



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Editorial

## Influenza, SARS-CoV-2 y aspergilosis pulmonar invasiva

## Influenza, SARS-CoV-2 and Invasive Pulmonary Aspergillosis



En la práctica clínica habitual, no es difícil plantear la sospecha diagnóstica de aspergilosis pulmonar invasiva (API) en pacientes con inmunosupresión grave o en aquellos que presentan enfermedades estructurales pulmonares en tratamiento prolongado con corticoides<sup>1</sup>. En estos casos, los factores de riesgo están bien definidos, y los criterios diagnósticos descritos por la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSGERC) nos facilitan un diagnóstico y tratamiento precoces<sup>2</sup>. Sin embargo, es más difícil sospechar API en pacientes que no presentan los factores de riesgo clásicos ni la radiología típica de esta enfermedad. En los últimos años se han publicado varias series de pacientes con enfermedad grave por virus influenza, sin otros factores de riesgo, que desarrollan de forma rápida API. En general se trata de pacientes con distrés respiratorio agudo asociado (SDRA), ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) y con una alta mortalidad. La incidencia es variable ya que depende de diferencias geográficas, tasas de vacunación y pruebas diagnósticas realizadas, pero se sitúa alrededor del 11–28%<sup>3–5</sup>. El sexo masculino, el uso de corticoides y el daño epitelial pulmonar grave causado por el virus, son los principales factores de riesgo para el desarrollo de API en estos pacientes<sup>3</sup>. En relación con el tipo de virus, inicialmente se describió asociada al virus influenza A/H1N1, pero posteriormente se ha descrito en otros virus influenza A y B<sup>3,4,6–8</sup>.

En relación con las epidemias previas por SARS y MERS hay pocas referencias en la literatura, habiéndose publicado algún caso aislado en relación con el uso de esteroides y la sobreinfección por *Aspergillus* en estas enfermedades víricas<sup>9</sup>. Sin embargo, de forma más reciente, se han descrito casos de API en pacientes con neumonía grave por el virus SARS-CoV-2 ingresados en las UCI. La incidencia que se describe en series publicadas en Holanda, Alemania y Francia es del 19, 26 y 33%, respectivamente<sup>10–12</sup>. En estos estudios se recomienda realizar *screening* para la API en pacientes con enfermedad grave COVID-19. Las características son similares a las descritas en el virus influenza, incluyendo los síntomas precoces tras el ingreso en la UCI, el daño pulmonar grave, la ausencia de factores de riesgo habituales, el uso de corticoides en relación con el SDRA, la utilización de antibióticos de amplio espectro y una alta mortalidad<sup>12</sup>. Se describe, sin embargo, una menor gravedad en algunos casos asociados al virus SARS-CoV-2 en probable relación con el diferente mecanismo por el que infectan ambos virus las células humanas. Se plantea, por tanto, que la COVID-19 pueda no ser por sí sola factor de riesgo de la API, sino que dicho riesgo

estuviera aumentado por el uso de esteroides o factores determinados del huésped<sup>9</sup>. Se describe también con menos frecuencia en el caso del virus SARS-CoV-2, la presencia de traqueobronquitis por *Aspergillus* probablemente por la menor realización de broncoscopias por razones de bioseguridad. La positividad del galactomanano sérico también se ha observado con mucha menos frecuencia en los pacientes con API en los casos de infección por el virus SARS-CoV-2 en relación con el virus influenza<sup>8</sup>.

Nos enfrentamos en el caso de estas infecciones víricas a un mayor reto diagnóstico, ya que ni los factores de riesgo son los clásicos, ni las características radiológicas son las habituales. Además, los criterios diagnósticos utilizados de forma habitual (EORTC/MSGERC)<sup>2</sup> no serían útiles a la hora de valorar la API en estos pacientes. De forma general, ante un empeoramiento clínico y radiológico, es frecuente que se sospeche una progresión del SDRA o una sobreinfección bacteriana, realizando cambios en el tratamiento antibiótico sin valorar en muchas ocasiones otros diagnósticos<sup>8</sup>. Además, incluso aún observando aislamientos de *Aspergillus* en los cultivos microbiológicos de muestras respiratorias, estos puedan ser considerados contaminantes a pesar de su potencial de causar enfermedad invasiva. Se plantea, por tanto, la necesidad de definir esta entidad y los criterios diagnósticos<sup>2,8</sup>, ya que anticiparse en el diagnóstico y tratamiento puede condicionar el desenlace del paciente<sup>7</sup>.

