

Universidad de **Cantabria**

2025

Programa de Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud

Autor:

Pablo González García

Directores:

Javier Pardo Lledías

Moncef Belhassen García

Tesis Doctoral

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS A LA ASPERGILOSIS



Escuela de **Doctorado**



D. JAVIER PARDO LLEDÍAS, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA, PROFESOR PERMANENTE LABORAL DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que **D. PABLO GONZÁLEZ GARCÍA**, Graduado en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada “Epidemiología y factores asociados a la aspergilosis.”, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, contenidos, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado en la modalidad de *Tesis por compendio de publicaciones* ante el Tribunal correspondiente para optar al **Grado de Doctor** por la Universidad de Cantabria.

Y para que conste, firman el presente certificado en Santander, a 5 de marzo de 2025.

Fdo. J. Pardo Lledías

Fdo. M. Belhassen García

Se presenta este documento de Tesis Doctoral para optar el título de “Doctor en Medicina” por la Universidad de Cantabria en la modalidad de Tesis por compendio de publicaciones. Se aportan tres publicaciones en revistas científicas indexadas en el *Journal Citation Reports* con la adecuada relevancia, originalidad y excelencia.

ARTÍCULO PRIMERO

Título: Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients – A 21-year retrospective study.

Autores: Pablo González García, Montserrat Alonso Sardón, Amparo López Bernús, Cristina Carbonell, Ángela Romero Alegría, Antonio Muro, Inmaculada Galindo Pérez, Juan Luis Muñoz Bellido, Javier Pardo Lledías, Moncef Belhassen García.

Mycoses. 2021;64:520–527. DOI: 10.1111/myc.13239

ARTÍCULO SEGUNDO

Título: How has the aspergillosis case fatality rate changed over the last two decades in Spain?

Autores: Pablo González García, Montserrat Alonso Sardón, Beatriz Rodríguez Alonso, Hugo Almeida, Ángela Romero Alegría, Víctor José Vega Rodríguez, Amparo López Bernús, Juan Luis Muñoz Bellido, Antonio Muro, Javier Pardo Lledías, Moncef Belhassen García.

J. Fungi 2022, 8, 576. DOI: 10.3390/jof8060576

ARTÍCULO TERCERO

Título: Three-month mortality in nonhaematological patients with chronic pulmonary aspergillosis: differences between subtypes

Autores: Pablo González García, Julia Fernández-Navarro, Mónica Bru Arca, Elisa Álvarez Artero, Pablo Solís, María Pía Roiz Mesones, Juan Luis Muñoz Bellido, María Antonia García Castro, Moncef Belhassen-García, Javier Pardo Lledías

J. Fungi 2024, 10, 706. DOI: 10.3390/jof10100706

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por habérmelo dado todo.

A mi familia por estar siempre a mi lado.

A Itzi por existir.

A mis amigos por las risas.

A Javier y Moncef, directores de primera categoría, sin su apoyo y constancia esto no hubiera sido posible.

A todos los compañeros que han participado en la realización de esta tesis, ya sea de forma directa en los artículos científicos y en la base de datos o indirecta en su día a día en la atención de todos los pacientes.

ÍNDICE

Abreviaturas	13
Introducción	17
Hipótesis y Objetivos	59
Material y métodos	63
Resultados	67
Discusión	107
Conclusiones	115
Bibliografía	119
Anexos	129

ABREVIATURAS

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEMET: Agencia Estatal de Meteorología

AS: Aspergiloma simple

APC: Aspergilosis pulmonar crónica

APCC: Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica

APFC: Aspergilosis pulmonar fibrosante crónica

API: Aspergilosis pulmonar invasiva

APNC: Aspergilosis pulmonar necrotizante subaguda

BAL: Lavado broncoalveolar

CAPA: Aspergilosis pulmonar asociada al COVID-19

CD: Cluster of differentiation

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

ELISA: Ensayo por inmunoadsorción enzimática

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IDP: Inmunodeficiencias primarias

IFN: Interferón

IL: Interleucina

JAK: Janus cinasas

NET: Trampa extracelular de neutrófilos

NF: Factor nuclear

NLRP3: Receptor tipo NOD dominio pirina 3

NOD: Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos

rPAMPs: Receptores de patrones moleculares asociados a patógenos

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PD: Programmed death

RIQ: Rango intercuartílico

SAIA: Aspergilosis pulmonar invasiva subaguda

SARS-COV2: Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TC: Tomografía computarizada

