



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Factores clínicos asociados a enfermedad pulmonar por *Aspergillus* spp. en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Sonia Molinos-Castro^{a,*}, Paula M. Pesqueira-Fontán^a, Sergio Rodríguez-Fernández^a, Montserrat Rodríguez-Framil^a, Gema Barbeito-Castiñeiras^b, M. Carmen Gayol-Fernández^a, Pablo Manuel Varela-García^a, Emilio Manuel Padín-Paz^a, Pilar Rial-Rama^c, María Luisa Pérez del Molino-Bernal^b, Flor García-Suárez^d y José Antonio Díaz-Peromingo^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital da Barbanza, Ribeira, A Coruña, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Servicio de Radiología, Hospital da Barbanza, Ribeira, A Coruña, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de abril de 2019

Aceptado el 20 de junio de 2019

On-line el 9 de agosto de 2019

Palabras clave:

Aspergillus

EPOC

Aspergilosis pulmonar invasiva

Colonización

Factores de riesgo.

R E S U M E N

Objetivo: Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y aislamiento de especies de *Aspergillus* en muestra respiratoria e identificar factores que nos ayuden a diferenciar entre colonización e infección.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con EPOC y aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestra respiratoria durante un periodo de 12 años. Se asignaron los pacientes a 2 categorías: colonización y aspergilosis pulmonar (AP), que incluye las diferentes formas de presentación clínica. Se aplicó un modelo de regresión logística binaria para identificar los factores predictores de desarrollo de AP.

Resultados: Un total de 123 pacientes fueron incluidos en el estudio: 48 (39%) colonizados y 75 (61%) con AP: 68 con AP invasiva probable y 7 con AP crónica. No hubo correlación entre el riesgo de AP y los estadios espirométricos de la clasificación GOLD. Se identificaron como factores predictores independientes de AP en pacientes con EPOC la oxigenoterapia domiciliaria (OR: 4,39; IC 95%: 1,60-12,01; p=0,004), las bronquiectasias (OR: 3,61; IC 95%: 1,40-9,30; p=0,008), la hospitalización en los 3 meses previos al ingreso (OR: 3,12; IC 95%: 1,24-7,87; p=0,016) y la terapia antifúngica frente a *Candida* spp. en el mes previo (OR: 3,18; IC 95%: 1,16-8,73; p=0,024).

Conclusiones: La oxigenoterapia continua domiciliaria, las bronquiectasias, la hospitalización en los 3 meses previos al ingreso y la utilización de terapia antifúngica frente a *Candida* spp. en el mes previo se asocian a mayor riesgo de AP en pacientes con EPOC.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Clinical factors associated with pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A B S T R A C T

Objective: To explore the clinical and epidemiological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with *Aspergillus* spp. isolation from respiratory samples, and to identify which factors may help us to distinguish between colonisation and infection.

Methods: A retrospective cohort study was performed. All patients with COPD and respiratory isolation of *Aspergillus* spp. over a 12-year period were included. Patients were assigned to 2 categories: colonisation

Key words:

Aspergillus

COPD

Invasive pulmonary aspergillosis

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: sonia.molinos.castro@sergas.es (S. Molinos-Castro).

Colonization
Risk factors.

and pulmonary aspergillosis (PA), which includes the different clinical forms of aspergillosis. A binary logistic regression model was performed to identify the predictive factors of PA.

Results: A total of 123 patients were included in the study: 48 (39.0%) with colonisation and 75 (61.0%) with PA: 68 with probable invasive pulmonary aspergillosis and 7 with chronic pulmonary aspergillosis. Spirometric stages of the GOLD classification were not correlated with a higher risk of PA. Four independent predictive factors of PA in COPD patients were identified: home oxygen therapy (OR: 4.39; 95% CI: 1.60–12.01; $P = .004$), bronchiectasis (OR: 3.61; 95% CI: 1.40–9.30; $P = .008$), hospital admission in the previous three months (OR: 3.12; 95% CI: 1.24–7.87; $P = .016$) and antifungal therapy against *Candida* spp. in the previous month (OR: 3.18; 95% CI: 1.16–8.73; $P = .024$).

