<sup>4</sup>. Es por ello que la localización más frecuente de la AI es la pulmonar, aunque existen determinadas situaciones en las cuales la infección por *Aspergillus* spp. puede afectar localizaciones extrapulmonares. La información disponible acerca de los pacientes con AI con afectación extrapulmonar es muy escasa. Nuestro objetivo es analizar la patogenia, las características clínicas y la evolución de una serie de pacientes diagnosticados en nuestro hospital de AI con afectación extrapulmonar.

## Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de todos los casos de AI con afectación extrapulmonar en pacientes adultos entre enero de 1995 y mayo de 2011. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Bellvitge, en Barcelona, España. Para localizar los casos se analizaron los datos de codificación de diagnósticos al alta hospitalaria, así como los resultados del Servicio de Anatomía Patológica y Microbiología del Hospital de Bellvitge (cultivos y detección de galactomanano). Dos de los casos de la serie han sido descritos previamente de manera individual como Cartas al Editor<sup>5,6</sup>. Para el diagnóstico clínico de AI se utilizaron los criterios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer<sup>12</sup>. Para evaluar el pronóstico se realizó un seguimiento de 2 años de cada paciente.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 12 casos de AI con afectación extrapulmonar (tabla 1). Todos los casos cumplieron criterios de AI probada. La distribución media por periodos fue de 3 casos por cada 5 años. La distribución según el sexo fue equitativa y la mediana de edad de la serie fue de 56 años (límites 24–68).

Los factores predisponentes para AI fueron la presencia de neoplasia hematológica en tratamiento quimioterápico y en situación

de neutropenia grado 4, y sida avanzado. Otros factores de riesgo favorecedores fueron la cirrosis enólica, la obesidad mórbida y la diabetes mellitus tipo 2. Otros 3 pacientes desarrollaron AI en relación con la cirugía, 2 de ellos tras recambio valvular en el postoperatorio precoz de un recambio de válvula mitral y aórtica, respectivamente. Un tercer caso se diagnosticó tras ser intervenido de un neurinoma del acústico. Los 3 pacientes que completan la serie fueron diagnosticados de sinusitis invasora aislada, sin que presentaran factores predisponentes para AI. La localización de aspergilosis extrapulmonar más frecuente fue la sinusitis invasora, seguida de la afectación del sistema nervioso central (SNC), endocarditis, espondilodiscitis y fungemia. En 5 pacientes se diagnosticó aspergilosis pulmonar junto con la afectación extrapulmonar. Cinco de los 6 casos que presentaron sinusitis invasora progresaron localmente, bien hacia la órbita ocular (3/5), bien hacia la base del cráneo o el cerebro. Los pacientes con afectación del SNC mostraron focalidad motora, síntomas de encefalopatía, déficit visuales y/o crisis comiciales. Los 2 pacientes que desarrollaron AI en el postoperatorio de una cirugía de recambio valvular comenzaron con fallo cardíaco y embolismos sépticos y en el paciente afectado tras la cirugía del neurinoma del acústico se manifestó clínicamente como una meningitis posquirúrgica.

En todos los casos se llevó a cabo cultivo de las distintas muestras, determinándose la especie responsable en 9 de ellos. Predominó *Aspergillus fumigatus* (5/9), seguido de *Aspergillus flavus* (3/9) y *Aspergillus niger* (2/9). Uno de los pacientes presentó coinfección por *A. flavus* y *A. niger*.

La anfotericina B liposomal fue el antifúngico más utilizado de forma global (10 pacientes). Se empleó en monoterapia como primera elección en 8 pacientes y en combinación en otros 3 (junto a azoles de amplio espectro o equinocandinas), mientras que fue utilizado como segunda elección en un caso más. En 2 pacientes se realizó un tratamiento de primera elección con azoles de amplio espectro y en otros 3 casos se utilizaron estos como tratamiento de rescate. El desarrollo de toxicidad farmacológica obligó a modificar el tratamiento en 3 casos: 2 de hepatotoxicidad en relación al tratamiento con voriconazol y un caso de nefrotoxicidad secundaria a anfotericina B liposomal. El tratamiento antifúngico se completó con abordaje quirúrgico en 8 casos. Cuatro de los pacientes requirieron ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos. En los 2 años de seguimiento fallecieron 7 (58%) de los 12 pacientes de la serie, con una mediana de 18 días desde el diagnóstico hasta el fallecimiento (rango 4–81 días). Las causas de fallecimiento fueron las siguientes: hipertensión intracraneal por lesión expansiva (2 pacientes), embolismos sépticos e insuficiencia cardíaca (2 pacientes), meningitis (un paciente), infartos cerebrales múltiples (un paciente) y fallo multiorgánico (un paciente). En todos los casos se consideró que la muerte estaba directamente relacionada con la aspergilosis.