Th: T helper

TLR: receptores tipo toll

TNF: Factor de necrosis tumoral

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VGFR: Factor de crecimiento endotelial vascular

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

1. Contexto general

El género *Aspergillus* spp. fue descrito por el micólogo italiano Pier Antonio Micheli en 1729, quien comprobó que la cabeza conidial de este hongo se parecía a un “*aspergillum*” (instrumento utilizado para dispersar agua bendita también llamado hisopo), comparación reflejada en la [figura 1](#). Este hongo filamentoso se caracteriza por la formación de hifas septadas, las cuales se entrelazan para formar estructuras conocidas como micelios. *Aspergillus* spp. puede crecer en una amplia variedad de temperaturas, siendo la temperatura ambiente la más favorable para su desarrollo.



Figura 1. Morfología de *Aspergillus* spp. (izq) e hisopo para asperjar (dcha) o *aspergillum*.

De las más de 300 especies conocidas de este género, sólo algunas son patógenas para el ser humano, como se muestra en la [tabla 1](#). Entre las principales están *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus terreus*, siendo *A. fumigatus* la especie más comúnmente asociada a infecciones pulmonares. Estas especies pueden distinguirse por sus características macroscópicas como el color y la textura de las colonias ([imagen 1](#)), y microscópicas, por la estructura de las hifas. En la actualidad, técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la espectrometría de masas permiten diferenciar las especies con mayor precisión y velocidad, lo que mejora tanto el diagnóstico como el tratamiento¹.

Patógenas	No patógenas
<i>A. fumigatus</i>	<i>A. oryzae</i>
<i>A. flavus</i>	<i>A. wentii</i>
<i>A. niger</i>	<i>A. sojae</i>
<i>A. terreus</i>	<i>A. glaucus</i>
<i>A. nidulans</i>	<i>A. carbonarius</i>
<i>A. versicolor</i>	<i>A. sydowii</i>
<i>A. clavatus</i>	<i>A. tubingensis</i>
<i>A. ustus</i>	<i>A. tamarii</i>

Tabla 1. Ejemplo de especies de *Aspergillus* spp.

Su capacidad para adaptarse a diferentes condiciones hace que esté presente en prácticamente todos los ecosistemas, siendo un hongo con distribución geográfica cosmopolita. Su hábitat natural es el suelo, especialmente en áreas con abundante materia orgánica en descomposición, como hojas o madera. Además, sus conidios (esporas), dado su pequeño tamaño, pueden suspenderse en el aire facilitando su dispersión e inhalación.

El clima y la geografía pueden influir considerablemente en la distribución de *Aspergillus* spp. Así, en zonas tropicales y subtropicales, las condiciones de temperatura y humedad favorecen el crecimiento de este hongo². Estas regiones, además, presentan con frecuencia una mayor incidencia de enfermedades pulmonares crónicas como la tuberculosis, lo que predispone a los pacientes a desarrollar infecciones fúngicas³.

Por el contrario, en las áreas templadas se ha observado que las concentraciones de esporas de *Aspergillus* spp. aumentan durante la primavera y el verano, cuando las condiciones de calor y humedad son más favorables. Finalmente, en regiones de latitudes más altas se ha documentado una mayor concentración de esporas durante el invierno. Aunque se ha querido atribuir al uso de calefacción en interiores, otros factores climatológicos pueden también facilitar la dispersión de los conidios⁴.

Otro aspecto relevante del ecosistema de este hongo es su presencia como contaminante en hospitales, especialmente en unidades de cuidados críticos y onco-hematología. Esto refuerza la importancia de implementar estrictas medidas de control ambiental en entornos hospitalarios, como sistemas de filtración de aire y protocolos rigurosos de limpieza, para minimizar el riesgo de infecciones. Un estudio llevado a cabo por Sautour *et al.* destacó que la contaminación del aire en interiores puede representar una fuente significativa de exposición a esporas de *Aspergillus* spp., sobre todo en pacientes hospitalizados³. Contrariamente a esta hipótesis, recientes estudios utilizando epidemiología genética han demostrado cómo muchos de los casos de aspergilosis nosocomial corresponden, en realidad, a genotipos de *Aspergillus* spp. diferentes de los presentes en medio hospitalario, similares a los existentes en medios extrahospitalarios⁵.