Conclusions: Continuous home oxygen therapy, bronchiectasis, hospital admission in the previous three months and administration of antifungal medication against *Candida* spp. in the previous month were associated with a higher risk of pulmonary aspergillosis in patients with COPD.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La aspergilosis pulmonar (AP) es una infección causada por un hongo filamentoso del género *Aspergillus* con diferentes formas de presentación clínica dependiendo del estado inmunitario y de la presencia de enfermedad pulmonar subyacente: colonización, aspergilosis broncopulmonar alérgica, formas pulmonares crónicas no invasivas y formas invasivas^{1,2}. La AP invasiva (API) afecta clásicamente a pacientes con inmunodepresión, como neutropenia severa, neoplasias hematológicas o pacientes con trasplante^{3,4}. En los últimos años se está observando un aumento del número de infecciones por dicho hongo en pacientes con menor grado de inmunodepresión, como pacientes con neumopatías que reciben corticoides, cáncer, ancianos con hospitalizaciones prolongadas o estancia en unidades de cuidados intensivos^{5–7}. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que ha recibido corticoides y antibióticos es hoy en día el grupo de riesgo de API más frecuente en pacientes no neutropénicos hospitalizados⁸. Varios factores involucrados en la progresión de la EPOC se han relacionado con un mayor riesgo de API^{8,9}. En este grupo de pacientes, el significado del aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestra respiratoria es controvertido. Se cuestiona si la colonización podría ser un estado temporal, un portador crónico con un curso benigno o un signo precoz de enfermedad invasiva^{10,11}. Diversos factores como un porcentaje elevado de colonizaciones, una forma de presentación clínica menos agresiva y poco específica o la ausencia de pruebas diagnósticas invasivas, hacen difícil diferenciar entre enfermedad fúngica y colonización lo que supone un retraso en el diagnóstico. Bulpa et al. han propuesto los criterios de API posible, probable y probada en pacientes con EPOC¹². Por otro lado, sabemos que un diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para mejorar el pronóstico de la enfermedad^{12,13}.

El objetivo de este estudio es identificar factores que nos ayuden a diferenciar entre colonización y enfermedad pulmonar fúngica en pacientes con EPOC y aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en un hospital de 84 camas en Ribeira (A Coruña, España) con una población de referencia de 65.000 habitantes. Este hospital cuenta con una planta de hospitalización de Medicina Interna de 41 camas sin unidad de críticos ni trasplantes. Se incluyeron todos los pacientes con aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestra respiratoria durante un periodo de 12 años (desde el 1 de enero 2007 al 31 de diciembre 2018). Las muestras respiratorias fueron examinadas mediante tinción

de Gram y valoradas según los criterios de Murray y Washington. Se consideraron válidas aquellas pertenecientes al grupo 4 (10–25 células epiteliales y > 25 leucocitos) y al grupo 5 (< 10 células epiteliales y > 25 leucocitos).

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, índice de Charlson, comorbilidades, estadio de severidad de la EPOC, fenotipo clínico, alteración pulmonar estructural previa, oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), esteroides sistémicos y terapia antibiótica en los 3 meses previos al ingreso y durante el episodio previo al aislamiento, toma de nistatina o fluconazol en el mes previo, hospitalizaciones en el año previo, exacerbaciones que motivaron ingreso o atención en urgencias en el último año, días desde el ingreso hasta el aislamiento, datos microbiológicos, radiológicos y de laboratorio, tratamiento antifúngico, evolución clínica y mortalidad.

Para la valoración del grado de comorbilidad hemos utilizado el índice de comorbilidad de Charlson¹⁴. En pacientes con EPOC, la clasificación se realizó según las guías Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁵ y el fenotipo clínico según la guía española de la EPOC (GesEPOC)¹⁶. El uso de esteroides sistémicos se ha definido como la toma de esteroides durante al menos 48 h. Adicionalmente se han calculado la dosis acumulada y la dosis media diaria de prednisona o equivalente. Hemos definido terapia antibiótica combinada de amplio espectro como la utilización combinada de antibióticos con cobertura frente a bacilo gramnegativo resistente a cefalosporina de 3.ª generación y fluorquinolonas y grampositivo resistente a metilina. Las muestras respiratorias fueron procesadas por el Servicio de Microbiología del hospital de referencia realizándose procedimientos estándar que incluyen tinción de Gram y cultivo en medio Sabouraud para el aislamiento de hongos. Las muestras se incuban entre 32–37 °C y las colonias de hongos se identifican mediante métodos macro- y microscópicos y espectrometría de masa desde el año 2012. La determinación de galactomanano sérico se hizo mediante la prueba de Platelia *Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories, Francia, Ref 62794), según recomendaciones del fabricante: un índice $\geq 0,5$ se considera positivo. Para la detección de precipitinas séricas frente a *Aspergillus* se utilizó el método de inmunodifusión de Ouchterlony (Microgen Bioproducts). Las pruebas radiológicas fueron revisadas por un mismo radiólogo para intentar minimizar la disparidad de criterios. Los pacientes se asignaron a 2 categorías: a) colonización (pacientes con aislamiento de *Aspergillus* spp. asintomáticos o con nuevos síntomas respiratorios con buena evolución clínica con antibiótico apropiado) y b) AP (considerando los criterios de Bulpa et al.¹² para API independientemente del estadio GOLD y los de Denning et al.¹⁷ para las formas crónicas: aspergiloma, AP crónica cavitaria, AP necrosante crónica. No hubo ningún caso de API posible (ya que se exigía aislamiento de *Aspergillus* spp. como criterio para incluir

Tabla 1
Datos epidemiológicos y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio según categoría diagnóstica

