

## Artículo de revisión

# Aspergilosis y COVID-19: una asociación clínica esperada

María Mercedes Panizo\*

*Servicios Hospitalarios MCG, C.A. Departamento de Microbiología, Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.*

Recibido 5 de septiembre de 2022; aceptado 3 de noviembre de 2022

**Resumen:** El propósito de esta revisión es proporcionar al lector información actualizada sobre la aspergilosis pulmonar asociada a la COVID-19 (CAPA), un tema paradigmático que sirve de modelo para valorar las dificultades que se presentan al tratar de diagnosticar una entidad clínica que representa un desafío, debido a la ausencia de criterios específicos para evaluar factores de riesgo del huésped, así como factores clínicos, imagenológicos y evidencia micológica. La revisión resume brevemente las características de la CAPA, los factores del huésped descritos en la actualidad para la adquisición de esta enfermedad, evidencia reciente del aporte de los estudios radiológicos, las pruebas de diagnóstico micológico directas e indirectas disponibles, las pautas actuales para la definición de CAPA y recomendaciones para el tratamiento con antifúngicos. Finalmente, las conclusiones destacan la necesidad de mejorar aún más los criterios y definiciones de la enfermedad mediante la realización de nuevos estudios, que ayuden a jerarquizar los factores de riesgo del huésped y diferenciar la CAPA de otras presentaciones clínicas de aspergilosis pulmonar y traqueobronquitis, para lograr un mejor abordaje diagnóstico.

**Palabras clave:** Aspergilosis; COVID-19; SARS-CoV-2; Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19; CAPA; enfermedad fúngica invasora; EFI; galactomanano; ensayo de flujo lateral; LFA.

## Aspergillosis and COVID-19: an expected clinical association

**Abstract:** The purpose of this review is to provide the reader updated information on COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA), a paradigmatic issue that serves as a model to assess the difficulties that arise when trying to diagnose a clinical entity that represents a challenge, due to the absence of specific criteria to evaluate host risk factors, as well as clinical factors, imaging and mycological evidence. The review briefly summarizes CAPA characteristics, currently described host factors for the disease acquisition, recent evidence from the radiological studies contribution, available direct and indirect mycological diagnostic tests, current guidelines for the CAPA definition, and recommendations for antifungal treatment. Finally, the conclusions highlight the need to further improve the criteria and definitions of the disease by conducting new studies that help to prioritize host risk factors and differentiate CAPA from other pulmonary aspergillosis and tracheobronchitis clinical presentations, to achieve a better diagnostic approach.

**Keywords:** Aspergillosis; COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19-associated pulmonary aspergillosis; CAPA; invasive fungal disease; IFD; galactomannan; lateral flow assay; LFA.

\* Correspondencia:  
E-mail: mmpanizo@gmail.com

### Introducción

El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2, conocido mundialmente como SARS-CoV-2, es el agente que causa la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19, la cual surgió a finales del año 2019 y desde entonces se ha extendido por todo el mundo. Los pacientes con la COVID-19 pueden desarrollar neumonía grave, lo que requiere hospitalización y, finalmente, intubación y traslado a la unidad de cuidados intensivos [1]. La insuficiencia respiratoria asociada con la infección por SARS-CoV-2

es el principal factor de mortalidad en esta población de pacientes; sin embargo, varias investigaciones han señalado que los pacientes hospitalizados con la COVID-19 también pueden tener un mayor riesgo de infecciones secundarias [2].

Si bien las coinfecciones bacterianas y virales en el momento del diagnóstico de SARS-CoV-2 parecen ser raras [3], las infecciones secundarias surgen comúnmente en pacientes hospitalizados con COVID-19 [4], y su frecuencia aumenta con la gravedad de la enfermedad, donde intervienen varios factores, como las comorbilidades,

las terapias inmunomoduladoras, el uso generalizado de antimicrobianos de forma empírica, el trastorno del sistema inmunológico relacionado con el SARS-CoV-2 y las barreras epiteliales [5,6].

