

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **14**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2001**

Artículo:

Sesión anatomoclínica del INER,
presentada el 1° de agosto de 2001

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com

Caso anatomoclínico

Mujer de 51 años de edad con asma severa persistente y neumonía

Responsable de la edición del caso: Margarita Salazar Flores*

Comentario radiológico: Roberto Sotelo Robledo ‡

Comentario clínico: Lilia Elena León Murguía §

Comentario anatomopatológico: Margarita Salazar Flores *

Dr. Octavio Narváez Porras (Presidente de la Sesión): Se inicia la sesión del día de hoy. Le pedimos al Dr. Juan Silva Gallardo, nos presente el caso.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 51 años de edad, con estancia hospitalaria de 43 días, originaria y residente del Distrito Federal. Se desconocen antecedentes familiares porque fue adoptada desde los cuatro años de edad. Tabaquismo y alcoholismo negativos. Asmática desde los seis años de edad, controlada en la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con broncodilatadores, esteroides inhalados y sistémicos así como xantina oral desde 19 años antes de su último ingreso.

Desde 1995 (cinco años antes de su último ingreso), había sido hospitalizada en el INER en múltiples ocasiones por crisis asmáticas. Utilizaba oxígeno suplementario por las noches en su domicilio, se ignora desde cuando.

* Subdirectora de Educación Continua, INER.

‡ Médico adscrito al Departamento de Imagenología, INER.

§ Médica adscrita a la Clínica de Asma, INER.

Correspondencia:

Dra. Margarita Salazar Flores, Dirección de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080.
E-mail: margas99@yahoo.com

Trabajo recibido: 30-X-2001; Aceptado: 7-XII-2001

Padecimiento actual: lo inició un mes antes de su penúltimo ingreso con tos seca, intermitente, sin predominio de horario, acompañada de rinorrea hialina, tres días después la tos se tornó productiva con expectoración verdosa, en escasa cantidad, sibilancias audibles a distancia, disnea progresiva de medianos a pequeños esfuerzos, sin mejoría con el salbutamol inhalado. Acudió al servicio de urgencias del INER y se hospitalizó, durante 15 días fue tratada con broncodilatadores inhalados y esteroides intravenosos, en esa ocasión se descartó tromboembolia pulmonar (TEP) por gammagrafía, evolucionó satisfactoriamente y se egresó 13 días antes de su último ingreso.

Desde su egreso persistieron la disnea, tos y sibilancias, a pesar del tratamiento se exacerbó el cuadro, por lo que se hospitalizó nuevamente.

Durante los primeros 15 días de su última hospitalización evolucionó satisfactoriamente, después presentó nuevamente broncoespasmo, se reinició manejo con esteroides intravenosos y teofilina, evolucionando de forma tórpida, 10 días después se agregó cuadro diarreico, 4-6 evacuaciones líquidas diarias, acompañadas de dolor abdominal tipo cólico y náuseas seguidas de poliuria, polidipsia, polipnea hasta 30 respiraciones por minuto, mal estado general y deshidratación. Se aceptó en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) con los diagnósticos de cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar 12 días antes de su muerte, por fatiga respiratoria se intubó. En la radiografía de tórax se encontró foco neumónico basal derecho.

La evolución continuó tórpida, fue necesario el manejo con aminas vasoactivas por falta de respuesta a las soluciones parenterales, persistió con descontrol metabólico

(glucosa y sodio) a pesar del manejo con insulina en infusión continua intravenosa.

Siete días antes de su fallecimiento, se le colocó catéter de Swan Ganz para monitoreo hemodinámico y se recibió un reporte de hemocultivo con *Pseudomonas aeruginosa*; cuatro días antes de su muerte se reportan levaduras en material de aspiración bronquial y en urocultivo, se inició

manejo con fluconazol IV. Se consideró el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) por parámetros gasométricos (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 92.9) electrocardiográficos y radiológicos. El día 42 de hospitalización presentó epistaxis e inestabilidad hemodinámica a pesar de manejo con aminas. El día 43 de hospitalización presentó paro cardiorrespiratorio irreversible.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Biometrías hemáticas*	Hb g%	Hto %	Leuc mL	P mL	B	N %
16-noviembre-2000	17	50.3	21,700	—	13	84
19-noviembre-2000	17	40.5	15,500	6,000	—	97
23-noviembre-2000	12.7	31.3	—	13,000	—	—
26-noviembre-2000	10.5	30.8	3,400	10,000	7	95
27-noviembre-2000	10.2	29.8	2,100	7,000	—	70

* Abreviaturas: (Hb) hemoglobina, (Hto) hematócrito; (Luec) Leucocitos; (P) plaquetas; (B) Bandas; (N) Neutrófilos.