2. Patogenia

Vías de infección

Aunque la vía respiratoria es la forma más común de inoculación con *Aspergillus* spp., se han descrito otras rutas frecuentes por contacto y adquisición intestinal⁶. En las infecciones por contacto, los conidios de *Aspergillus* spp. presentes en el ambiente pueden colonizar superficies cutáneas tras inoculaciones accidentales como traumatismos abiertos o quemaduras. Asimismo, se ha observado que la implantación de accesos vasculares, como catéteres y vendajes contaminados, comprometen la primera línea de defensa frente a una infección⁶. Otro ejemplo de infección por contacto es la otomicosis, en la cual *A. niger* y, de forma menos frecuente *A. fumigatus* y *A. flavus*, colonizan estructuras del conducto auditivo externo originando infección ótica⁷. La afectación ocular en forma de queratitis suele deberse a *A. terreus*, *A. niger* y *A. fumigatus*⁸.

La vía digestiva constituye otra vía excepcional de infección por *Aspergillus* spp. *Aspergillus* spp. coloniza frecuentemente alimentos que, una vez ingeridos por parte de sujetos con alteraciones de la inmunidad innata y adquirida, causan infección intestinal, manifestándose como úlceras intestinales y, ocasionalmente, con una infección cecal o tiflitis⁶.

En cuanto a la adquisición por vía respiratoria, los conidios de *Aspergillus* spp., debido a su pequeño tamaño (2-3 μ m), permanecen suspendidos en el aire y son inhalados, atravesando las turbinas nasales hasta llegar a las vías respiratorias. Esto puede dar lugar, inicialmente, a la colonización del tracto respiratorio y, posteriormente, a la aparición de manifestaciones clínicas asociadas a las distintas formas de aspergilosis pulmonar. La evolución de una simple colonización a cualquiera de las formas clínicas de aspergilosis pulmonar depende de tres factores clave: la cantidad de inóculo inhalado, los mecanismos patogénicos intrínsecos del hongo y, de manera fundamental, la respuesta inmune del huésped.

Mecanismos de infección y adhesión

La inhalación de conidios de pequeño tamaño (2-3 μ m) representa el comienzo del ciclo patogénico de *Aspergillus* spp., siendo éstos capaces de alcanzar los alvéolos pulmonares con facilidad^{9,10}. El mecanismo normal del que disponemos como defensa innata, el aclaramiento mucociliar y la acción de los macrófagos alveolares, suele ser suficiente para eliminar los conidios. Sin embargo, en casos de pacientes con la inmunidad alterada o con alteraciones pulmonares estructurales, estos conidios son capaces de evitar esos mecanismos de defensa iniciales y adherirse al epitelio respiratorio. Estos sistemas de defensa juegan un papel crucial en la contención inicial frente a infecciones por *Aspergillus* spp. Mecanismos como el aclaramiento mucociliar y el reflejo de la tos son fundamentales para expulsar los conidios inhalados y prevenir la colonización. Sin embargo, en pacientes que requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica, estos mecanismos de defensa se ven comprometidos. El daño en el epitelio traqueal y bronquial asociado a estos procedimientos favorece la colonización de *Aspergillus* spp. y aumenta significativamente el riesgo de infecciones pulmonares en entornos de cuidados intensivos¹¹.

Germinación, crecimiento de hifas y factores de virulencia de *Aspergillus* spp.

Cuando los mecanismos de inmunidad se ven sobrepasados, los conidios se adhieren y son capaces de germinar y desarrollarse formando hifas filamentosas. Para ello, se sirven de una serie de factores de virulencia que degradan los componentes del tejido del huésped. Una vez producido el daño, las hifas son capaces de invadir y penetrar epitelio y endotelio, consiguiendo su diseminación a través del endotelio vascular.

Entre los mecanismos de virulencia de *Aspergillus* spp. más conocidos se encuentran:

- **Gliotoxina y otras micotoxinas:** La gliotoxina es una de las micotoxinas más estudiadas en la patogenia de la aspergilosis. Se ha demostrado que tiene propiedades inmunosupresoras ya que inhibe la fagocitosis por parte de los leucocitos y bloquea la transcripción de mediadores inflamatorios esenciales para la respuesta inmunitaria. Además, esta toxina induce la apoptosis de neutrófilos y monocitos, lo que debilita aún más la defensa inmunitaria del huésped y facilita la diseminación del hongo^{10,12}.

- **Proteasas y otras enzimas degradativas:** *Aspergillus* spp. produce varias enzimas proteolíticas que ayudan en la invasión de los tejidos del huésped. Entre estas enzimas se encuentran la serina proteasa, metaloproteinasa y aspartil proteasa. Estas enzimas degradan componentes estructurales clave de los tejidos, como la elastina y la fibrina, lo que facilita la invasión de las hifas fúngicas en el epitelio de las vías respiratorias⁹⁻¹¹.