Los factores asociados con la adquisición de enfermedades fúngicas invasoras (EFI) en pacientes con COVID-19 son [2,5]:

- El incremento en la prevalencia de condiciones pre-existentes como la diabetes y la inmunosupresión, así como la ancianidad.
- El incremento de la prevalencia de los factores de riesgo asociados a la atención en salud, como la estancia prolongada en unidades de cuidado intensivo, presencia de dispositivos médicos permanentes como los catéteres, el uso de antibióticos de amplio espectro y las terapias con inmunomoduladores.
- Las modificaciones patológicas asociadas al SARS-CoV-2 como el daño causado a los enterocitos a nivel intestinal y a los neumocitos a nivel pulmonar, la disrupción de las barreras epiteliales, la linfopenia, la desregulación de la respuesta inflamatoria y el agotamiento funcional de las células inmunes. El aumento de la permeabilidad intestinal, el proceso de translocación bacteriana y cambios en la microbiota intestinal, que ocasionan el aumento de la prevalencia de hongos, favorecen aún más la aparición de las EFI.

Los microorganismos más comúnmente involucrados en infecciones secundarias son bacterianos [3,4,7], mientras que los patógenos fúngicos están implicados con menor frecuencia. A pesar de que se presentan en un escaso número de pacientes, las EFI asociadas a la COVID-19 vienen acompañadas de una carga considerable de morbilidad y mortalidad [8-12]. Además, están surgiendo en todo el mundo patógenos fúngicos con menor susceptibilidad a las terapias antimicóticas actualmente disponibles, lo que representa una grave amenaza para la salud global [8,13].

La aspergilosis es una enfermedad causada por hongos del género *Aspergillus*, que se encuentran en el ambiente dispersando sus conidios, los cuales son inhalados por los seres humanos, pudiendo conducir posteriormente a una infección. El género *Aspergillus* comprende numerosas especies, pero entre ellas, *Aspergillus fumigatus* es responsable del 90% de las aspergilosis cuando los conidios son inhalados por huéspedes inmunosuprimidos. Las especies de *Aspergillus* pueden asociarse con una variedad de manifestaciones clínicas, dependiendo de la competencia de la respuesta inmune del huésped. La aspergilosis pulmonar y la progresión a aspergilosis pulmonar angioinvasora son manifestaciones graves que conducen a una mortalidad de hasta el 95% si no son tratadas, y a menudo complican aún más a los pacientes en estado crítico [14,15].

Los factores que aumentan el riesgo de adquirir aspergilosis invasora son el trasplante de células madre hematopoyéticas, el trasplante de órganos sólidos, la neutropenia, las inmunodeficiencias primarias y secundarias y el tratamiento con drogas inmunosupresoras [16]. Entre los patógenos que se han convertido en una seria preocupación

en los pacientes infectados por la COVID-19, los hongos del género *Aspergillus* deben considerarse cuidadosamente, ya que se asocian con una alta morbilidad y mortalidad. La aspergilosis pulmonar es de hecho difícil de diagnosticar y tratar, lo que conduce a resultados desfavorables y graves en pacientes críticamente enfermos [17].

### **Características de la aspergilosis pulmonar asociada a la COVID-19 (CAPA) y factores del huésped**

La aspergilosis pulmonar invasora está emergiendo como una infección secundaria grave en pacientes con la COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los estudios de White y Bartoletti han reportado tasas de mortalidad del 25% y 16%, en comparación con la mortalidad de pacientes con la COVID-19 sin evidencia de aspergilosis [12,18]. Estas tasas de mortalidad son similares a las encontradas para los pacientes con aspergilosis pulmonar asociada a influenza (IAPA), en quienes la tasa de supervivencia en las unidades de cuidados intensivos fue un 24% menor que en los pacientes sin esta infección secundaria, según un reporte del año 2018 [19].

Existen similitudes evidentes entre la influenza y la aspergilosis asociadas a la COVID-19, entre las que destacan la alta prevalencia, la ausencia de factores de riesgo clásicos del huésped para la infección fúngica invasora, el tiempo transcurrido para el diagnóstico de la enfermedad, muy similar entre ambas entidades después de la admisión en la unidad de cuidados intensivos, y la presencia de linfopenia. Sin embargo, no está claro si la infección por el SARS-CoV-2 en sí es el principal factor de riesgo de la CAPA, o si factores de riesgo adicionales, como la terapia con corticosteroides, aumentan aún más el riesgo de progresión de la enfermedad [19-21].