Químicas sanguíneas	Glucosa mg/dL	Urea mg/dL	Creatinina mg/dL
15-octubre-2000	135	32	0.77
15-noviembre-2000	467	24	1.13
16-noviembre-2000	184	—	1.15
17-noviembre-2000	475	34	1.43
19-noviembre-2000	575	63	1.45
23-noviembre-2000	43	66	1.46
26-noviembre-2000	565	93	3.16
27-noviembre-2000	282	95	3.02

Electrolitos séricos	Na mEq/L	K mEq/L	Ca %	Cl mEq/L
15-octubre-2000	144	4.47	—	—
15-noviembre-2000	146	2.6	—	—
16-noviembre-2000	152	3.6	9.8	—
19-noviembre-2000	158	3.86	—	136
26-noviembre-2000	168	4.26	—	—
27-noviembre-2000	165	3.60	—	128

Pruebas funcionales hepáticas*

	PT g%	Alb g%	Glob g%	CT mg/dL	TGP U/dL	TGO U/mL	DHL U/mL	FA U	Trig mg/dL	CPK U/mL
23-noviembre-2000	4.84	2.19	2.7	183	29	29	2,215	324	183	637

* Abreviaturas: (PT) proteínas totales; (Alb) albúmina; (Glob) globulina; (CT) colesterol; (TGP) transaminasa glutámico-pirúvica; (TGO) transaminasa glutámico-oxalacética; (DHL) deshidrogenasa láctica; (Trig) triglicéridos; (FA) fosfatasa; (CPK) creatin fosfokinasa.

<i>Pruebas de coagulación*</i>	TP %	TPT seg
16-noviembre-2000	12.4	26.1
26-noviembre-2000	14.4	26.7
27-noviembre-2000	14.3	26.5

Abreviaturas*: (TP) tiempo de protrombina; (TPT) tiempo parcial de tromboplastina

<i>Gasometrías arteriales*</i>	pH	PCO ₂ mmHg	PO ₂ mmHg	EB	HCO ₃ ⁻	SatO ₂ %
15-noviembre-2000	7.26	10.4	74.2	-18	4.7	93.2
16-noviembre-2000	7.12	31.1	106.5	-17	10.4	98.8
24-noviembre-2000	7.28	35.8	34.7	-9.8	17.1	84.7
24-noviembre-2000	7.16	34.3	67	-12.5	13.8	94.9

Cultivos

7-noviembre-2000	Espectoraación negativa (hongos)
16-noviembre-2000	Hemocultivo/ <i>Pseud Aerugin</i> BK/negativo
23-noviembre-2000	Asp Bron/ <i>Pseud Aerug</i> Urocultivo/Cand Tropic

<i>Espirometrías</i>	CVF	VEF ₁	CVF/VEF ₁ %
18-octubre-2000	1.57-74	0.87-83	66
24-octubre-2000	1.76-83	1.22-69	83
07-noviembre-2000	1.44-63	0.98-45	63

Dr. Octavio Narváez Porras: gracias Dr. Juan Silva Gallardo. A continuación, para el comentario radiológico tiene la palabra el Dr. Roberto Sotelo Robledo.

COMENTARIO RADIOLÓGICO

Dr. Roberto Sotelo Robledo

Se trata de una paciente femenina ya conocida en el Instituto, tiene un expediente radiológico muy extenso.

Existe una placa radiográfica de siete meses previos a su última hospitalización, la cual es prácticamente de aspecto normal, únicamente muestra un discreto borramiento del seno costofrénico izquierdo probablemente por un pequeño derrame pleural (Figura 1).

La placa de un mes previo a su hospitalización muestra solamente un patrón intersticial difuso, bilateral y de predominio bibasal.

En su hospitalización final se observa importante ocupación alveolar bilateral de predominio en el hemitórax dere-

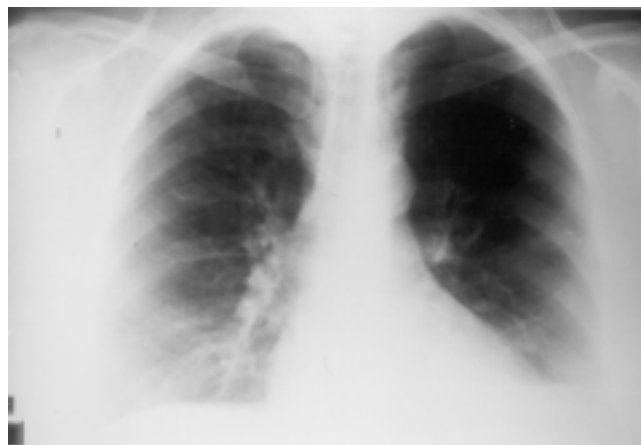


Figura 1. Borramiento del seno costofrénico izquierdo pequeño por un derrame pleural.