Variables	Total n (%)	Colonización n (%)	AP n (%)	Análisis univariante		
				OR	IC 95%	p
Varón	99 (80,5)	38 (79,2)	61 (81,3)	1,14	0,46-2,84	0,767
Edad (media ± DE)	75 ± 7	76 ± 7	75 ± 7			0,395
Comorbilidad						
Charlson (media ± DE)	3,5 ± 2,3	3,7 ± 2,3	3,3 ± 2,3			0,275
Cardiopatía isquémica	18 (14,6)	8 (16,7)	10 (13,3)	0,76	0,28-2,11	0,610
Insuficiencia cardíaca	58 (47,2)	26 (54,2)	32 (42,7)	0,63	0,30-1,30	0,213
Diabetes	30 (24,4)	16 (33,3)	14 (18,7)	0,45	0,19-1,05	0,065
Insuficiencia renal ^a	19 (15,4)	6 (12,5)	13 (17,3)	1,46	0,51-4,16	0,469
Hepatopatía	8 (6,5)	5 (10,4)	3 (4)	0,35	0,08-1,57	0,260
Enfermedad cerebrovascular	20 (16,3)	6 (12,5)	14 (18,7)	1,60	0,57-4,51	0,366
Neoplasias	20 (16,3)	8 (16,7)	12 (16)	0,95	0,35-2,53	0,922
Comorbilidad respiratoria						
Alteración estructural	105 (85,4)	36 (75)	69 (92)	3,83	1,32-11,06	0,009
Bronquiectasias	81 (65,9)	25 (52,1)	56 (74,7)	2,71	1,25-5,85	0,010
Fenotipo agudizador	103 (83,7)	38 (79,2)	65 (86,7)	1,71	0,65-4,48	0,272
OCD	46 (37,4)	8 (16,7)	38 (50,7)	5,13	2,12-12,42	<0,001
Clasificación de severidad según GOLD						
Estadio I	13 (10,6)	6 (12,5)	7 (9,3)			0,489
Estadio II	62 (50,4)	27 (56,2)	35 (46,7)			
Estadio III	32 (26)	11 (22,9)	21 (28)			
Estadio IV	16 (13)	4 (8,3)	12 (16)			
Estadio III-IV	48 (39)	15 (31,2)	33 (44)			0,157
Clasificación según GesEPOC						
A (no agudizador)	15 (12,2)	9 (18,8)	6 (8)			0,034
B (mixto EPOC-Asma)	20 (16,3)	6 (12,5)	14 (18,7)			
C (enfisema agudizador)	29 (23,6)	6 (12,5)	23 (30,7)			
D (bronquitis crónica agudizador)	59 (48)	27 (56,2)	32 (42,7)			
Total	123	48	75			

AP: aspergilosis pulmonar; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria; OR: odds ratio.

En negrita se resaltan los valores significativos.

^a Filtrado glomerular <45 ml/min.

en el estudio). A todos los pacientes se les ha hecho un seguimiento hasta la fecha de fin del estudio o fallecimiento.

Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación típica. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante test de T-Student (para variables con distribución normal) y test de U de Mann-Whitney (para variables con distribución no normal). La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. El grado de asociación se estimó mediante la odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis de regresión logística binaria (procedimiento por pasos sucesivos) para estudiar qué variables eran predictoras independientes de desarrollar enfermedad pulmonar por *Aspergillus* spp. Se asignó como variable dependiente la presencia de AP y como variables independientes aquellas que presentaron diferencias significativas ($p \leq 0,05$) en el análisis bivariable. Se ha confirmado la ausencia de colinealidad significativa a través del factor de inflación de la varianza entre las variables incluidas en el modelo. Para valorar la mortalidad se realizaron las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier al final del periodo de seguimiento y a los 120 días. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versión 18.0 (SPSS Inc., an IBM Co. Chicago, Illinois, EE. UU.).

Aspectos éticos

Hemos obtenido la aprobación del comité de Ética del centro para la utilización de los datos médicos. Se garantizó en todo

momento el anonimato y la confidencialidad, así como la protección de los datos.

Resultados

Se incluyeron un total de 123 pacientes con aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestra respiratoria: 48 pacientes fueron colonizaciones y 75 AP: 68 API probable, uno aspergiloma, 5 AP necrosante crónica y uno AP crónica cavitaria. La incidencia de aislamiento de *Aspergillus* spp. fue de un caso por cada 200 ingresos en Medicina Interna/año y su distribución en los últimos 12 años fue similar (media 10 casos/año). La mayoría de los aislamientos fueron en esputo siendo *Aspergillus fumigatus* la especie aislada con más frecuencia en 111 pacientes (90,3%), seguido de *Aspergillus niger* en 9 (7,3%), *Aspergillus terreus* en 2 (1,6%) y *Aspergillus* spp. en 8 (6,5%). La determinación de galactomanano sérico se realizó en 34 pacientes (27,7%), siendo positivo solo en 5. El tiempo medio de seguimiento tras el aislamiento fue de 1.251 días para colonización (rango 37–4.092 días) y 176 días para AP (rango 1–3.603 días).