- **Proteínas rodlet:** También conocidas como hidrofobinas, son componentes clave de la pared celular de los conidios de *Aspergillus* spp. Estas proteínas forman una capa hidrofóbica alrededor de los conidios que los protege de las especies reactivas de oxígeno generadas por las células inmunitarias. Esta protección les permite sobrevivir y persistir en las vías respiratorias⁹⁻¹¹.

• **Tropismo vascular:** Las hifas de *Aspergillus* spp. muestran un intenso tropismo vascular, lo que significa que tienen una afinidad especial por los vasos sanguíneos. Una vez que invaden los tejidos, las hifas pueden penetrar el endotelio vascular, lo que permite su diseminación a través del sistema circulatorio. Este tropismo vascular es una característica distintiva de la aspergilosis invasiva, ya que facilita la propagación del hongo a órganos distantes y contribuye a la alta morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad^{13,14}.

Respuesta inmunitaria del huésped

La integridad de los mecanismos de inmunidad innata y adquirida juegan un papel clave en la patogenia de la infección por *Aspergillus* spp. Existe correlación entre el grado de respuesta, ya sea excesiva o deficitaria, con el cuadro clínico producido por el hongo según se muestra en la **figura 2**.

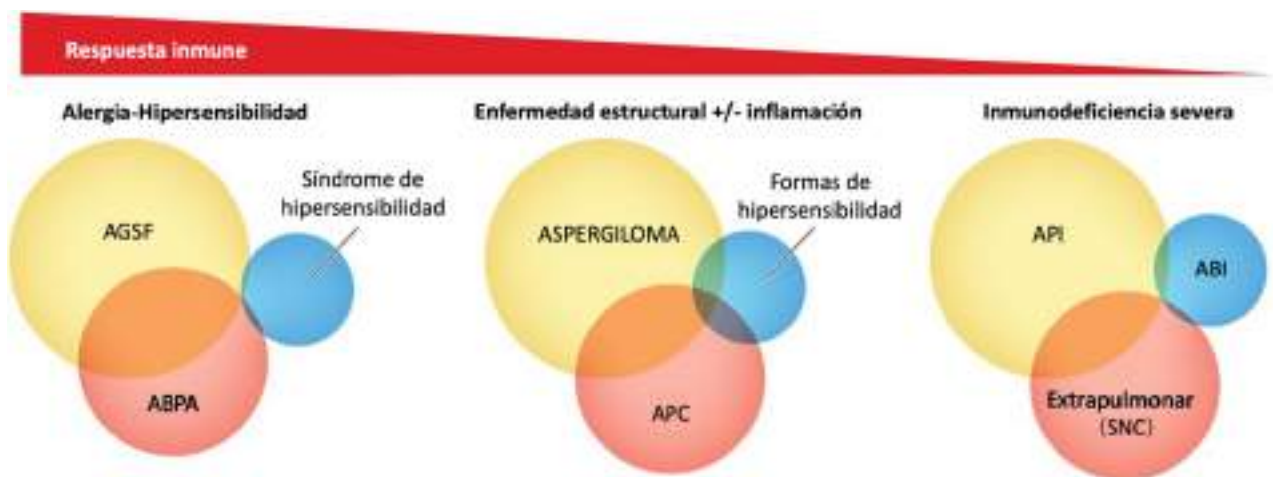


Figura 2. Síndromes asociados con aspergilosis según el estado inmunológico incluyendo los siguientes: AGSF, asma grave con sensibilización fúngica; ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; APC, aspergilosis pulmonar crónica; API, aspergilosis pulmonar invasiva; y ABI, aspergilosis bronquial invasiva. Adaptado de Latgé et al. (2019)¹.

Respuesta inmune innata

Entre los mecanismos más efectivos de la inmunidad innata está el efecto propio de la barrera mucosa, el aclaramiento mucociliar y el reflejo de la tos que juegan un papel crucial en la contención inicial frente a infecciones por *Aspergillus* spp. Sin embargo, pacientes con lesiones establecidas de la vía respiratoria (como bronquiectasias o lesiones quísticas de otro tipo), o pacientes que requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica, los mecanismos de defensa innata se ven comprometidos y los conidios son capaces de adherirse al epitelio respiratorio¹¹.