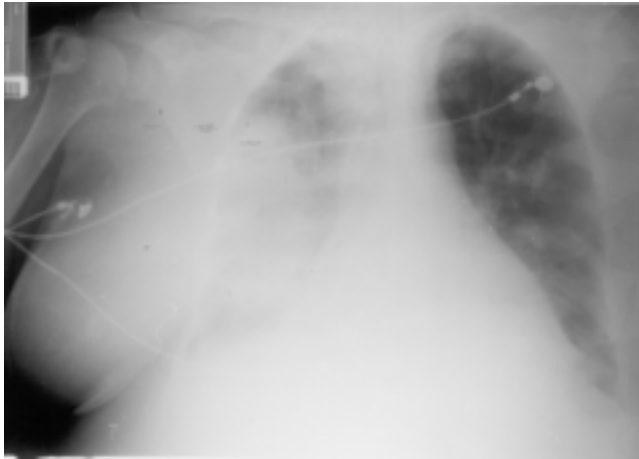


Figura 2. Imagen con la presencia de zona de consolidación del hemotórax derecho y ocupación alveolar bilateral.

cho con una gran zona de consolidación, con disminución del volumen pulmonar (Figura 2). El corazón aumentado de tamaño, que ya era visible desde las radiografías previas. Estas imágenes de consolidación y ocupación alveolar se muestran durante toda su estancia, las cuales aumentan de tamaño. Con los hallazgos ya mencionados y siendo una paciente que previamente no mostraba ninguna lesión pulmonar aparente, consideramos como diagnóstico *neumonía de focos múltiples*, la cual por su estancia hospitalaria debe pensarse en gérmenes nosocomiales como la *Klebsiella*.

Dr. Octavio Narváez Porras: gracias Dr. Roberto Sotelo Robledo. A continuación, para el comentario clínico tiene la palabra la Dra. Lilia Elena León Murguía.

COMENTARIO CLÍNICO

Dra. Lilia Elena León Murguía

Quiero mencionar algunos datos que no están consignados en la historia clínica y que me parecen relevantes.

Seis meses antes de su muerte fue hospitalizada con asma severa, persistente y obstrucción permanente al flujo aéreo, en ese momento ya la podríamos catalogar en el grupo de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, con una obesidad mórbida, y Cushing medicamentoso. Es muy probable que durante el tiempo en que estuvo controlada fuera del INER haya sido manejada, como muchos pacientes, con esteroides de depósito. En un ecocardiograma de esa hospitalización, se reportó una hipertensión pulmonar ligera. Presentó onicomiosis tanto en manos como en pies durante toda su evolución. Era roncadora habitual, por lo que se solicitó valoración por la Clínica de Sueño, quienes diagnosticaron hipoventilación alveolar e indicaron oxígeno suplementario durante la noche, pues la paciente se desaturaba.

En su último ingreso la paciente se presentó con insuficiencia respiratoria tipo I, hipoventilación alveolar, obesidad con

un índice de masa corporal de 40, clasificación de Mallanpati grado I, así como amígdalas grado II. Durante los primeros 15 días de hospitalización su evolución fue hacia la mejoría. Posteriormente inició con datos de insuficiencia respiratoria, hiperglicemia, a pesar de que la paciente no se conocía diabética, tenía factores de riesgo, además del uso de esteroides sistémicos de manera prolongada.

El día diez de hospitalización se quejó de odinofagia, se encontró *Candida* en la orofaringe. Por sintomatología urinaria se solicitó un examen general de orina y se inició tratamiento con nistatina oral. El día 15 de hospitalización se solicitó un gammagrama ventilatorio, perfusorio y de miembros pélvicos, fueron negativos para tromboembolia pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP).

La paciente contaba con factores de riesgo para inmunosupresión: el uso de esteroides sistémicos por largo tiempo y el inicio de diabetes mellitus, además, tenía asma de riesgo fatal o asma fatal.

Los factores de riesgo para asma fatal se dividen en: factores de riesgo múltiples, específicos y otros. Los factores de riesgo múltiples son: predisposición genética, ambiente físico, ambiente social, hábitos del paciente, cuidados médicos y autocuidado. Los factores específicos son: mujeres hispanas y afroamericanas, nivel socioeconómico bajo, hospitalizaciones previas y visitas a urgencias, antecedente de paro cardiorrespiratorio y asistencia mecánica ventilatoria, pobre percepción de obstrucción bronquial, atopia y comorbilidad. Otros factores son: falta de apego al tratamiento, tratamiento subóptimo, factores exacerbantes no identificados, tabaquismo y otras toxicomanías, subuso de esteroides inhalados, sobre uso de β_2 agonistas, asma inestable (lábil, premenstrual, corticorresistente, corticodependiente y EPOC)¹⁻⁷.