Análisis descriptivo

La **tabla 1** muestra los datos epidemiológicos y comorbilidades de los pacientes de nuestro estudio. La edad media fue de 75 años siendo en su mayoría varones. Tenían alteración estructural pulmonar previa el 85,4% de los pacientes (bronquiectasias el 65,9%, bullas-cavidades el 14,6%, enfermedad pulmonar intersticial el 8,1%, cirugía pulmonar el 4,9% y enfermedad pleural el 16,3%), siendo más frecuentes en AP. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a otras comorbilidades ni en la severidad de la EPOC según la clasificación espirométrica de la GOLD. En cambio se observó un mayor uso de dispositivos de OCD (50,7 vs. 16,7%; $p < 0,001$) en los pacientes con AP.

Tabla 2
Factores de riesgo incluidos en el estudio según categoría diagnóstica

Variables	Total n (%)	Colonización n (%)	AP n (%)	Análisis univariante		
				OR	IC 95%	p
Tratamiento esteroideo						
<i>Esteroides inhalados</i>	109 (88,6)	41 (85,4)	68 (90,7)	1,65	0,54-5,06	0,371
<i>Esteroides 3 m preingreso</i>	83 (67,5)	25 (52)	58 (77,3)	2,93	1,29-6,69	0,009
Dosis acumulada 3 m	1.161 + 1.067	683 + 772	1.375 + 1.116			0,001
≥ 100 mg	81 (65,8)	25 (52)	56 (74,6)	2,50	1,11-5,60	0,024
≥ 700 mg	49 (39,8)	10 (20,8)	39 (52)	3,90	1,68-9,05	0,001
≥ 20 mg/día	75 (61)	22 (45,8)	53 (70,6)	2,65	1,21-5,80	0,014
<i>Esteroides ingreso-aislamiento</i>	115 (93,5)	43 (89,5)	72 (96)	1,67	0,10-27,46	1,000
Dosis acumulada	977 + 834	649 + 511	1.173 + 927			0,001
≥ 100 mg	112 (91)	41 (85,4)	71 (94,6)	2,59	0,41-16,19	0,363
> 700 mg	62 (50,4)	17 (35,4)	45 (60)	2,55	1,18-5,50	0,016
≥ 20 mg/día	114 (92,6)	42 (87,5)	72 (96)	3,42	0,30-38,96	0,555
Tratamiento antibiótico (AB)						
<i>AB 3 m preingreso</i>	101 (82,1)	34 (70,8)	67 (89,3)	3,44	1,31-9,02	0,009
<i>AB ingreso-aislamiento</i>	117 (95,1)	44 (91,6)	73 (97,3)	1,55	0,12-25,45	0,956
<i>TACAE^a 3 m preingreso</i>	11 (8,9)	1 (2)	10 (13,3)	7,23	0,89-58,43	0,049
<i>TACAE^b ingreso-aislamiento</i>	40 (32,5)	6 (12,5)	34 (45,3)	5,52	2,08-14,65	<0,001
Clase de antibióticos (AB)						
<i>Carbapenem</i>	54 (43,9)	10 (20,8)	44 (58,7)	5,39	2,34-12,42	<0,001
<i>Piperaciliza-Tazobactam</i>	40 (32,5)	8 (16,7)	32 (42,7)	3,72	1,53-9,02	0,003
<i>Fluoroquinolonas</i>	107 (87)	40 (83,3)	67 (89,3)	1,67	0,58-4,81	0,335
<i>B-lactámicos grupo 1^b</i>	77 (62,6)	26 (54,2)	51 (68)	1,79	0,85-3,79	0,122
<i>Aminoglucósidos</i>	17 (13,8)	5 (10,4)	12 (16)	1,63	0,53-4,98	0,381
<i>Glucopéptidos</i>	13 (10,6)	4 (8,3)	9 (12)	1,50	0,43-5,17	0,519
<i>TMP-SMX</i>	45 (36,6)	8 (16,7)	37 (49,3)	4,86	2,01-11,78	<0,001
<i>Linezolid</i>	11 (8,9)	1 (2,1)	10 (13,3)	7,23	0,89-58,43	0,049
Tratamiento antifúngico previo						
<i>Nistatina/Fluconazol un mes previo</i>	44 (35,8)	8 (16,7)	36 (48)	4,61	1,90-11,17	<0,001
Hospitalización y exacerbaciones previas						
N.º días desde último ingreso	88 ± 96	135 ± 110	62 ± 79			0,002
Hospitalización 3 m previos	60 (48,8)	14 (29,2)	46 (61,3)	3,85	1,77-8,37	<0,001
Última hospitalización 1.º mes	41 (33,3)	8 (16,7)	33 (44)	3,92	1,62-9,52	0,002
Última hospitalización 2.º mes	14 (11,4)	5 (10,4)	9 (12)	1,17	0,36-3,73	1,000
Última hospitalización 3.º mes	5 (4,1)	1 (2,1)	4 (5,3)	2,64	0,28-24,43	0,647
N.º exacerbaciones/año	2,3 ± 1,4	2,2 ± 1,5	2,4 ± 1,4			0,451
N.º días ingreso-aislamiento	11 ± 11	6 ± 5	13 ± 13			0,004
Total	123	48	75			

AP: aspergilosis pulmonar; IC: intervalo de confianza; mg: miligramos; OR: odds ratio; TMP-SMX: trimetropin-sulfametoxazol; 3 m: 3 meses; 1 m: 1 mes.