**Tabla 1**

Características clínicas, microbiológicas, tratamiento y pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasora extrapulmonar

N.º (año)	Edad	Sexo	Tipo de afectación	Factores predisponentes/favorecedores	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Microbiología	Tratamiento	Evolución <sup>a</sup>
1 (1995)	68	Varón	Sinusitis invasora con afectación de órbita	Ninguno	Cefalea. Taponamiento nasal. Neuralgia del trigémino	TC: afectación etmoidal, esfenoidal y orbitaria. Cultivo IQ	<i>Aspergillus flavus</i>	IQ + anfotericina B + itraconazol	Curación
2 (1996)	42	Mujer	Endocarditis protésica posquirúrgica precoz	Prótesis aórtica	Insuficiencia cardíaca. Embolismos sépticos (vasculares periféricos, osteoarticulares, retinianos)	Cultivo prótesis	<i>Aspergillus flavus</i>	IQ (recambio valvular) + anfotericina B	Recaída post-IQ. Exitus (66 días)
3 (1996)	58	Mujer	Endocarditis protésica posquirúrgica precoz	Prótesis mitral	Insuficiencia cardíaca. Embolismos sépticos (vasculares periféricos, cutáneos y cerebrales)	Cultivo prótesis	<i>Aspergillus flavus</i>	IQ (recambio valvular + embolectomía) + Anfotericina B	Exitus (18 días)
4 (2000)	35	Varón	Espondilodiscitis. Sinusitis invasora con afectación de órbita. Aspergilosis pulmonar	Sida	Dolor lumbar. Diplopía	RMN: espondilodiscitis L2-L3 y D11-12. TC: afectación etmoidal, maxilar y suelo órbita. Cultivo punción	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Anfotericina B (toxicidad renal). Itraconazol	Exitus (81 días)
5 (2003)	24	Mujer	Aspergilosis pulmonar. Fungemia	Linfoma no Hodgkin. Quimioterapia	Insuficiencia respiratoria. Fallo multiorgánico	Hemocultivos. Aspirado traqueal	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Anfotericina B	Exitus (4 días)
6 (2003)	50	Varón	Meningitis posquirúrgica	IQ por neurinoma del acústico	Cefalea. Fiebre. Infartos isquémicos	Cultivo LCR. Frotis herida quirúrgica	<i>Aspergillus fumigatus</i>	IQ + anfotericina B (iv e intratecal). Voriconazol	Exitus (7 días)
7 (2005)	60	Mujer	Sinusitis invasora	Ninguno	Neuralgia del trigémino. Taponamiento nasal	TC: sinusitis esfenoidal y etmoidal. Cultivo IQ	<i>Aspergillus spp.</i>	IQ + itraconazol	Curación
8 (2006)	60	Mujer	Sinusitis invasora con afectación de órbita	Ninguno	Diplopía	TC: sinusitis esfenoidal y afectación orbitaria. Cultivo IQ	<i>Aspergillus spp.</i>	IQ + anfotericina B	Curación
9 (2007)	47	Varón	Aspergilosis pulmonar. Abscesos cerebrales	Sida	Bradipsiquia. Crisis comicial. Hemianopsia homónima derecha. Hemiparesia derecha	TC: múltiples lesiones hipodensas con gran edema perilesional de predominio izquierdo. Cultivo del absceso	<i>Aspergillus fumigatus</i>	IQ + voriconazol + caspofungina + anfotericina B intratecal	Exitus (78 días)

Tabla 1 (Continuación)