La paciente contaba con varios de estos factores de riesgo como por ejemplo ser hispana, de nivel socioeconómico bajo (como muchos de nuestros pacientes), así como las hospitalizaciones previas, asistencias a los servicios de urgencias, y el deterioro en la percepción de la obstrucción bronquial. De los pacientes que tienen patologías asociadas, la más frecuente es la rinitis alérgica y, dentro de ésta el Síndrome de Samter, es decir, al presentar dicho síndrome tienen grados más severos de asma. Es importante identificar a los pacientes con enfermedades concomitantes.

En nuestro medio, la falta de apego al tratamiento es frecuentemente por falta de recursos económicos, la falta de educación no sólo de los pacientes sino de médicos de primer nivel de atención, entre otros factores. Esta falta de conocimientos médicos acerca del asma se traduce en pacientes subdiagnosticados, tratamientos inadecuados, uso subóptimo de esteroide inhalado, sobre uso de β_2 agonistas y abuso de esteroides de depósito. El tabaquismo y otras toxicomanías que pudieran desencadenar mayor problema obstructivo o confundir con una patología obstructiva crónica permanente. En fin, un sinnúmero de patologías asociadas y concomitantes pueden determinar una evolución hacia el deterioro funcional y el in-

cremento de la severidad del asma con un uso prolongado de esteroide sistémico que condiciona y favorece una inmunosupresión y que es importante identificarlas y tratarlas simultáneamente.

Los factores de riesgo para neumonía intrahospitalaria que conocemos como: enfermedad aguda o crónica, coma, malnutrición, hospitalización prolongada, hipotensión, acidosis metabólica, tabaquismo, comorbilidad (alteraciones del sistema nervioso central, EPOC, diabetes mellitus, alcoholismo, azotemia e insuficiencia respiratoria)⁸; la paciente contaba con muchos de ellos, además tenía un hemocultivo con *Pseudomonas aeruginosa* y un aspirado bronquial con *Pseudomonas menctocina*.

Asimismo, presentaba un inmunocompromiso importante, era evidente desde sus hospitalizaciones previas, el cursar con onicomiosis, obesidad y síndrome de Cushing, que hablaba del uso crónico de esteroides. Desarrolló una neumonía intrahospitalaria y probablemente por su inmunosupresión se hubiese infectado con gérmenes oportunistas de origen micótico como *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, así como por *Pseudomonas*. De esta manera, los datos clínicos hacen deducir infección manifestada en forma de una bacteremia y desencadenar endocarditis, así también las infecciones oportunistas como *Candida*, encontrada en vías urinarias, donde este germen puede desencadenar infecciones ascendentes. También pudiera haber cursado con una aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA), aunque es difícil detectar el hongo, con algunos parámetros clínicos es suficiente para sospecharlo y diagnosticarlo, además de saber que los pacientes asmáticos son los más susceptibles al contar con un proceso inflamatorio crónico, por los tapones de moco tan importantes, y el que sea el medio adecuado para que el *Aspergillus fumigatus* favorezca su reproducción, colonizar y dar posteriormente datos clínicos de infección bronquial.

Considero que las causas de muerte de la paciente de manera indirecta fueron: *obstrucción permanente al flujo aéreo que condicionó una insuficiencia respiratoria agudizada, una cardiopatía mixta, un síndrome de Pickwick; tenía una cetoacidosis diabética e inmunosupresión que condicionó una neumonía mixta que bien pudiera haber sido bacteriana o micótica, urosepsis por Candida, endocarditis mixta dado la evolución radiológica y cardiovascular^{9,10}, concluyendo todo en una TEP probablemente séptica, shock séptico, coagulación intravascular diseminada y finalmente en un síndrome de falla orgánica múltiple.*

Dr. Octavio Narváez Porras: gracias Dra. Lilia Elena León Murguía. A continuación, para el comentario anatomopatológico tiene la palabra la Dra. Margarita Salazar Flores.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Dra. Margarita Salazar Flores

Se practicó la autopsia al cadáver de una mujer obesa que mostraba anasarca. Al abrir las cavidades (craneana,

pericárdica, pleurales y abdominal) no se encontraron alteraciones. Los pulmones estaban aumentados de peso y de consistencia (Figura 3), se observan múltiples lesiones nodulares, necróticas, de predominio en pulmón derecho, el pulmón izquierdo mostraba amplias zonas de color violáceo de forma triangular con vértice hacia el hilio pulmonar y base pleural que corresponden a infartos, se observan además amplias zonas de consolidación y congestión. La Figura 4 muestra el pulmón derecho con las lesiones necróticas descritas, consolidación extensa y zonas de necrosis.