En negrita se resaltan los valores significativos.

^a TACAE: terapia antibiótica combinada de amplio espectro que incluye antibióticos con cobertura frente a bacilo Gram negativo problema y cocos Gram positivos meticilina resistentes.

^b B-lactámicos grupo 1: incluye amoxicilinas y cefalosporinas de 2.ª y 3.ª generación.

La **tabla 2** muestra los datos relacionados con el uso de esteroides, antibioterapia, antifúngicos y hospitalizaciones previas. Los pacientes con AP habían recibido antibióticos y esteroides con mayor frecuencia en los 3 meses previos al ingreso y mayor dosis acumulada. Considerando el periodo desde el ingreso hasta el aislamiento, la frecuencia del uso de esteroides y antibióticos es similar pero el empleo de antibióticos de amplio espectro y la dosis acumulada de prednisona fueron mayores en los pacientes con AP. El uso de antifúngicos frente a *Candida albicans* (nistatina o fluconazol) en el mes previo fue también mayor en pacientes con AP. El porcentaje de pacientes hospitalizados en los 3 meses previos al ingreso fue mayor en pacientes con AP, aunque no hubo diferencias en el número de exacerbaciones en el año previo.

La **tabla 3** recoge los estudios diagnósticos realizados. En cuanto a los parámetros analíticos se observó mayor leucocitosis (64 vs. 41,6%; $p=0,020$), elevación de VSG (42 vs. 24 mm/h; $p=0,091$) e hiponatremia (29,3 vs. 12,5; $p=0,034$) en el grupo de AP sin diferencias en la hemoglobina, plaquetas, proteína C reactiva, creatinina, lactato deshidrogenasa y albúmina. La presencia de hifas fue mayor en AP (62,7 vs. 29,2%; OR: 4,07; IC 95%: 1,87-8,88; $p<0,001$) y la coexistencia con otros microorganismos en el episodio fue similar

en ambos grupos (53,3 vs. 43,8%; $p=0,300$) siendo los patógenos más frecuentemente aislados: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente y *Escherichia coli*.

La **tabla 4** muestra la evolución de los pacientes incluidos en el estudio. De los pacientes con AP, no se realizó tratamiento antifúngico en 11 pacientes (6 errores diagnósticos, 4 resultados postmortem y una decisión de no tratamiento); todos ellos fallecieron. El resto recibieron voriconazol en monoterapia (39 pacientes; 52%), voriconazol con cambio a itraconazol (10 pacientes; 13,3%), caspofungina o anfotericina con cambio a voriconazol (4 pacientes; 5,4%) o itraconazol en monoterapia (11 pacientes; 14,7%). El retraso en el inicio del tratamiento fue de 11 + 17 días (mediana 5 días). En la **figura 1** se muestran las curvas de supervivencia a 120 días y al final del periodo de seguimiento. La mortalidad relacionada con *Aspergillus* spp. al final del episodio fue superior en el grupo de AP (46,7 vs. 2,1%; $p<0,001$) igual que la estancia hospitalaria y los reingresos en los 3 meses posteriores al alta.

Durante el seguimiento de los pacientes colonizados se evidenció AP en un 21,2% (9 API probable y una AP necrosante crónica) con una mortalidad atribuida a esta causa del 70%, siendo el tiempo medio desde el episodio índice de 648 días (rango 394-3.347 días).

Tabla 3
Procedimientos diagnósticos realizados

Variables	Total n (%)	Colonización n (%)	AP n (%)	Análisis univariante		
				OR	IC 95%	p
Microbiología						
Espustos	117 (95,1)	48 (100)	69 (94,2)			0,133
BAS/BAL (broncoscopia)	5 (4,1)	0	5 (6,7)			
Biopsia	1 (0,8)	0	1 (1,3)			
Hifas	61 (49,6)	14 (29,2)	47 (62,7)	4,07	1,87-8,88	<0,001
Determinación GM sérico	34 (27,7)	2 (4,2)	32 (42,7)			
Determinación precipitinas	28 (22,8)	2 (4,2)	26 (34,7)			
Radiología						
N.º pacientes con Rx tórax						
-Infiltrados/Consolidación	61 (49,5)	13 (27,0)	48 (64)			
-Nódulos	8 (6,5)	1 (2)	7 (9,3)			
-Cavitaciones	5 (4,1)	0	5 (6,6)			
N.º pacientes con TC tórax						
-Infiltrados/Consolidación	39 (60)	3 (33,3)	36 (64,2)			
-Nódulos	16 (24,6)	2 (22,2)	14 (25)			
-Cavitaciones	3 (4,6)	0	3 (5,3)			
-Micronódulos	11 (16,9)	0	11 (19,6)			
-Nódulos centrolobulillares	10 (15,3)	0	10 (17,8)			
-Árbol en brote	23 (35,3)	0	23 (41)			
-Vidrio deslustrado	20 (30,7)	2 (22,2)	18 (32,1)			
-Signo del halo	5 (7,6)	0	5 (8,9)			
-Signo de la media luna	0	0	0			
Total	123	48	75			

AP: aspergilosis pulmonar; BAL: lavado broncoalveolar; BAS: aspirado bronquial; GM: galactomanano; IC: intervalo de confianza; N.º: número; OR: odds ratio; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

En negrita se resaltan los valores significativos.