Una vez que los conidios de *Aspergillus* spp. logran adherirse al epitelio respiratorio, se activan diversos componentes de la respuesta inflamatoria innata. Estos hongos poseen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como el β -glucano y el galactomanano, que se expresan en su pared celular y pueden ser detectados tanto en tejidos como en plasma¹⁵. Los PAMPs son reconocidos por receptores específicos (rPAMPs) presentes en las células inmunitarias del huésped y en forma soluble en plasma. Entre los receptores más importantes se incluyen los receptores tipo Toll (TLR) (TLR1, TLR2 y TLR9), los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) y los receptores tipo NOD dominio pirina 3 (NLRP3), los cuales, a través de la activación del inflamasoma^{11,12,15,16}, inician una respuesta inflamatoria que busca eliminar el hongo. Además, existen otros receptores solubles como la dectina tipo 1¹², que reconoce el β -glucano, y la pentraxina 2 y 3, que actúan como opsoninas para el galactomanano, facilitando así la fagocitosis por parte de los neutrófilos activados^{10,16}. Las células fagocíticas, como los macrófagos alveolares, los monocitos y las células dendríticas, son las primeras en responder ante la invasión fúngica. Estas células fagocitan los conidios en fagosomas y desencadenan una potente respuesta inflamatoria para controlar la infección^{11,16}.

Los neutrófilos también juegan un papel esencial en esta fase de la defensa, liberando especies reactivas de oxígeno y proteasas que destruyen las hifas de *Aspergillus* spp. También elaboran las llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que son estructuras de ADN capaces de inmovilizar hongos filamentosos, atrapándolos y facilitando su destrucción^{11,17}. Los pacientes que presentan una disfunción en el sistema fagocítico, como aquellos con neutropenia o bajo tratamiento inmunosupresor (por ejemplo, pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o cáncer), ven seriamente comprometida su capacidad de defensa frente a *Aspergillus* spp, lo que favorece el desarrollo de infecciones invasivas^{9,12}.

En los últimos años, la introducción de fármacos biológicos ha transformado el tratamiento de múltiples enfermedades (autoinmunes, oncológicas, respiratorias...). Sin embargo, estos tratamientos también tienen efectos sobre el sistema inmunitario que pueden aumentar el riesgo de infecciones por *Aspergillus* spp. Los más relevantes son los siguientes:

- **Inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α):** Fármacos como infliximab y adalimumab, utilizados en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, inhiben el TNF- α , una citoquina clave en la activación de macrófagos y neutrófilos, imprescindibles en la respuesta inmunitaria contra infecciones fúngicas. La inhibición de TNF- α se ha asociado con un mayor riesgo de aspergilosis invasiva^{10,15,16}.

- **Inhibidores de janus cinasa (JAK):** Los inhibidores de JAK (JAKi), como baricitinib o tofacitinib, utilizados en oncología y reumatología, afectan varias vías de señalización inmunitaria, incluyendo aquellas que regulan la función de los neutrófilos reduciendo la capacidad del organismo de luchar contra *Aspergillus* spp.¹⁵

- **Inhibidores de interleucina 6 (IL-6):** Fármacos como tocilizumab, empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y recientemente en pacientes con enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) severo, inhiben la interleucina (IL) 6, importante en la regulación de la respuesta inflamatoria¹⁵.

- **Inhibidores de interleucina 17 (IL-17) e interleucina 23 (IL-23):** Los anticuerpos monoclonales que bloquean IL-17 (secukinumab) e IL-23 (ustekinumab), utilizados en enfermedades como la psoriasis y la espondilitis anquilosante, alteran la función de los linfocitos T helper (Th) 17, cruciales en la respuesta inmunitaria contra infecciones por hongos filamentosos como *Aspergillus* spp.^{9,15}

- **Fármacos anti cluster of differentiation (CD) 20:** Rituximab, utilizado principalmente en el tratamiento de linfomas y algunas enfermedades autoinmunes, elimina células B, afectando principalmente la respuesta humoral comprometiendo la capacidad del huésped para combatir infecciones por *Aspergillus* spp.¹⁵

Respuesta inmune adaptativa

El siguiente sistema de defensa corresponde a la respuesta adaptativa llevada a cabo por linfocitos T activados y a la producción de citoquinas, quienes estimulan la actividad fungicida de los macrófagos. Son los linfocitos T CD4+ quienes coordinan la respuesta inmunitaria secretando citoquinas Th1 y Th17 y promoviendo la respuesta proinflamatoria en la defensa contra hongos^{9,11,15}. Las células Th1 producen citoquinas como interferón (IFN) γ , que activa macrófagos para destruir las hifas fúngicas y mejorar la presentación de antígenos. Por otro lado, las células Th17 inducen una respuesta inflamatoria que recluta neutrófilos al sitio de la infección y potencia la inmunidad innata^{13,15}. Sin embargo, esta respuesta debe ser cuidadosamente regulada para evitar daños tisulares excesivos. Por ejemplo, una respuesta Th2 exagerada, asociado con la producción de interleucinas como IL-4 e IL-5, puede contrarrestar la respuesta Th1 y promover una respuesta más alérgica. En ese caso, en lugar de eliminar el hongo, favorece la sensibilización y la atopia, lo que se observa en casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica^{10,15}.