En un acercamiento del lóbulo inferior derecho (Figura 5) se ven con mayor detalle las zonas de necrosis extensas que en ocasiones forman cavidades, esto no corresponde a tuberculosis, son cavidades de paredes muy delgadas, se observa consolidación extensa, infartos múltiples de predominio en el lado izquierdo que están en relación con tromboembolias de vasos de mediano y pequeño calibre.

En la Figura 6 se observa un vaso de mediano calibre casi totalmente obstruido por un trombo parcialmente organizado.

Microscópicamente el parénquima pulmonar muestra los alvéolos ocupados por fibrina, leucocitos polimorfonucleares y detritus celulares (figura 7), se observa destrucción de las paredes alveolares que corresponden a lesiones abscedadas. Otras áreas muestran necrosis extensa y la presencia de hifas septadas que se dicotomizan en ángulo de 45 grados, se identifican como hifas de *Aspergillus* (Figura 8); en la Figura 9 con tinción de Grocott, éstas se observan con mayor detalle.

El corazón pesó 550g contra un esperado de 350 máximo, hay hipertrofia de la pared del ventrículo izquierdo igual que el ventrículo derecho, tenía una hipertrofia biventricular (Figura 10).

El hígado pesó 2,200g tenía un aspecto congestivo y color amarillo, microscópicamente observamos esteatosis



Figura 3. Pulmones al corte, se observan múltiples nódulos necróticos bilaterales de predominio en el lado derecho, el pulmón izquierdo muestra extensas zonas de infarto de forma triangular.

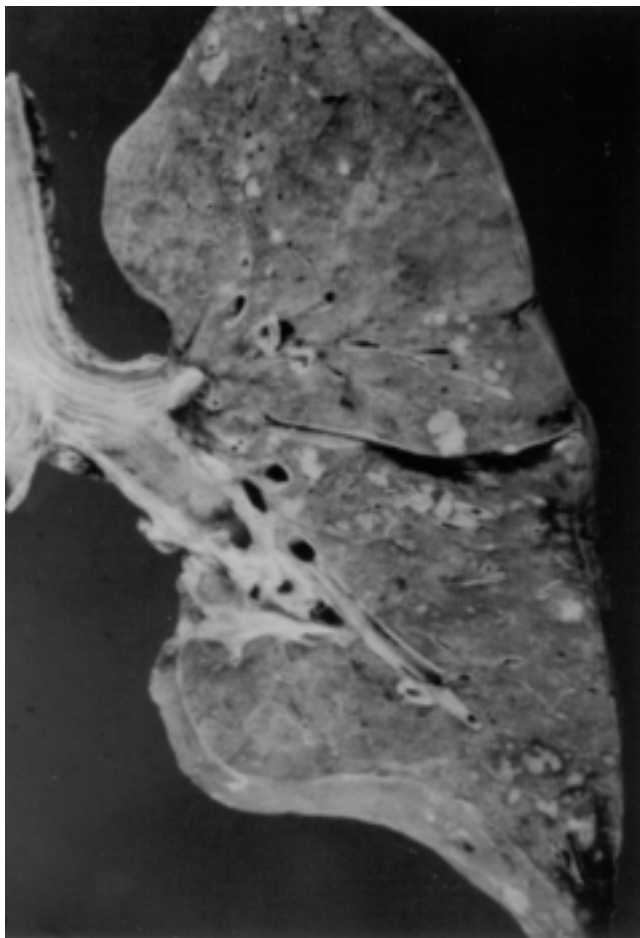


Figura 4. Pulmón derecho, se observan las lesiones necróticas y amplias zonas de consolidación.