Tabla 4
Evolución de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Total n (%)	Colonización n (%)	AP n (%)	p
Mortalidad al final del episodio				
Vivos	87 (70,7)	47 (97,9)	40 (53,3)	<0,001
Exitus	36 (29,3)	1 (2,1)	35 (46,7)	
Mortalidad al final del periodo de seguimiento				
Vivos	41 (33,3)	19 (39,6)	22 (29,3)	
Exitus totales	82 (66,7)	29 (60,5)	53 (70,7)	<0,001
Exitus relacionado	50 (40,7)	8 (16,7)	42 (56)	
Exitus por otra causa	32 (26)	21 (43,8)	11 (14,7)	
Otros				
Estancia hospitalaria	34+31	16+9	32+20	<0,001
Reingreso 30 días	25 (24,3)	7 (14,6)	18 (32,7)	0,032
Reingreso 90 días	43 (44,3)	13 (27,7)	30 (60)	0,001
Total	123	48	75	

AP: aspergilosis pulmonar.

En negrita se resaltan los valores significativos.

Factores asociados a enfermedad pulmonar por *Aspergillus* spp.: análisis multivariante

En nuestro estudio hemos encontrado que la OCD (OR: 4,39; IC 95%: 1,60-12,01; $p=0,004$), las bronquiectasias (OR: 3,61; IC 95%: 1,40-9,30; $p=0,008$), la hospitalización en los 3 meses previos al ingreso (OR: 3,12; IC: 95% 1,24-7,87; $p=0,016$) y la terapia antifúngica frente a *Candida* spp. en el mes previo (OR: 3,18; IC 95%: 1,16-8,73; $p=0,024$) se asocian de forma estadísticamente significativa e independiente a la presencia de enfermedad pulmonar por *Aspergillus* spp. (tabla 5).

Discusión

Las infecciones pulmonares por *Aspergillus* spp. en pacientes con EPOC pueden ser graves, alcanzando cifras de mortalidad similares a pacientes neutropénicos según las series¹⁸. Por otro lado, el significado de un aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestra respiratoria

sigue siendo controvertido. La elevada comorbilidad y la situación frágil de los pacientes con EPOC hace difícil la realización de pruebas invasivas y ello nos obliga a buscar otros factores que nos ayuden a diferenciar entre colonización y AP para poder hacer un diagnóstico precoz. En nuestro estudio la OCD, las bronquiectasias, la hospitalización en los 3 meses previos al ingreso y el uso de nistatina o fluconazol en el mes previo son factores de riesgo independientes de AP.

Estudios recientes han demostrado que las muestras de esputo o secreciones bronquiales son igual de útiles para demostrar API que las obtenidas por BAL¹⁹. Bouza et al. observaron que la probabilidad de API aumentaba con el número de muestras en las que se aislaba el hongo¹¹. En nuestro estudio la mayoría de las muestras fueron esputos siendo la media de 2,6 muestras positivas.

Otro aspecto importante es saber qué pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo. La existencia de una alteración estructural pulmonar puede ser un sustrato importante para *Aspergillus* spp. Hemos observado que la presencia de bronquiectasias es mayor

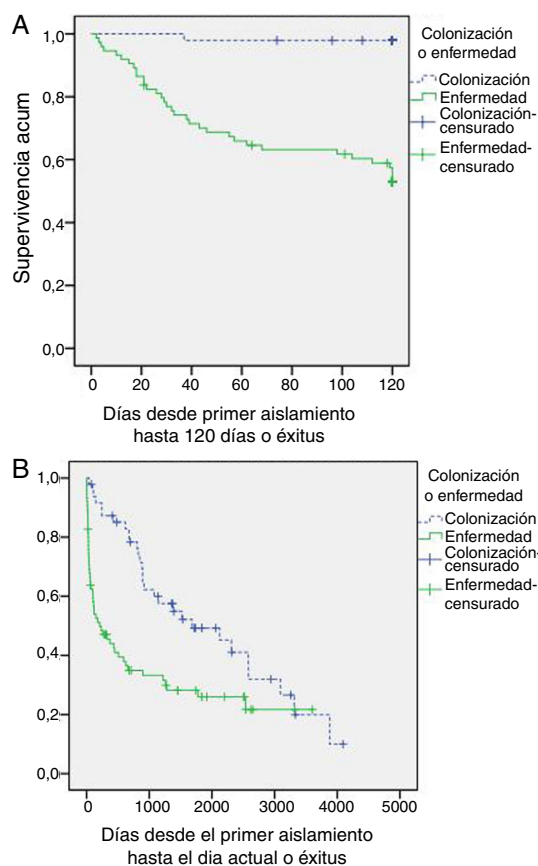


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes colonizados por *Aspergillus* y aspergilosis pulmonar a los 120 días del aislamiento (1A) y al final del periodo de seguimiento (1B) (Log Rank test $p < 0,001$).