El número de series publicadas es muy superior en el caso del virus influenza, y esto ha llevado a establecer criterios diferentes a los clásicos a la hora de valorar la API y no considerar solamente colonización en estos pacientes. Verweij et al.<sup>8</sup> han publicado de forma reciente unos criterios diagnósticos de API en pacientes con infección grave por el virus influenza. Estos criterios se plantean que también podrían ser útiles en pacientes con infección grave por el virus SARS-CoV-2, mientras no se disponga de nueva evidencia, aunque no han sido validados. Existe no obstante cierta controversia ya que recientemente se ha publicado una serie de casos de biopsias pulmonares *post mortem* en pacientes con neumonía grave en relación con el virus SARS-CoV-2 que cumplirían estos criterios no demostrándose aspergilosis invasiva en el estudio histológico<sup>13</sup>. Sin embargo, otros estudios presentan resultados contradictorios.

Según Verweij et al.<sup>8</sup> en los pacientes con infección por virus influenza se debería considerar el diagnóstico de probable API en pacientes que presentan infiltrados pulmonares y al menos uno de los siguientes criterios:

1. Galactomanano sérico > 0,5
2. Galactomanano en lavado broncoalveolar (LBA)  $\geq 1$
3. Cultivo positivo para *Aspergillus* en LBA

En el caso de traqueobronquitis por *Aspergillus* basaríamos el diagnóstico de probable API en la presencia de pseudomembranas o úlceras bronquiales, y al menos uno de los siguientes criterios:

1. Galactomanano sérico > 0,5
2. Galactomanano en LBA  $\geq 1$
3. Cultivo positivo para *Aspergillus* en LBA o en esputo

El diagnóstico de seguridad de API seguiría los criterios clásicos de la EORTC/MSGERC<sup>2</sup>.

En resumen, el mayor problema está en la sospecha diagnóstica de la API en pacientes que no presentan los factores de riesgo clásicos y en los que la radiología no muestra las características típicas de la enfermedad. Aunque esta complicación es más frecuente en pacientes ingresados en las UCI, en la actual pandemia COVID, los neumólogos hemos atendido en nuestras unidades de críticos a pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y, por tanto, debemos de estar familiarizados con estas complicaciones, ya que un tratamiento precoz influirá en la supervivencia. La broncoscopia es una herramienta en nuestras manos que tiene una gran utilidad en aquellos pacientes que sufren empeoramiento clínico y/o radiológico en el contexto de la evolución de estas neumonías víricas. Se trataría de valorar lesiones endobronquiales que puedan sugerir traqueobronquitis por *Aspergillus* y, además, tomar muestras de LBA para realizar test antigénicos y análisis microbiológicos<sup>8</sup>. La determinación de PCR de *Aspergillus* en muestras respiratorias y la determinación de  $\beta$ -glucano sérico también podrían ayudar en el diagnóstico, si bien estas pruebas no están disponibles en todos los hospitales. La detección de antígenos liberados durante el crecimiento activo de *Aspergillus* mediante el test *Aspergillus lateral flow device* (Asp LFD) está disponible de forma reciente como una buena alternativa para el diagnóstico de la API, con un resultado rápido (30-45 min), presentando un buen rendimiento en pacientes hematológicos<sup>8,14,15</sup>. Su utilidad en pacientes no neutropénicos, tal como ocurriría en estos pacientes con neumonías víricas graves ingresados en las UCI debe de ser validada. En cualquier caso, nuestro esfuerzo debe de ir encaminado a realizar un diagnóstico correcto teniendo en cuenta esta sospecha diagnóstica y debiendo de valorar también que el sobrediagnóstico no sería deseable, ya que puede suponer una sobreutilización de antifúngicos con riesgo de toxicidad, aumento de resistencias y coste elevado.

## Bibliografía

1. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70:270–7.
2. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2019;ciz1008, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
3. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6:782–92.
4. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, de Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: A retrospective study. *Intensive Care Med*. 2012;38:1761–8.
5. Waldeck F, Boroli F, Suh N, Wende-García PD, Flury D, Notter J, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients—a retrospective bicentric cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020:1–9.
6. García-Clemente M, Martín-Iglesias L, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Madrid-Carbajal C, López-González FJ. Aspergillosis invasora como complicación de infección por virus influenza H3N2. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:406–8.
7. Van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PP, Hodiamont CJ, Rijnders JA, Van Paassen J, et al. Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:524–7.
8. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: An expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020;46:1524–35.
9. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med*. 2003;349:507–8.
10. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:e48–9.
11. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63:528–34.
12. Van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:132–5.
13. Flikweert AW, Grootenboers MJH, Yick DCY, Du Mée AWF, van der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *J Crit Care*. 2020;59:149–55.
14. Hoenigl M. Invasive Fungal Disease complicating COVID-19: When it rains it pours. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1342, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1342>.
15. Mercier T, Dunbar A, de Kort E, Schauwvlieghe A, Reynders M, Guldentops E, et al. Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: A comparative multicenter study. *Med Mycol*. 2020;58:444–52.

Marta García Clemente\*, Claudia Madrid Carbajal y Marta Iscar Urrutia  
 Área de Gestión del Pulmón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marta.garcia@sespa.princast.es](mailto:marta.garcia@sespa.princast.es)  
 (M. García Clemente).