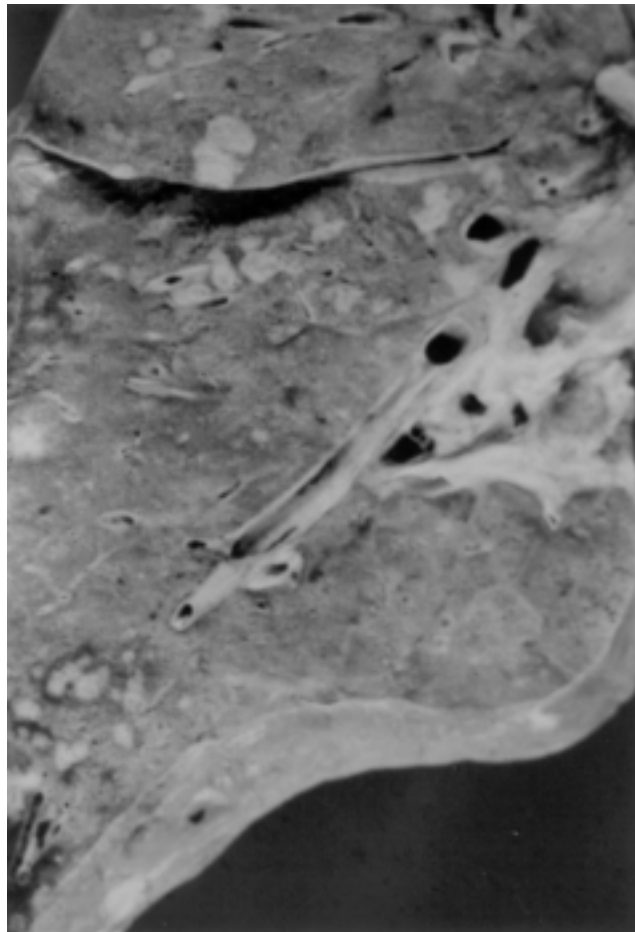


Figura 5. Acercamiento del lóbulo inferior derecho para apreciar con mayor detalle las áreas necróticas.

tanto de gota fina como de gota gruesa, la primera se relaciona con la hipoxia y la segunda con la obesidad (Figuras 11 y 12). El bazo es de tamaño normal con zonas de infartos.

No se encontró aspergilosis en ninguno de los órganos estudiados. Había datos de hipoxia en SNC, hígado, riñones y páncreas. Laringitis ulcerada y diverticulosis en intestino grueso, esto explica el cuadro diarreico de la paciente.

El diagnóstico de asma es clínico, sabemos que tiene un sustrato anatómico, pero no pudimos demostrarlo por la infección tan severa.

Los diagnósticos finales fueron:

- Neumonía abscedada con aspergilosis invasiva
- Tromboembolia de vasos de mediano y pequeño calibre e infartos pulmonares múltiples
- Datos anatómicos de insuficiencia cardíaca congestiva venosa

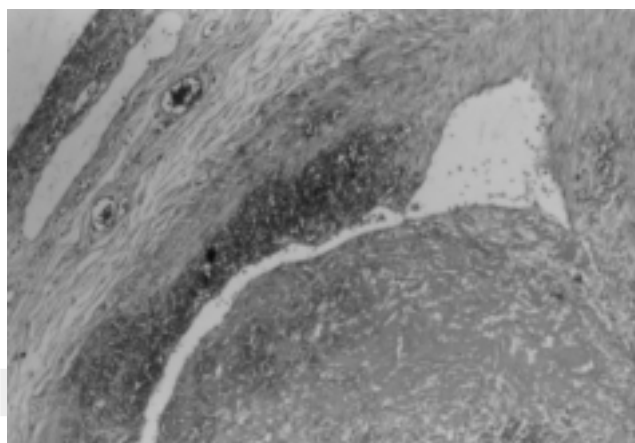


Figura 6. Arteria de mediano calibre parcialmente obstruida por un trombo.

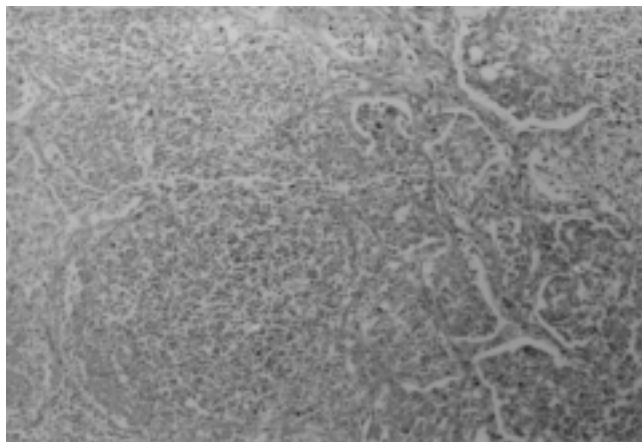


Figura 7. Parénquima pulmonar con alvéolos ocupados por leucocitos polimorfonucleares, fibrina y detritus celulares, se observan zonas en donde no se identifican las paredes alveolares.