En el estudio de Bartoletti *et al.*, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento anti IL-6 con tocilizumab, así como corticosteroides [18]. De hecho, el tratamiento crónico con corticosteroides fue sustancialmente más frecuente en los pacientes con CAPA, particularmente en aquellos que no sobrevivieron [12,18]. Por otra parte, el tratamiento con dexametasona en pacientes con la COVID-19 grave ha salvado muchas vidas, como lo ha demostrado el ensayo RECOVERY [22]. Sin embargo, el tratamiento con dexametasona y anti-IL-6 también podría resultar en una mayor susceptibilidad a la adquisición de superinfecciones, [22,23] incluyendo CAPA grave, conduciendo al aumento en la incidencia de esta enfermedad. Estos escenarios enfatizan la necesidad de poseer guías para el diagnóstico y manejo de la CAPA [24].

*Estudios radiológicos:* La apariencia típica de la COVID-19, en los estudios de tomografía computarizada, incluye opacidades periféricas y multifocales bilaterales en vidrio esmerilado, con o sin consolidación en las etapas iniciales, con signo del halo y otros hallazgos de neumonía en etapas tardías [25]. Además, también pueden presentarse imágenes atípicas. En este contexto, por ejemplo, las opacidades

típicas en vidrio esmerilado generalizadas y otros signos inespecíficos también podrían malinterpretarse como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Las características atípicas de la COVID-19 también pueden sugerir otras manifestaciones como consolidación lobular o segmentaria, en el contexto de neumonía bacteriana, y cavitación por neumonía necrotizante, entre otras. Muchos signos atípicos de neumonía por la COVID-19 pueden simular aspergilosis pulmonar invasora y la radiología por sí sola no es suficiente para definir a los pacientes con CAPA [17].

A pesar de todas las limitaciones descritas anteriormente, en los pacientes críticamente enfermos con la COVID-19, los nódulos pulmonares múltiples o la cavitación pulmonar deben sugerir una investigación exhaustiva de la presencia de aspergilosis pulmonar invasora, ya que rara vez se observan en casos de la COVID-19 solamente, y estas imágenes solo se han descrito en una pequeña proporción de pacientes con CAPA hasta la fecha [12]. El signo del halo, observado con frecuencia en la aspergilosis pulmonar invasora, no es suficiente para definir la CAPA sin el acompañamiento del diagnóstico micológico. Esta característica es insuficiente porque el signo del halo sugiere un infarto local y una parte intrínseca de la COVID-19 grave es la trombosis *in situ* por endotelio patía [17].

*Diagnóstico micológico:* Las muestras respiratorias son las preferidas para el diagnóstico de micosis respiratorias. Hasta ahora, la broncoscopia en pacientes con la COVID-19 ha tenido un pequeño papel, debido a que por su naturaleza genera aerosoles y esto aumenta el riesgo de transmisión viral [26]. Sin embargo, la broncoscopia permite la inspección directa de la tráquea y los bronquios para identificar pacientes con traqueobronquitis por *Aspergillus* [17]. La broncoscopia está indicada principalmente en pacientes con sospecha de infección secundaria, especialmente si el paciente tiene un resultado negativo para el SARS-CoV-2. Para el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasora las muestras de elección son el lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia pulmonar. El cultivo de tejidos donde se demuestre el crecimiento del hongo, la observación al microscopio de preparaciones al fresco y tinciones de los mismos, donde se observe la invasión del tejido por hifas tabicadas, representan el estándar de oro del diagnóstico para una infección probada. Sin embargo, las biopsias son procedimientos de alto riesgo en los pacientes con la COVID-19, por lo tanto, muchos médicos las evitan [27,28].

Una revisión sistemática de 19 estudios de cohortes sobre CAPA, que incluyó diseños retrospectivos y prospectivos, así como uni y multicéntricos, publicados en Francia, Holanda, Bélgica, Dinamarca, Alemania, Italia, México, Pakistán, España y Suiza, mostró que *A. fumigatus* fue la especie del género más frecuentemente aislada en esta entidad clínica, con un 84,2%, en 16/19 estudios, encontrándose también el aislamiento de otras especies como *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. calidoustus* y *A. lentulus*. Además, esta revisión destacó que es probable

que la verdadera incidencia de CAPA siga sin conocerse, ya que el diagnóstico está limitado por la falta de criterios de diagnóstico estandarizados, que se basan únicamente en datos microbiológicos con detección directa o indirecta de *Aspergillus* en muestras respiratorias, particularmente en condiciones clínicas con una baja probabilidad previa a las pruebas diagnósticas [29].