N.º (año)	Edad	Sexo	Tipo de afectación	Factores predisponentes/ favorecedores	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Microbiología	Tratamiento	Evolución <sup>a</sup>
10 (2007)	66	Varón	Sinusitis invasora. Extensión a base de cráneo	Diabetes mellitus	Parálisis del XII PC. Hipoacusia izquierda. Otalgia	TC: afectación etmoidal, maxilar y base de cráneo. Cultivo IQ	<i>Aspergillus niger</i>	IQ + voriconazol. Posteriormente: anfotericina B	Estabilidad <sup>b</sup>
11 (2010)	53	Mujer	Aspergilosis pulmonar. Abscesos cerebrales. Sinusitis invasora	Cirrosis hepática endólica. Obesidad mórbida	Encefalopatía	TC: lesión hipodensa en hemisferio izquierdo. cerebeloso izquierdo. Ocupación de senos paranasales y mastoides TC: múltiples lesiones de predominio izquierdo. Cultivo de lavado broncoalveolar	<i>Aspergillus niger</i> y <i>fumigatus</i>	Voriconazol + anidulafungina. Posteriormente: posaconazol	Curación
12 (2011)	66	Mujer	Abscesos cerebrales. Aspergilosis pulmonar	Leucemia aguda mieloblástica como inicio. QT	Hemiparesia derecha		<i>Aspergillus</i> spp.	Anfotericina B liposomal + caspofungina	Exitus (6 días)

<sup>a</sup>Seguimiento de 2 años.<sup>b</sup>El paciente falleció 30 meses después del diagnóstico por progresión de la afectación neurológica.

IQ: intervención quirúrgica; LCR: líquido cefalorraquídeo; QT: quimioterapia; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada.

Los pacientes con afectación sinusal aislada presentaron una tasa de curación del 100%. *A. fumigatus* fue la especie aislada de forma más frecuente (4 de 7).

## Discusión

Nuestra serie es la más amplia descrita hasta el momento en España. Destaca la presencia de 6 casos con especial relevancia: 2 endocarditis protésicas precoces, una espondilodiscitis y 3 sinusitis invasoras en pacientes sin aparentes factores de riesgo. La frecuencia de AI con afectación extrapulmonar en pacientes críticos, oncohematológicos o con trasplante de órgano sólido oscila entre un 3 y un 7% según las series. Sin embargo, en general las series solo reflejan la diseminación extrapulmonar desde un foco pulmonar en pacientes con unas características muy concretas. La incidencia de casos de aspergilosis pulmonar con afectación extrapulmonar desarrollados mediante mecanismos fisiopatogénicos distintos es difícil de precisar y probablemente esté poco reportada en la literatura.

Tras su inhalación, las esporas de *Aspergillus* causan con frecuencia patología pulmonar en el huésped susceptible. Nuestra serie muestra que en algunas ocasiones estas esporas pueden proliferar también en el tracto respiratorio superior, produciendo un cuadro clínico de sinusitis. En estos casos es frecuente la diseminación posterior mediante extensión local a zonas contiguas tales como la órbita ocular, el oído medio o el cerebro. Esta extensión se debe a las características de angioinvasión del hongo. Otro mecanismo patogénico de AI con manifestación extrapulmonar es la contaminación directa del lecho quirúrgico durante una intervención quirúrgica.

El abanico de manifestaciones clínicas de nuestros pacientes fue muy amplio y se correlacionó en cada caso con la localización de la infección. Sorprendentemente, 3 de los 4 pacientes que presentaron sinusitis invasora no tenían ningún factor predisponente para desarrollar una AI. Este hecho es muy inusual<sup>2</sup>. La potencial explicación podría ser que estas formas en pacientes sin sospecha de infección fúngica sean habitualmente infradiagnosticadas en ausencia de la recolección de muestras adecuadas para el aislamiento de *Aspergillus*. En los casos con afectación sinusal aislada, la forma de presentación y las pruebas de imagen no nos permiten diferenciarlas de otras infecciones fúngicas invasoras como la zigomicosis. Únicamente las características microscópicas, las técnicas moleculares y el posterior cultivo de las muestras nos ayudarán a la caracterización del agente etiológico. Aunque se han descrito casos de zigomicosis en pacientes sin aparentes factores de riesgo, lo habitual es que presenten antecedentes de traumatismos, diabetes con o sin cetoacidosis, o neutropenia, entre otros.

