

## Aspergilosis pulmonar asociada a coronavirus (CAPA). Análisis de dos años de pandemia

**Carolina Sanmartino González\***, **Silvia Cortés Díaz\*\***, **Candela Serra Sánchez\***, **Reyes Beltrán Bernáldez\*\*\***, **Miguel Berenguer Rodríguez\***, **Ricardo Jerez Sánchez\***

\* MIR. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

\*\* LES. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

\*\*\* LES. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital universitario de la Princesa. Madrid (España).

**Correspondencia:** Carolina Sanmartino González. [53678233M@saludcastillayleon.es](mailto:53678233M@saludcastillayleon.es)

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El SARS-CoV-2 se ha asociado con aspergilosis pulmonar con una incidencia en torno al 33%. El objetivo de este estudio es analizar factores de riesgo, mortalidad e impacto de tratamiento con monoterapia o terapia combinada asociados a CAPA.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de CAPA del 1 de enero de 2020 a 31 de diciembre 2022. Se recogieron datos de los Servicios de: Medicina Intensiva (UCI), Análisis Clínicos y Microbiología del CAZA.

**Resultados:** Se trata de una muestra de 22 pacientes la mayoría hombres con edad media de 58.6 años. Factores de riesgo: EPOC, Diabetes Mellitus, ERC, tratamiento con corticoides previo e inmunodepresión de otra causa. El diagnóstico de infección se realizó mediante lavado broncoalveolar (BAL) en el 95% de los casos con un diagnóstico cada vez más precoz. El tratamiento inicial fue Voriconazol en el 86%, precisando cambios en el tratamiento en el 60% de los casos. La mortalidad global supone un 54.5%.

**Conclusiones:** En los últimos tres años hemos visto un aumento de casos de Aspergilosis pulmonar asociada a SARS-CoV-2. Gracias a la búsqueda activa de CAPA su diagnóstico ha sido más precoz respecto a las primeras olas de pandemia. Debido a la gravedad de la entidad no se han modificado las cifras de mortalidad. La mayoría de los pacientes han recibido monoterapia con Voriconazol, precisando ajuste de dosis en más de la mitad de los casos y uso de terapia combinada en los pacientes más graves.

### PALABRAS CLAVE

Aspergilosis pulmonar. SARS-CoV-2. Aspergilosis pulmonar asociada a SARS-CoV-2. Tratamiento antifúngico.

### ORIGINAL

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

La aspergilosis invasiva asociada con infecciones víricas generalmente ocurre en pacientes con insuficiencia respiratoria ingresados en UCI [1]. Se cree que la aspergilosis invasiva se produce como consecuencia de la lesión epitelial e inflamación de las vías respiratorias, facilitando así la colonización por *Aspergillus*. El SARS-CoV-2 (COVID-19) también se ha asociado con la aspergilosis pulmonar en múltiples series de casos [2,3,4]. La incidencia informada varía ampliamente entre los estudios, siendo en torno al 33% [5]. La mortalidad de los pacientes con criterios de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) es del 44% frente al 19% no CAPA en el estudio publicado por Bartoletti et al [6]

Entre los factores de riesgo más importantes para su adquisición, destacan la edad >65 años, la enfermedad pulmonar estructural crónica, la inmunodepresión, tratamiento con glucocorticoides y el soporte ventilatorio invasivo parecen ser los factores de riesgo más importantes para su adquisición [7,8]. Muchas veces las características clínicas y radiológicas en pacientes con COVID-19, se superponen, por lo que es

importante la sospecha diagnóstica de esta entidad. La mayoría de las infecciones invasivas son causadas por miembros de *Aspergillus fumigatus*.

El diagnóstico se establece con la clínica, afectación radiológica y muestra respiratoria. Se realiza toma de muestra con fibrobroncoscopia y detección de galactomanano en BAL (lavado broncoalveolar). La probabilidad de infección aumenta si se detecta Galactomanano (GM) en suero, pero el rendimiento diagnóstico del galactomanano sérico es bajo y se han diagnosticado casos de CAPA con galactomanano sérico negativo [8,9].

En cuanto al régimen de tratamiento hay tres clases de antifúngicos disponibles: azoles, polienos y equinocandinas. La elección de la terapia depende de las características del paciente, de la clínica, función renal y hepática, de las resistencias del patógeno y de las terapias previas. El antifúngico de primera elección serían los azoles, voriconazol. En caso de resistencia a los azoles se iniciaría tratamiento con anfotericina B liposomal (nefrototoxicidad). Se deben monitorizar los niveles terapéuticos de voriconazol, ya que su metabolismo puede interferir con otros tratamientos haciendo que no se alcancen los niveles terapéuticos necesarios. En este caso isavuconazol podría considerarse una opción de primera línea. Se considera el uso de terapia combinada con voriconazol y una equinocandina en caso de enfermedad grave (insuficiencia respiratoria, lesión pulmonar extensa o cavitada o infección diseminada), en pacientes con neoplasias hematológicas y/o en aquellos con neutropenia profunda y persistente. La mayoría de las guías no recomiendan el uso rutinario de la terapia combinada debido a la falta de ensayos clínicos aleatorios que respalden su uso [8, 9, 10, 11].

El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo, mortalidad e impacto de tratamiento con monoterapia o terapia combinada asociados a Aspergilosis pulmonar y coinfección por SARS -CoV-2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de CAPA. Periodo del estudio: 1 de enero de 2020 a 31 de diciembre 2022. Los datos se obtuvieron de las bases de datos de los Servicios de: Medicina Intensiva (UCI), Análisis Clínicos y Microbiología del CAZA. Se analizaron: datos demográficos, escalas de gravedad, factores de riesgo, días hasta el diagnóstico de la infección, tratamiento inmunosupresor asociado, uso de monoterapia o terapia combinada y los ajustes

realizados en función de su perfil farmacodinámico (pD).