La detección de galactomanano en el LBA es una prueba importante para el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasora, ya que el antígeno se libera durante el crecimiento activo del hongo. Hasta la fecha, ha sido la prueba principal para diagnosticar aspergilosis pulmonar invasora secundaria en pacientes con infección viral severa, aunque la validación en pacientes con la COVID-19 confirmada histológicamente es aún escasa [30,31]. La detección de galactomanano en LBA no prueba invasión tisular, pero la probabilidad de infección aumenta si se detecta galactomanano circulante en suero. Desafortunadamente, el rendimiento diagnóstico de galactomanano en suero es bajo en la CAPA ya que, en el mejor de los casos, el 20% de los pacientes ha mostrado resultados positivos y se han informado casos comprobados de esta entidad con galactomanano en suero negativo [12,32]. Esta baja sensibilidad es comparable con el rendimiento de detección de galactomanano sérico en pacientes no neutropénicos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, pero inferior al 65% de sensibilidad de galactomanano sérico en pacientes con IAPA. En general, el galactomanano sérico tiene un valor reducido para excluir CAPA [33].

La detección del galactomanano mediante la utilización de los ensayos de flujo lateral (LFA) para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora se propuso hace más de una década, y se ha utilizado con éxito para analizar muestras de suero y LBA [33-36]. Las dos pruebas de fabricación comercial, AspLFD (OLM Diagnostics, Newcastle, Reino Unido) y LFA (IMMY *Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay*, IMMY, Norman, OK, EEUU), se pueden utilizar con un lector visual, que proporciona una lectura semicuantitativa y elimina la subjetividad al interpretar los resultados [36]. El rendimiento para la detección de aspergilosis pulmonar invasora parece ser óptimo cuando se prueba el LBA en vez de suero, y la prueba de IMMY proporciona una sensibilidad superior a la prueba de AspLFD [35,37,38]. Aunque la detección de galactomanano mediante LFA con LBA para aspergilosis pulmonar invasora parece ser confiable, los datos específicos de su uso para el diagnóstico de CAPA aún son escasos.

Si bien se requiere de una evaluación multicéntrica de las pruebas de LFA para el diagnóstico de CAPA, los datos hasta el momento indican que los resultados son similares a los del inmunoensayo enzimático para galactomanano [12]. Las ventajas de los LFA es que son pruebas simples y se pueden realizar tanto en instalaciones de nivel de contención 3 como fuera de centros especializados en micología, con umbrales de positividad equivalentes a las pruebas de galactomanano en LBA y suero.

El uso no solo de galactomanano, sino también de otro

biomarcador como el (1-3)- $\beta$ -D-glucano, como prueba pantalla para la detección de CAPA podría ser beneficioso. Dos resultados positivos consecutivos de (1-3)- $\beta$ -D-glucano sérico podrían aumentar la sospecha de aspergilosis invasora, aunque este marcador no es específico para la aspergilosis y se deben excluir otras causas ante la presencia de concentraciones séricas elevadas [12].

En 2020, las pruebas moleculares para la detección de *Aspergillus* se incluyeron en las pautas de consenso para definir la EFI, con el requisito de obtener dos resultados positivos y proporcionar suficiente especificidad para confirmar un diagnóstico [39]. Aún se desconoce el rendimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) relacionado con la CAPA, pero es probable que sea similar al obtenido en pacientes sin enfermedades hematológicas. Aunque la sensibilidad de la PCR significa que puede detectar la presencia de *Aspergillus* como colonizante o como el causante de la infección, esta prueba, utilizando muestras de LBA, proporciona una especificidad similar a la del galatomanano [12]. Las pruebas de PCR comercial brindan control de calidad y consistencia metodológica, con el potencial adicional de identificar marcadores genéticos asociados con la resistencia a los antifúngicos [17].