3. Formas clínicas

Aspergillus spp. puede infectar prácticamente cualquier parte del cuerpo humano, siendo el 90% de los casos el pulmón el órgano afectado. De las formas extrapulmonares, la **sinusitis crónica** y la aspergilosis cutánea son las más frecuentes⁵. La **aspergilosis cutánea** puede desarrollarse como consecuencia de la colonización de heridas⁹. El tropismo vascular característico de *Aspergillus* spp. favorece la formación de trombos, lo que conduce a focos de necrosis severa, un hallazgo que puede orientar el diagnóstico (**imagen 2**). Aunque en general se presentan en pacientes inmunocomprometidos, pueden darse casos en personas inmunocompetentes. En las personas con inmunodeficiencia grave que desarrollan aspergilosis pulmonar invasiva puede llegar a afectar órganos como el cerebro. En otros casos, puede afectar órganos como los ojos. Es más frecuente la presentación de **otitis externas** causadas por *Aspergillus* spp. (**imagen 3**), las cuales suelen manifestarse con síntomas inespecíficos pero requieren atención médica para prevenir complicaciones⁷, siendo el mismo caso que el de las **queratitis**⁸. En las infecciones por *Aspergillus* spp. en ojos y piel la infección suele producirse como consecuencia de un traumatismo o una quemadura. En estos casos, además del tratamiento con antifúngicos, suele estar indicado el tratamiento quirúrgico¹⁸. Aunque la **aspergilosis intestinal** es excepcional, *Aspergillus* spp. puede causar tiflitis y úlceras intestinales⁶. Estas formas son extremadamente raras, pero deben considerarse en el contexto de inmunosupresión o infecciones fúngicas diseminadas. En algunos pacientes, *Aspergillus* spp. puede ocasionar **endocarditis**, cuadro grave que a menudo se caracteriza por presentar hemocultivos negativos. Esta condición tiene un pronóstico desfavorable incluso con terapia combinada incluyendo tratamiento médico y quirúrgico⁶.

La aspergilosis pulmonar puede manifestarse de diversas formas en función del estado inmunológico del paciente y la situación estructural subyacente condicionada por enfermedades pulmonares latentes. Abarca un espectro clínico amplio, desde las reacciones alérgicas de curso más crónico y menos letal hasta las infecciones invasivas graves con elevada mortalidad.

Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) se desarrolla en personas que tienen una predisposición a las respuestas inmunitarias exageradas, típicamente individuos con asma o fibrosis quística. En estos pacientes, la exposición a las esporas de *Aspergillus* spp. desencadena una respuesta inmunitaria de tipo hipersensibilidad, caracterizada por una reacción alérgica exagerada en los bronquios, con predominio de inmunoglobulinas (Ig) E (IgE) e inmunoglobulinas G (IgG), generando una inflamación bronquial significativa, eosinofilia periférica y obstrucción bronquial intermitente.

La ABPA se caracteriza por inflamación y obstrucción bronquial crónica y por la formación de tapones mucosos que pueden conducir a la aparición de dilataciones bronquiales o bronquiectasias ([imagen 4](#)). Los síntomas incluyen tos con esputo espeso, sibilancias, exacerbaciones asmáticas, disnea, fiebre intermitente y, en casos graves, hemoptisis. Con el tiempo, si no se trata adecuadamente, puede llevar a daño estructural con fibrosis pulmonar residual que es completamente irreversible. A diferencia de otras formas de aspergilosis pulmonar, el hongo en la ABPA no penetra en los tejidos, sino que permanece en las vías respiratorias, desencadenando una respuesta inmunitaria anómala. La radiología de tórax y la tomografía computarizada (TC) pueden mostrar infiltrados pulmonares transitorios que cambian de localización a lo largo del tiempo (conocido como patrón migratorio), y son características las bronquiectasias centrales, visibles especialmente en los lóbulos superiores del pulmón. Este patrón de migración y recurrencia en los infiltrados se considera un hallazgo clave en el diagnóstico de ABPA¹⁹. El diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos. Los criterios obligatorios incluyen una prueba cutánea positiva para *Aspergillus* spp. o niveles elevados de IgE específica contra *A. fumigatus* junto con niveles séricos de IgE total >1.000 IU/mL²⁰. Además, se deben cumplir al menos dos de los siguientes criterios de apoyo: la presencia de precipitinas séricas o IgG contra *A. fumigatus*, características radiológicas consistentes con ABPA y un recuento de eosinófilos en sangre >500 células/L en pacientes no tratados con corticosteroides²¹. Estos criterios diagnósticos se expresan en la [tabla 2](#). El tratamiento de la ABPA incluye la utilización de glucocorticoides sistémicos para reducir la inflamación alérgica y antifúngicos como el itraconazol, que se ha demostrado eficaz para disminuir la carga