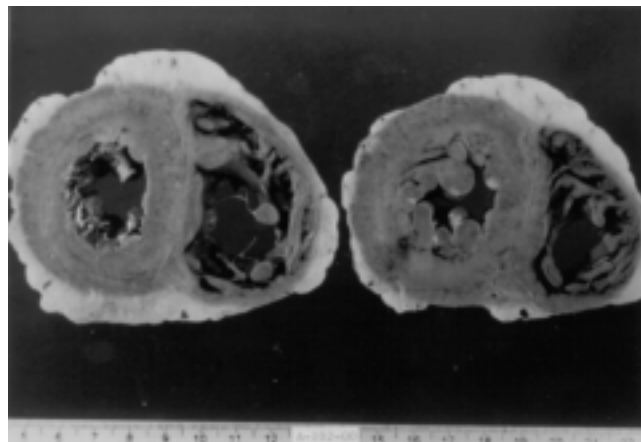


Figura 10. Fotografía al corte del corazón, se observa engrosamiento de la pared de ambos ventrículos.

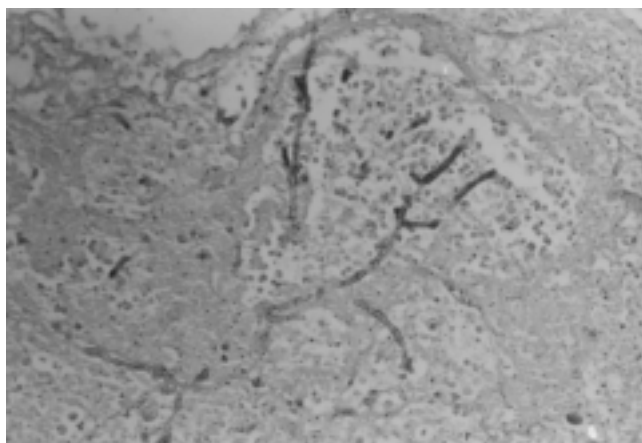


Figura 8. Tinción hematoxilina/eosina. Parénquima pulmonar con necrosis extensa e hifas de *Aspergillus*.



Figura 11. Hígado al corte, es de aspecto congestivo y de color amarillo.

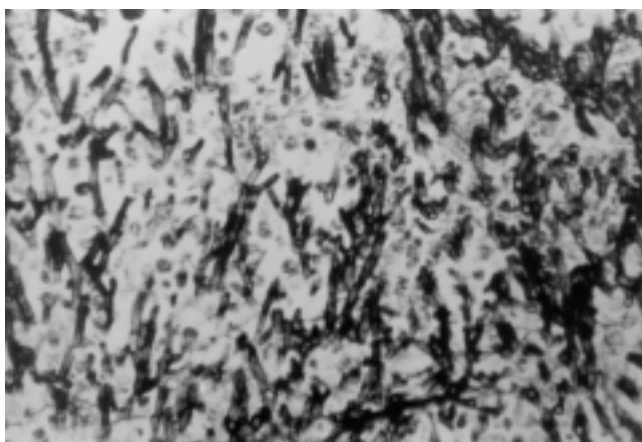


Figura 9. Tinción de Grocott, se observan las hifas septadas con mayor detalle.

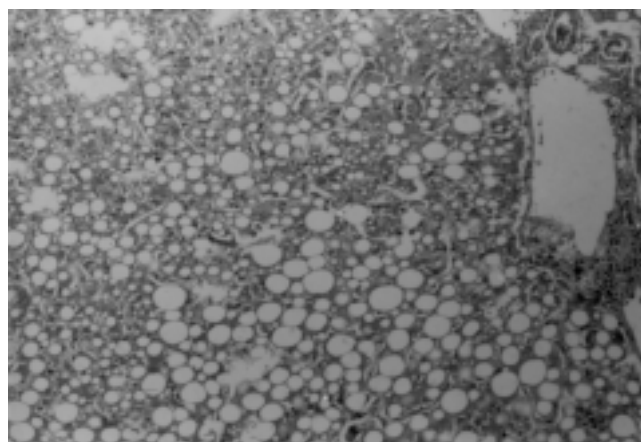


Figura 12. Microfotografía del hígado, existen numerosas vacuolas grandes y pequeñas en los hepatocitos.

Anasarca
 Hepatomegalia
 Cardiomegalia con hipertrofia ventricular
 — Datos de hipoxia en
 SNC
 Hígado
 Riñones
 Páncreas
 Laringitis y cistitis aguda (HC de sonda nasogástrica)
 HC de asma bronquial
 HC de diabetes mellitus
 Ausencia quirúrgica de útero
 Diverticulosis colónica
 Ateroesclerosis generalizada
 Quiste de bazo
 Infarto de bazo
 Obesidad
 Esteatosis hepática

Cuando la diabetes tiene mucho tiempo de evolución se pueden identificar morfológicamente algunas complicaciones, pero en los diagnósticos finales de este caso sólo se anota HC de diabetes mellitus, porque tampoco sabemos si era una diabetes o hiperglicemia secundaria al uso de esteroides.