## RESULTADOS

El número de pacientes recogidos fue de 22. Distribución por sexo: 60% hombres y 40% mujeres. Edad media 58.6 años (IC 95% :58.46-70.38). Días de ingreso en UCI media 27.68 (IC 95%: 11.63-49.53). Días de ventilación mecánica media 17.5 (mediana 17, IQR 9-22) (tabla 1).

Scores de gravedad: APACHE 23,7 (mediana 25, IQR 15-32); SAPS II 49.2 (mediana 44, IQR 39-53). Factores de riesgo: EPOC 17%, Diabetes Mellitus 25%, IRC 25%, tratamiento con corticoides previo 60%, inmunodepresión de otra causa 18.2% (tabla 2).

El diagnóstico de la infección se realizó mediante toma de muestra con fibrobroncoscopia y detección de galactomanano en BAL (lavado broncoalveolar) en 95% y mediante BAS en el 5% restante. En análisis por subgrupos: en la primera ola de la pandemia versus sucesivas, los días de ingreso en UCI transcurridos hasta el diagnóstico fueron 19.67 días de media en la primera ola y 7.9 días en el resto ( $p>0,05$ ).

El tratamiento inicial se hizo con voriconazol en el 86% de los casos de ellos. En el 100% de los pacientes se hizo seguimiento farmacodinámico de los niveles sanguíneos de Voriconazol y ajuste de su dosificación en base a criterio pD, encontrando de forma global 43.2% de los casos en rango terapéutico. En el 60% se hizo cambios de tratamiento por toxicidad o no alcanzar objetivo farmacodinámico. El 30% de los pacientes recibieron tratamiento con Isavuconazol (33% en terapia de inicio y el resto 67% como alternativa terapéutica por mala evolución/imposibilidad de conseguir parámetro pD óptimo). El 18% de los pacientes ha recibido doble terapia.

Mortalidad global 54.5%. Siendo la mortalidad global previa al 2020 del 30.7%. En el análisis de mortalidad en función de los factores de riesgo los grupos asociados a mayor mortalidad fueron: insuficiencia renal crónica (75%) y corticoterapia previa (70%). En el análisis de mortalidad en función de los factores de riesgo no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ). Mortalidad y su distribución según mono o terapia combinada 42.1 y 75% respectivamente.

## CONCLUSIONES

En los últimos tres años hemos visto un aumento de casos de Aspergilosis pulmonar, coincidiendo con el

periodo de pandemia por SARS-CoV-2. El principal factor de riesgo en nuestra serie de casos ha sido el tratamiento previo con corticoides y la enfermedad renal crónica. Gracias a la búsqueda activa de CAPA, ha permitido su identificación de manera precoz, disminuyendo los días transcurridos en UCI hasta el diagnóstico desde la primera ola de pandemia a las sucesivas. EL diagnóstico se basa en la detección de Galactomanano en BAL, tomada la muestra respiratoria mediante fibrobroncoscopia. Esto ha permitido el inicio de tratamiento más temprano, lo que ha tenido repercusión en la evolución clínica. Sin embargo, no ha habido diferencias en cuanto a mortalidad, debido a la gravedad de la entidad. CAPA presenta una gravedad y mortalidad mucho más elevada que los datos de Aspergilosis previa a la pandemia (no CAPA). En cuanto al tratamiento recibido, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio han recibido monoterapia con voriconazol, siendo necesarios ajustes de dosificación por no llegar a rango terapéutico en más de la mitad de los casos. Es por eso que en más de la mitad de los pacientes se ha usado isavuconazol, incluso en un porcentaje pequeño como terapia de inicio. Ha habido una elevada mortalidad asociada a la terapia combinada, lo que puede explicarse por la asociación de esta terapia con los pacientes más graves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6:782.
2. Thompson Iii GR, Cornely OA, Pappas PG, et al. Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7:ofaa242.
3. Zhang SX, Balada-Llasat JM, Pancholi P, et al. COVID-Associated Pulmonary Aspergillosis in the United States: Is It Rare or Have We Missed the Diagnosis? *J Clin Microbiol* 2021; 59:e0113521
4. Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, et al. Multinational Observational Cohort Study of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis. *Emerg Infect Dis* 2021; 27:2892.
5. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med* 2021; 47:819.
6. M. Bartoletti, R. Pascale, M. Cricca, M. Rinaldi, A. Maccaro, L. Bussini, PREDICO study group, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*, 73 (2021), pp. e3606-e3614. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
7. Fekkar A, Neofytos D, Nguyen MH, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): how big a problem is it? *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:1376.
8. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:e149.
9. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 35: 415-34
10. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162:81.
11. Douglas, A. P., Smibert, O. C., Bajel, A., Halliday, C. L., Lavee, O., McMullan, B., Yong, M. K., van Hal, S. J., Chen, S. C.-A., & the Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. (2021). Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Internal Medicine Journal*, 51(S7), 143-176. <https://doi.org/10.1111/imj.15591>

## TABLAS Y FIGURAS

<b>N 22</b>	<b>60% Hombres 40% Mujeres</b>
Edad media	58.6 años (IC 95%:58,46-70,38)
Días de ingreso en UCI	27,68 (IC 95%: 11,63-49,53)
APACHE	23,7 (mediana 25,IQR 15-32)
SAPS II	49.2 (mediana 44,IQR 39-53)

**Tabla 1:** Datos demográficos y escalas de gravedad.

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	
DM tipo II	25%
ERC	25%
EPOC	17%
Tratamiento Corticoideo previo	60%
Tratamiento inmunosupresor	18,2%

**Tabla 2:** Factores de riesgo.