fúngica en los bronquios y reducir la necesidad de esteroides. El itraconazol es el antifúngico de elección debido a su eficacia y perfil de seguridad a largo plazo, siendo alternativas otros antifúngicos como el voriconazol y el posaconazol^{20,22}. Aunque se ha propuesto el uso de omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, no se han llevado a cabo estudios que hayan confirmado su utilidad por lo que no tiene indicación en el momento actual.

Criterios	Definición
Predisposición	Asma o fibrosis quística.
Criterios obligatorios	Se deben cumplir los 2 criterios siguientes:
	1. Prueba cutánea positiva para <i>Aspergillus</i> o niveles elevados de IgE específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i> .
	2. Niveles séricos de IgE total > 1.000 IU/mL.
Criterios de apoyo	Se deben cumplir al menos 2 de 3 de los criterios siguientes:
	1. Presencia de precipitinas séricas o IgG contra <i>Aspergillus fumigatus</i> .
	2. Características radiológicas consistentes con ABPA.
	3. Recuento de eosinófilos en sangre > 500 células/L en pacientes no tratados con corticosteroides.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de ABPA propuestos por Agarwal et al²⁰.

Aspergilosis Pulmonar Crónica

La aspergilosis pulmonar crónica (APC) afecta principalmente a personas con un grado moderado de inmunosupresión o con enfermedades pulmonares subyacentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tuberculosis pulmonar previa o la sarcoidosis y a aquellos con cierto grado de inmunosupresión, aunque no suele ser una inmunodepresión severa^{21,23}. La APC es una patología con una elevada morbilidad y una mortalidad que puede llegar a ser significativa, cercana al 50% a los 5 años si no se diagnostica y trata de manera adecuada^{24,25}. Existen diferentes formas clínicas de APC, definidas por su presentación clínica y radiológica, tal como fue establecido por Denning

et al. en las guías europeas para el diagnóstico y manejo de la aspergilosis^{5,24} y se reflejan en la **Tabla 3**.

1. Aspergiloma Simple (AS): Esta forma se desarrolla en una única cavidad pulmonar, generalmente preexistente debido a patologías como tuberculosis, sarcoidosis, hidatidosis u otras enfermedades pulmonares. El aspergiloma consiste en una masa fúngica compuesta por hifas de *Aspergillus* spp., fibrina y detritos celulares que flotan dentro de la cavidad, produciendo el característico "signo de semiluna aérea" en la TC, producido por el aire que rodea la bola fúngica⁴ (**imagen 5**). La mayoría de los pacientes con aspergiloma simple suelen ser asintomáticos, y el diagnóstico se realiza incidentalmente mediante una radiografía de tórax o una tomografía computarizada realizada por otros motivos. En algunos casos, los pacientes pueden presentar síntomas leves, siendo la hemoptisis recurrente la complicación más frecuente. En casos de aspergiloma simple sintomático, el tratamiento preferido es la resección quirúrgica de la cavidad cuando sea posible, siendo factible una cura definitiva²⁴. Si el aspergiloma no es único y se asocia con cavidades múltiples o con signos de infección activa, se clasifica como aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC)²⁶.