Según el estado inmune de los pacientes se determina el tipo de aspergilosis que puede desarrollar. Cuando el paciente está en un estado de hipersensibilidad ocurre la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). En un estado inmune normal si hay cavidades, se formará el aspergiloma y, en los estados de inmunosupresión puede haber la forma semiinvasiva que produce cavidades por crecimiento local e inflamación y la aspergilosis invasiva (AI), como en este caso, que invade los vasos y causa necrosis. Esta última puede ser consecuencia de las dos anteriores¹¹⁻¹⁴.

Ante este caso de AI en una paciente asmática deberá descartarse ABPA; como ya comenté anteriormente, tanto en asma como en ABPA los diagnósticos son clínicos y si bien ambos tienen un sustrato anatómico (en casos como éste con una infección pulmonar tan severa) es muy difícil documentarlos morfológicamente. En cuanto al diagnóstico clínico de ABPA¹⁵ hay criterios mayores y menores. Los primeros son:

— Asma
 — Infiltrados pulmonares cambiantes
 — Eosinofilia en sangre periférica
 — Pruebas cutáneas inmediatas y precipitinas + para *A. fumigatus*
 — IgE total elevada
 — IgE específica para *A. Fumigatus* elevada
 — Bronquiectasias centrales

En muchas biometrías hemáticas revisadas no había ninguna con eosinofilia.

Y en cuanto a los criterios menores son:

— Cultivo + para *A. fumigatus*
 — Expectorcación de tapones mucosos
 — Reacción cutánea tardía para *A. fumigatus*

Por lo tanto, razonablemente podemos descartar que la paciente haya tenido ABPA.

Aquí no hubo ninguno de los factores de riesgo más frecuentes como: trasplante de órganos, enfermedad crónica granulomatosa y leucemia aguda, que ocurren especialmente en pacientes neutropénicos¹².

Ella recibió durante prácticamente toda su hospitalización esteroides. García García y colaboradores¹⁶ estudiaron siete pacientes que no tenían ninguna de las condiciones anteriores, recibieron esteroides y desarrollaron AI. Por otra parte, durante la hospitalización de esta paciente hubo remodelación en algunos servicios clínicos del Instituto y esto se considera un factor de riesgo para AI¹⁷.

REFERENCIAS

1. Abisheganaden JA, Boushey HA. *Difficult asthma: the dimensions of the problem*. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, editors. *Difficult asthma*. London: Martin Dunitz, 1999:1-11.
2. Schwartzstein RM. *Asthma sensations and fatal asthma: physiological and behavioral perspectives*. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society. Symposium; 2000:5-10; Toronto, Ontario, Canada.
3. O'Connor GT. *Epidemiology of and risk factors for severe asthma*. Program and abstracts of the International Conference of the American Thoracic Society. Symposium; 2000:5-10; Toronto, Ontario, Canada.
4. McFadden ER. *Clinical management of severe asthma*. Program and abstracts of the International Conference of the American Thoracic Society. Symposium; 2000:5-10; Toronto, Ontario, Canada.
5. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. *Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1804-1809.
6. Barnes PJ, Woolcock AJ. *Difficult asthma*. Eur Respir J 1998;12:1209-1218.
7. Strunk RC, Nicklas RA, Milgrom H, Davis ML, Inklé DN. *Risk factors for fatal asthma*. In: Sheffer AL, editor. *Fatal asthma*. USA: Marcel Dekker, 1998:31-44.
8. Pennington JE. *Special problems section a nosocomial infections subsection 282 nosocomial respiratory infections*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. USA: Churchill Livingstone, 1995:2599-2615.
9. Reed JC. *Radiología torácica. Patrones radiológicos y diagnóstico diferencial* 3^a ed. España: Doyma, 1993:283-297.
10. Stern, White. *Radiología del tórax*. México: McGraw-Hill, Interamericana, 2000:215-352.

11. Fraser RS. *Pulmonary aspergillosis: Pathologic and pathogenic features*. Pathol Annu 1992;231-277.
12. Denning DW. *Invasive aspergillosis*. CID 1998;26:781-805.
13. Aquino SL, Kee ST, Warnock ML, Gamsu G. *Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation*. AJR 1994;163:811-815.
14. Elstad MR. *Aspergillosis and lung defenses*. Semin Respir Infect 1991;6:27-36.
15. Otero GI, Montero MC, Blanco AM, Valiño LP, Vereá HH. *Aspergilosis broncopulmonar alérgica pseudotumoral*. Arch Bronconumol 2000;36:351-353.
16. Garcia GS, Álvarez AC. *Steroid treatment: Risk factor for invasive pulmonary aspergillosis*. Arch Bronconeumol 1998;34:158-161.
17. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. *Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters*. Am J Hematol 2001;66:257-262.