### Pautas actuales para la definición de CAPA

Desde el año 2002, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de la Micosis (European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC/MSGERC), han publicado definiciones de consenso para clasificar las micosis invasoras en pacientes inmunosuprimidos. Esta clasificación se basa en factores del huésped, factores clínicos (incluidos los estudios radiológicos) y evidencia micológica. Las definiciones se han utilizado ampliamente para clasificar aspergilosis pulmonar invasora especialmente en aquellos pacientes con neoplasias hematológicas, pero se hizo evidente que muchos pacientes críticamente enfermos, como los hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, podrían no ser clasificados mediante el uso de estos criterios, principalmente debido a la ausencia de los factores del huésped requeridos. En la actualización del año 2020, los pacientes recluidos en unidades de cuidado intensivo quedaron nuevamente excluidos de estas definiciones porque no se pudo llegar a un consenso [39].

La falta de criterios definitorios para la CAPA llevó a la Confederación Europea de Micología Médica y a la Sociedad Internacional para la Micología Humana y Animal (European Confederation of Medical Mycology and the International Society for Human and Animal Mycology, ECMM/ISHAM) a elaborar en el año 2020 una propuesta de consenso de nuevos criterios para CAPA probada, probable y posible (Tabla 1), considerada como aspergilosis invasora en proximidad temporal a una infección anterior por SARS-CoV-2, según criterios histológicos, microbiológicos,

imagenológicos y clínicos [2,17].

### Tratamiento antifúngico

Una propuesta de tratamiento se muestra en la tabla 2. Se recomienda el uso de voriconazol o isavuconazol como tratamiento de primera línea para la CAPA probable, posible y probada [40]. El enfoque principal del tratamiento de la aspergilosis durante la infección por SARS-CoV-2 es el manejo de la infección pulmonar. Aunque todavía hay muy pocos casos de CAPA documentados, para comparar la efectividad de los tratamientos antifúngicos, no hay datos que sugieran que el tratamiento sería diferente al de la aspergilosis pulmonar en pacientes sin la COVID-19.

Sin embargo, existen múltiples advertencias específicas para estas recomendaciones de tratamiento con voriconazol en pacientes con aspergilosis y la COVID-19 grave, que podrían justificar opciones alternativas al tratamiento de primera línea. Además de su estrecha ventana terapéutica, las interacciones fármaco-fármaco en particular podrían reducir el uso de voriconazol en la unidad de cuidados intensivos, aunque en realidad todos los triazoles tienden a interactuar con muchos fármacos [36,41]. Al ser metabolizado a través de los citocromos CYP 2C19, CYP 2C9 y CYP 3A4, el voriconazol se encuentra entre los medicamentos que se asocian con mayor frecuencia a interacciones medicamentosas importantes, sobre todo en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos [42].

Aunque existen pocos datos para el tratamiento con isavuconazol fuera del contexto de las neoplasias hematológicas, este antifúngico, en comparación con el voriconazol, ha mostrado un perfil farmacocinético favorable y se asocia con menor toxicidad [43]. Aunque el isavuconazol podría considerarse una opción de tratamiento atractiva de primera línea, es importante tener en cuenta que se metaboliza a través del CYP 3A4 y, por lo tanto, podría ser problemático; sin embargo, las interacciones fármaco-fármaco son generalmente menos pronunciadas con isavuconazol que con voriconazol [36,41].

La anfotericina B liposomal es la principal opción alternativa para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasora en la unidad de cuidados intensivos [44]; sin embargo, es nefrotóxica y podría provocar una disminución adicional de la función renal, especialmente en pacientes que ya tienen insuficiencia renal aguda [45]. La preocupación por la toxicidad renal es particularmente relevante en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, ya que este virus ha mostrado tropismo renal [46].

Las opciones alternativas de segunda línea son posaconazol o equinocandinas. Las equinocandinas no deben usarse como monoterapia si quedan otras opciones, pero de hecho pueden usarse para la terapia de rescate [47]. Los desafíos diagnósticos de esta enfermedad, combinados con una alta prevalencia de casos de CAPA y el exceso de mortalidad reportado, podrían justificar ensayos de profilaxis antifúngica, similares a los propuestos para

Tabla 1. Definición de caso propuesta para aspergilosis pulmonar asociada a la COVID-19 (CAPA). Criterios de consenso de la Confederación Europea de Micología Médica y de la Sociedad Internacional para la Micología Humana y Animal (ECMM/ISHAM).