Nos parece interesante destacar también los 3 casos de AI posquirúrgica. Se estima que la frecuencia de AI en relación con la cirugía es de 2 casos/10.000 intervenciones quirúrgicas, afectando característicamente a pacientes inmunocompetentes, como ocurre en nuestra serie, cuyo único factor de riesgo es la cirugía<sup>11</sup>. El diagnóstico precoz de la endocarditis por *Aspergillus* spp. es especialmente complejo debido al bajo índice de positividad de los hemocultivos (habitualmente inferior al 10%) incluso en presencia de enfermedad extensa<sup>8,11</sup>. El manejo de esta infección es difícil y la experiencia reportada en la literatura es muy escasa. Siempre que aparezca un caso de AI posquirúrgica deben realizarse estudios ambientales del quirófano, así como enfatizar el cumplimiento de las medidas de control de infección nosocomial ya existentes o adoptadas excepcionalmente durante el estudio de un caso con la finalidad de evitar un brote epidémico.

Nuestra serie incluye 2 grupos claramente diferentes respecto al pronóstico: el más numeroso, formado por aquellos con

sinusitis invasora aislada en los que gracias a la cirugía precoz se alcanzaron tasas de curación del 100%, y el resto de pacientes, con un pronóstico ominoso (tasa de mortalidad superior al 85%) debido probablemente en gran parte a su patología de base y a su alto grado de inmunosupresión. Estos resultados se asemejan a los descritos por otros autores, en los que las tasas de mortalidad fueron de un 66% en aquellos con afectación sinusal, 86% en la pulmonar y 99% en la cerebral<sup>9</sup>. Los pacientes que desarrollaron la AI posquirúrgica presentaron una mortalidad del 100% a pesar de la reintervención. Estos datos se asemejan a los hallados en la mayor serie de casos de aspergilosis posquirúrgica descrita hasta el momento, que reporta una mortalidad del 93%<sup>8</sup>.

No existe un consenso claro de cómo realizar el tratamiento antifúngico de la AI con afectación extrapulmonar. Actualmente, el voriconazol es el fármaco de elección para los pacientes con AI<sup>3,7</sup>. En nuestra serie los casos más antiguos habían sido tratados con anfotericina B. Aunque el papel del tratamiento antifúngico combinado es controvertido, algunos estudios en modelos animales sugieren que los pacientes con AI y afectación del SNC podrían beneficiarse del mismo, en especial de la combinación de anfotericina B liposomal y voriconazol o caspofungina<sup>1</sup>. En pacientes con sinusitis invasora o AI posquirúrgica, la cirugía debe formar parte de la estrategia de tratamiento de la infección.

Como conclusión, esta serie recoge 12 casos de AI con afectación extrapulmonar diagnosticados a lo largo de 16 años en 2 hospitales españoles de tercer nivel. En ella se refleja el espectro clínico tan amplio que puede alcanzar esta patología de difícil diagnóstico y manejo clínico. Los casos con afectación sinusal aislada suelen presentar un buen pronóstico con un tratamiento médico-quirúrgico. Por el contrario, en nuestra serie la mortalidad de las otras formas clínicas superó el 85%.

## Financiación

Este estudio se beneficia de la beca de investigación concedida por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (FIS 10/01318) y de ayuda del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, cofinanciado por el *European Regional Development Fund A way to achieve Europe*, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Clemons KV, Espiritu M, Parmar R, Stevens DA. Comparative efficacies of conventional amphotericin B, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin, and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4867–75.
2. 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;43:577–84.
3. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56–93.
4. García-Vidal C, Carratalá J. Patogenia e inmunología de la micosis invasora. En: Pahissa A, editor. *La infección fúngica invasora*. Madrid: Grupo Editorial Entheos; 2010. p. 62–85.
5. Gasch O, Fernández N, Ayats J, Santín M. Cerebral aspergillosis in an HIV-infected patient: unsuccessful outcome despite combined antifungal therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;273:193–4.
6. Gasch O, Lora-Tamayo J, Santín M. Hematogenous spondylitis due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;275:303–5.
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al., Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408–15.
8. Kalokhe AS, Roupahel N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:1040–7.
9. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358–66.
10. Pachón J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano F, Parra-Ruiz J, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:254–63.
11. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1060–76.
12. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813–21.