en pacientes con AP, con un riesgo 3,6 veces mayor. Estudios previos también han indicado que pacientes con mayor severidad de la EPOC tienen una mayor susceptibilidad para desarrollar AP^{20,21}. Sin embargo nosotros no hemos observado estas diferencias al utilizar la clasificación GOLD 2017, basada en la espirometría, pero sí es más frecuente el uso de OCD entre los que se diagnostican de AP. Esto podría explicarse porque en las clasificaciones anteriores la insuficiencia respiratoria crónica se incluía directamente en el estadio IV, independientemente del FEV1. Es posible que coexistan otras indicaciones de oxigenoterapia, que supongan un factor de confusión, por lo que consideramos que son necesarios estudios específicos.

Sobre este sustrato, paciente con EPOC con patología estructural, pueden actuar otros factores que favorecen la proliferación del *Aspergillus* spp. como los esteroides. Algunos autores han descrito

que el tratamiento con esteroides se asocia a un mayor riesgo de AP^{8,22,23}. En nuestro estudio esto es así cuando se consideran los 3 meses previos al ingreso; sin embargo, durante el ingreso previo al aislamiento no hay diferencias entre los grupos y dicha variable no se sostiene en el análisis multivariante. Creemos que esto puede ser debido a la alta frecuencia de administración de esteroides en pacientes con exacerbación de EPOC. Las dosis acumuladas en ambos periodos son también mayores en pacientes con AP. Otro factor de riesgo discutido es el uso de antibioterapia previa^{8,23}. Hemos visto que los pacientes con AP han recibido antibioterapia con mayor frecuencia en los 3 meses previos al ingreso. En cambio, durante el episodio índice no se observan diferencias en cuanto al uso global de antibióticos, pero sí en cuanto al tipo, siendo más frecuente en los pacientes con AP haber recibido antibioterapia de amplio espectro. Resulta complejo interpretar estos datos, pues no podemos atribuir causalidad, y podría ser un reflejo de la mala evolución clínica del enfermo, que lleva a la escalada antibiótica previa al aislamiento de *Aspergillus* spp.

Otros factores como la hospitalización en los 3 meses previos al ingreso o el empleo de nistatina o fluconazol en el mes previo han mostrado diferencias significativas, con un riesgo 3 veces mayor de presentar AP. Estos pacientes requieren a menudo hospitalizaciones prolongadas y un uso frecuente de corticoides y antibióticos. Esto puede originar la aparición de infecciones por *Candida* spp. y consecuentemente la utilización de nistatina o fluconazol, ambos sin actividad frente a *Aspergillus* spp. El uso de estos fármacos podría originar una disminución de la colonización por *Candida* spp. favoreciendo así la proliferación de *Aspergillus* spp., como se ha mostrado en otros estudios^{24,25}.

Las alteraciones radiológicas típicas de la API son poco frecuentes en estos pacientes. Stergiopoulou et al. han descrito las lesiones histológicas que explican las alteraciones radiológicas (infiltrados y nódulos sin signo del halo) observadas en los pacientes con EPOC que reciben corticoides²⁶. En nuestro estudio las alteraciones radiológicas más frecuentes fueron los infiltrados y los nódulos; solo encontramos signo del halo en 5 pacientes.

Otro aspecto importante a destacar es la alta frecuencia de asociación con otros patógenos ya descrita por otros autores⁸. En 40 (53,3%) de los 75 pacientes con AP fue aislado otro patógeno, estando con antibiótico apropiado y mala respuesta clínica.

La mortalidad en nuestra serie alcanza cifras del 46,7% a los 120 días, aumentando hasta el 56% cuando prolongamos el seguimiento. Es de destacar que todos los casos que no han recibido tratamiento antifúngico han fallecido y que el 21,2% de los colonizados han desarrollado AP en los años posteriores con una mortalidad atribuible del 70%. Por ello creemos que es importante en estos pacientes un inicio precoz del tratamiento con fármacos eficaces como el voriconazol una vez establecida la sospecha y un seguimiento de los pacientes colonizados sobre todo si se añaden otros factores de riesgo para AP.