Caso	Factores del huésped	Factores clínicos	Evidencia micológica
Traqueobronquitis u otra presentación pulmonar (PROBADA)	Paciente con la COVID-19 que necesita cuidados intensivos y posee relación de proximidad temporal (criterio de entrada)		Al menos uno de los siguientes: - Detección histopatológica o microscópica directa de hifas que demuestren invasión con daño tisular asociado. - Crecimiento de <i>Aspergillus</i> en cultivos, detectado por microscopía o histología, o resultado de PCR obtenido por aspiración o biopsia de un sitio pulmonar, que muestra un proceso de enfermedad infecciosa.
Traqueobronquitis (PROBABLE)		Traqueobronquitis, indicada por presencia de ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara, observada en el análisis broncoscópico	Al menos uno de los siguientes: - Detección microscópica de elementos fúngicos en el lavado broncoalveolar que indican presencia de un hongo filamentoso. - Cultivo de lavado broncoalveolar positivo o resultado de PCR positivo. - Índice de galactomanano en suero > 0,5 o índice de LFA en suero > 0,5. - Índice de galactomanano en lavado broncoalveolar $\geq 1.0$ o índice de LFA en lavado broncoalveolar $\geq 1.0$
Otras presentaciones pulmonares (PROBABLE)		Infiltrado pulmonar, preferiblemente documentado por tomografía computarizada de tórax o infiltrado con cavitaciones (no atribuido a otra causa)	Al menos uno de los siguientes: - Detección microscópica de elementos fúngicos en el lavado broncoalveolar que indican presencia de un hongo filamentoso. - Cultivo de lavado broncoalveolar positivo. - Índice de galactomanano en suero > 0,5 o índice de LFA en suero > 0,5. - Índice de galactomanano en lavado broncoalveolar $\geq 1.0$ o índice de LFA en lavado broncoalveolar $\geq 1.0$ . - Dos o más pruebas de PCR positivas para <i>Aspergillus</i> en plasma, suero o sangre total. - Un solo resultado de PCR positivo para <i>Aspergillus</i> en lavado broncoalveolar (< 36 ciclos de amplificación). - Un solo resultado positivo de PCR para <i>Aspergillus</i> en plasma, suero o sangre total, y un solo resultado positivo en lavado broncoalveolar (se permite cualquier umbral de ciclos).
Otras presentaciones pulmonares (POSIBLE)		Infiltrado pulmonar, preferiblemente documentado por tomografía computarizada de tórax o infiltrado con cavitaciones (no atribuido a otra causa)	Al menos uno de los siguientes: - Detección microscópica de elementos fúngicos en un aspirado bronquial que indique presencia de un hongo filamentoso. - Cultivo de aspirado bronquial positivo. - Índice de galactomanano en aspirado bronquial > 4,5. - Índice de galactomanano en dos o más muestras de aspirado bronquial > 1,2. - Índice de galactomanano en aspirado bronquial > 1,2 más una PCR o LFA positivos en aspirado bronquial

Elaborada por la autora con información de las referencias [2,17].

pacientes con IAPA [33]. Nuevas clases de antifúngicos en desarrollo como fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim y rezafungina, podrían convertirse en opciones futuras [6,48]. Sin embargo, en la actualidad, ningún antifúngico con actividad contra *Aspergillus* spp. ha sido autorizado para uso profiláctico en la unidad de cuidados intensivos [17].

## Conclusiones

La neumonía grave por la COVID-19 puede complicarse debido a la aparición de una forma de aspergilosis invasora que es difícil de diagnosticar, debido a su presentación clínica y radiológica inespecífica.

Las definiciones de consenso propuestas para la

Tabla 2. Tratamiento antifúngico recomendado para la aspergilosis pulmonar asociada a la COVID-19 (CAPA).

CAPA resistente a los azoles			
Primera línea		Primera línea	
Voriconazol	Isavuconazol	Probable	Probable o probada
Día 1: 2 x 6 mg/kg/día Día 2*: 2 x 4 mg/kg/día Se recomienda seguimiento terapéutico del voriconazol: 2-6 mg/L	Día 1-2: 3 x 200 mg/día Día 3*: 1 x 200 mg/día	Voriconazol más equinocandinas y seguimiento terapéutico de los antifúngicos: 2-6 mg/L o Isavuconazol más equinocandina	Anfotericina B liposomal†: 3 mg/kg/día Se recomienda seguimiento continuo de la función renal
<b>Segunda línea</b>			
Anfotericina B liposomal†: 3 mg/kg/día Se recomienda seguimiento continuo de la función renal			

\*Se desconoce la duración óptima, pero los expertos sugieren un curso de tratamiento de 6 a 12 semanas. En pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, con neoplasias hematológicas o que reciben terapia inmunosupresora, puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

†Terapia de rescate: dosis de carga de 70 mg de caspofungina el primer día seguida de 50 mg/día. Si el peso corporal es superior a 80 kg, la dosis de carga será de 70 mg el primer día seguida nuevamente de 70 mg/día.

Elaborada y modificada por la autora con información de la referencia [17].

CAPA permiten a los investigadores clasificar de manera homogénea a los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Además, estas definiciones también se pueden utilizar en la práctica diaria para el manejo de pacientes con esta entidad clínica, con el objetivo de mejorar su comprensión e interpretación.

Las definiciones propuestas se basan en pruebas validadas para aspergilosis pulmonar invasora, para aumentar la calidad de los estudios futuros y para distinguir a los pacientes con colonización de las vías respiratorias de los pacientes con infección invasora, pero también reconocen la necesidad del pragmatismo clínico.

Con el tiempo, se utilizarán nuevos conocimientos para mejorar aún más las definiciones y los algoritmos de manejo. Se necesitan estudios futuros sobre esta entidad para dilucidar el papel de los factores del huésped y la defensa inmunológica, diferenciar las presentaciones de aspergilosis pulmonar frente a la traqueobronquitis y abordar una serie de problemas de diagnóstico y manejo.

### Conflictos de interés

La autora declara no tener conflicto de intereses

### Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727-33. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Chiurlo M, Mastrangelo A, Ripa M, Scarpellini P. Invasive fungal infections in patients with COVID-19: a review on pathogenesis, epidemiology, clinical features, treatment, and outcomes. *New Microbiologica.* 2021; 44:71-83. Disponible en: [https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati\\_pdf/2021/2/71.pdf](https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2021/2/71.pdf). Consultado 25 de noviembre 2022
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, *et al.* Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:2459-68. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, Mac-Fadden DR, *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26:1622-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323:2052-9. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Wiederhold NP. Pharmacodynamics, mechanisms of action and resistance, and spectrum of activity of new antifungal agents. *J Fungi.* 2022; 8:857. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390/jof8080857>
- Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, *et al.* Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27:451-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>
- Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill Coronavirus Disease patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26:2694-6. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>
- Mastrangelo A, Germinario BN, Ferrante M, Frangi C, Li Voti R, Muccini C, Ripa, M, and COVID-BioB Study Group. Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared with historical non-COVID-19 controls. *Clin Infect Dis.*