Tabla 5
Variables incluidas en el análisis multivariante para predecir aspergilosis pulmonar

Variables	Análisis bivariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Bronquiectasias	3,83	1,32-11,06	0,009	3,61	1,40-9,30	0,008
Oxigenoterapia continua domiciliaria	5,13	2,12-12,42	<0,001	4,39	1,60-12,01	0,004
Hospitalización 3 meses preingreso	3,85	1,77-8,37	<0,001	3,12	1,24-7,87	0,016
Corticoides 3 meses preingreso	2,93	1,29-6,69	0,009			
Antibioterapia 3 meses preingreso	3,44	1,31-9,02	0,009			
Terapia antifúngica frente a <i>Candida</i> spp.	4,61	1,90-11,17	<0,001	3,18	1,16-8,73	0,024
Sexo	1,14	0,46-2,84	0,767			
Edad			0,395			

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

En negrita se resaltan los valores significativos.

Fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio presenta las limitaciones propias de un estudio retrospectivo donde los resultados dependen de la calidad de los datos recogidos. Quizás la limitación más importante es que la mayoría de los pacientes no tienen confirmación histológica y el aislamiento fue hecho en muestras de esputo. Esto podría originar errores en la categorización de los pacientes. Otra de las limitaciones es que no todos los pacientes tienen realizados TC y galactomanano durante el episodio, lo cual dificulta poder hacer especulaciones sobre el valor de estos en el diagnóstico de la AP.

Como fortalezas cabrían destacar que son pacientes con EPOC, una población de riesgo que adquiere cada vez más importancia y poco estudiada, siendo el tamaño de la serie considerable. Además los factores encontrados son factores clínicos fáciles de obtener por la historia clínica sin necesidad de realizar procedimientos invasivos en pacientes con alta comorbilidad.

Conclusiones

En pacientes con exacerbación de EPOC y aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestra respiratoria que no mejoran a pesar de un tratamiento antibiótico y esteroideo adecuado, la OCD, las bronquiectasias, la hospitalización en los 3 meses previos al ingreso y el uso de antifúngicos frente a *Candida* spp. en el mes previo se asocian a un mayor riesgo de presentar AP. Así, ante un paciente en estas circunstancias, debemos sospechar infección por dicho hongo y plantearnos iniciar un tratamiento antifúngico de forma precoz.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002;121:1988–99.
- Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2012;30:201–8.
- Motlló C, Ferrá C, López L, Morgades M, Batlle M, Ribera JM. Tratamiento de rescate con infliximab de la enfermedad injerto contra el huésped resistente a corticoides. *Med Clin (Barc).* 2011;137:115–8.
- Perea S, Patterson TF. Invasive *Aspergillus* infections in hematologic malignancy patients. *Semin Respir Infect.* 2012;17:99–105.
- Wanderwoude KH, Blot SI, Depuydt D, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R31.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: Risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care.* 2005;9:R191–9.
- Soubani AO, Khanchandani G, Ahmed HP. Clinical significance of lower respiratory tract *Aspergillus* culture in elderly hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:491–4.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence, risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:870–7.
- Huerta A, Soler N, Esperatti M, Guerrero M, Menendez R, Gimeno A, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: The FUNGI-COPD study. *Respir Resh.* 2014;15:17.
- Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, González MR, Evrad PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: Benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001;27:59–67.
- Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2075–9.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30:782–800.
- Garbino J, Fluckiger U, Elzi L, Imhof A, Bille J, Zimmerli S. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1366–71.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
- The global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 [consultado 23 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.goldcopd.org>
- Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2017;53. Extraordinario 1.
- Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakraborti A, Blot S, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47:45–68.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: A 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:577–84.
- Escribano P, Muñoz P, Montilla P, Padilla B, Bouza E, Guinea J. Sputum and bronchial secretion samples are equally useful as bronchoalveolar lavage samples for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in selected patients. *J Clin Microbiol.* 2016;28:331–3.
- Barberán J, García-Pérez FJ, Villena V, Fernández-Villar A, Malmierca E, Salas C, et al., working group on Infectious Diseases from the Spanish Society of Internal Medicine. Development of aspergillosis in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonized by *Aspergillus* spp. *BMC Infect Dis.* 2017;17:34–9.
- Barberán J, Sanz F, Hernandez JL, Merlos S, Malmierca E, García-Pérez FJ, et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect.* 2012;65:447–52.
- Garcés Jarque JM, Terradas Robledo R, Álvarez-Lerma F, Grau Cerrato S, Salvadó Costa M, Torres-Rodríguez JM. Aspergillosis pulmonar. Papel de los corticoides como factor de riesgo asociado en el bronquítico crónico. *Rev Clin Esp.* 2003;203:472–4.
- Xu H, Li L, Huang WJ, Wang LX, Li WF, Yuan WF. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case control study from China. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:403–8.
- Castón JJ, Linares MJ, Rivero A, Casal M, Torre-Cisneros J. Factores clínicos asociados a aspergillosis pulmonar invasiva en pacientes con neumopatías crónicas y aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp. *Med Clin (Barc).* 2012;139:668–71.
- Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shuman HM, Sale GE, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:246–54.
- Stergiopoulou T, Meletiadi J, Roilides E, Kleiner DE, Schaufele R, Roden M, et al. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:349–55.