- 2020; 73:e2838-e9. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1594>
10. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021; 64:152-6. Doi: <https://doi.org/10.1111/myc.13225>
  11. Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, Baltazar LM, Peres NTA, Caligiorme RB, *et al.* Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *J Hosp Infect*. 2021; 113:145-54. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.001>
  12. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, *et al.* A national strategy to diagnose Coronavirus Disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2021; 73:e1634-e44. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>
  13. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, *et al.* Spread of carbapenem-resistant gram-negatives and *Candida auris* during the COVID-19 pandemic in critically ill patients: one step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms*. 2021; 9:95. Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010095>
  14. Cadena J, Thompson III GR, Patterson TF. Aspergillosis. *Epidemiology, diagnosis, and treatment*. *Infect Dis Clin*. 2021; 35:415-34. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.008>
  15. Moldoveanu B, Morello Gearhart A, Jalil BA, Saad M, Guardiola JJ. Pulmonary aspergillosis: spectrum of disease. *Am J Med Sci*. 2021; 361:411-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.12.009>
  16. Wang Y, Zhang L, Zhou L, Min Z, Xu Y. Epidemiology, drug susceptibility, and clinical risk factors in patients with invasive aspergillosis. *Front Public Health*. 2022; 10:835092. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.835092>
  17. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, *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-e62. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1)
  18. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, *et al.* Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73:e3606-e14. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
  19. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, *et al.*, on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6:782-92. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30274-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30274-1)
  20. Sarrazyn C, Dhaese S, Demey B, Vandecasteele S, Reynders M, Van Praet JT. Incidence, risk factors, timing, and outcome of influenza versus COVID-19-associated putative invasive aspergillosis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 42:1149-50. Doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.460>
  21. Schwartz IS, Friedman DZP, Zapernick L, Dingle TC, Lee N, Sligl W, *et al.* High rates of influenza-associated invasive pulmonary aspergillosis may not be universal: a retrospective cohort study from Alberta, Canada. *Clin Infect Dis*. 2020; 71:1760-3. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa007>
  22. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
  23. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, *et al.* Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021; 73:e445-e54. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
  24. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol*. 2009; 47(Suppl 1):S271-S81. Doi: <https://doi.org/10.1080/13693780802227159>
  25. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Li MD, Shepard J-AO, Little BP. Detection of unsuspected Coronavirus Disease 2019 cases by computed tomography and retrospective implementation of the Radiological Society of North America/Society of Thoracic Radiology/American College of Radiology consensus guidelines. *J Thorac Imag*. 2020; 35:346-53. Doi: <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000542>
  26. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, *et al.* American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020; 27:e52-e4. Doi: <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000681>
  27. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, *et al.* Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; 172:629-32. Doi: <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
  28. Torrego A, Pajares V, Fernández-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in patients with COVID-19 with invasive mechanical ventilation: a single-center experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202:284-7. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0945LE>
  29. Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. *J Hosp Infect*. 2021; 113:115-29. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.012>

30. Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertes H, *et al.* COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intens Care.* 2020; 10:71. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00686-4>
31. Antinori S, Rech R, Galimberti L, Castelli A, Angeli E, Fossali T, *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis complicating SARS-CoV-2 pneumonia: a diagnostic challenge. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 38:101752. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101752>
32. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, *et al.*, on behalf of the ECMM Working Group Immunologic Markers for Treatment Monitoring and Diagnosis in Invasive Mold Infection. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) - from immunology to treatment. *J Fungi.* 2020; 6:91. Doi: <https://doi.org/10.3390/jof6020091>
33. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, Brüggemann RJM, Cornely OA, Koehler P, *et al.* Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe.* 2020; 1:e53-e5. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30027-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30027-6)
34. Thornton CR. Development of an immunochromatographic lateral-flow device for rapid serodiagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15:1095-1105. Doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00068-08>
35. Pan Z, Fu M, Zhang J, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol.* 2015; 64:702-7. Doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000092>
36. Jenks JD, Prattes J, Frank J, Spiess B, Mehta SR, Boch T, *et al.* Performance of the bronchoalveolar lavage fluid aspergillus galactomannan lateral flow assay with cube reader for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73:e1737-e44. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1281>
37. Mercier T, Dunbar A, de Kort E, Schauwvlieghe A, Reynders M, Guldentops E, *et al.*, on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis Study Group (DBMSG). Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: a comparative multicenter study. *Med Mycol.* 2020; 58:444-52. Doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myz079>
38. Lass-Flörl C, Lo Cascio G, Nucci M, Camargo dos Santos M, Lopes Colombo A, Vossen M, Willinger B. Respiratory specimens and the diagnostic accuracy of aspergillus lateral flow assays (LFA-IMMY): real-life data from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25:1563.e1-e3. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.009>
39. 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.* 2020; 71:1367-76. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
40. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, *et al.* Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(Suppl 1):e1-38. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
41. Hoenigl M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S, *et al.* Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:3262-7. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00251-13>
42. Baniyasi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care.* 2015; 5:44. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0086-4>
43. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, *et al.* Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387:760-9. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)
44. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e1-60. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
45. Armstrong-James D, Koh M, Ostermann M, Cockwell P. Optimal management of acute kidney injury in critically ill patients with invasive fungal infections being treated with liposomal amphotericin B. *BMJ Case Rep.* 2020; 13:e233072. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-233072>
46. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Spherhake JP, Wong MN, Allweiss L, *et al.* Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 383:590-2. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
47. Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive aspergillus infections. *Mycoses.* 2016; 59:480-93. Doi: <https://doi.org/10.1111/myc.12477>
48. Kupferschmidt K. New drugs target growing threat of fatal fungi. *Science.* 2019; 366:407. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.366.6464.407>