2. Aspergilosis Pulmonar Cavitaria Crónica (APCC): Es la forma más común de APC en todo el mundo^{27,28}. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de una o más cavidades en los pulmones que pueden crecer lentamente durante meses o años. Los síntomas comunes incluyen tos crónica, pérdida de peso, hemoptisis recurrente y disnea progresiva, que reflejan el avance de las lesiones pulmonares^{24,25,29}. Aunque la progresión de la APCC es lenta, la enfermedad puede avanzar hacia la fibrosis pulmonar crónica, lo que conduce a una pérdida significativa de la función pulmonar²⁴. Desde el punto de vista radiológico, las cavidades pueden tener paredes gruesas o delgadas y, en algunos casos, pueden contener bolas fúngicas (**imágenes 6, 7 y 8**). Los pacientes con APCC requieren tratamiento prolongado con antifúngicos orales, siendo primera elección el itraconazol o el voriconazol, esenciales para mejorar la calidad de vida y evitar la progresión de la enfermedad²¹. La mortalidad en pacientes con APCC es significativa, especialmente en aquellos con otras comorbilidades pulmonares subyacentes como la EPOC o infecciones previas por micobacterias no tuberculosas^{24,27}.

3. Aspergilosis Pulmonar Fibrosante Crónica (APFC): Esta forma surge como una complicación secundaria de la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC). La infección fúngica crónica progresa, desencadenando un proceso fibrosante que conduce a la destrucción del tejido pulmonar, seguido de su reemplazo por fibrosis extensa. A medida que la fibrosis avanza, los pacientes experimentan una reducción progresiva de la capacidad pulmonar, lo que puede derivar en insuficiencia respiratoria crónica. Desde el punto de vista radiológico, esta forma de aspergilosis se caracteriza por la pérdida de volumen pulmonar, el engrosamiento pleural y las cavidades colapsadas, lo que hace que el tratamiento sea más difícil y los resultados clínicos menos favorables^{25,27} (imágenes 9 y 10).

4. Aspergilosis Pulmonar Necrotizante Crónica (APNC): También conocida como aspergilosis pulmonar invasiva subaguda (SAIA, por sus siglas en inglés; Subacute Invasive Aspergillosis), esta variante se caracteriza por inflamación activa y destrucción del tejido pulmonar, aunque su evolución es más lenta que la de la aspergilosis invasiva aguda. Se presenta principalmente en personas con algún grado de inmunosupresión o con daño estructural pulmonar preexistente, como aquellos con EPOC avanzada, o bajo tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores. Los pacientes suelen manifestar síntomas como fiebre, astenia, disnea, hemoptisis y pérdida de peso. Aunque el cuadro clínico es inespecífico, las imágenes radiológicas revelan lesiones características, como opacidades pulmonares bilaterales que progresan en un periodo de 1 a 3 meses hacia áreas de necrosis, dando lugar a grandes cavitaciones. Estas cavitaciones pueden coexistir con nódulos que presentan el signo del halo y, en algunos casos, con aspergilomas²⁵ (imágenes 11, 12 y 13). Se trata de un cuadro clínico muy grave que puede evolucionar hacia invasión tisular con fenómenos de hemorragia pulmonar. Aunque la APNC es menos común que la APCC, tiende a tener un curso más rápido y una mayor tasa de mortalidad si no se trata adecuadamente¹⁰. El tratamiento antifúngico prolongado es esencial, pudiendo requerir intervención quirúrgica en casos graves con hemoptisis recurrente o amenazante o en casos de necrosis extensa²⁴.

Forma clínica	Definición
Aspergiloma Simple (AS)	Una cavidad pulmonar que contiene una bola fúngica, con evidencia serológica o microbiológica de <i>Aspergillus spp.</i> en un paciente no inmunocomprometido con síntomas leves o nulos, y sin progresión radiológica durante al menos 3 meses de observación.
Aspergilosis Pulmonar Cavitaria Crónica (APCC)	Una o más cavidades pulmonares (con paredes delgadas o gruesas), posiblemente con uno o más aspergilomas o material intraluminal irregular, con evidencia serológica o microbiológica de <i>Aspergillus spp.</i> ; presenta síntomas pulmonares o sistémicos significativos y progresión radiológica (nuevas cavidades, aumento de infiltrados pericavitarios o fibrosis) durante al menos 3 meses de observación.
Aspergilosis Pulmonar Fibrosante Crónica (APFC)	Destrucción fibrótica severa de al menos dos lóbulos pulmonares, complicación de la CCPA, que lleva a una pérdida importante de función pulmonar. La fibrosis suele manifestarse como consolidación, pero pueden observarse cavidades grandes con fibrosis circundante.
Aspergilosis Pulmonar Necrotizante Crónica (APNC)	Aspergilosis invasiva en pacientes moderadamente inmunocomprometidos, que ocurre en un período de 1 a 3 meses, con características radiológicas variables que incluyen cavitación, nódulos y consolidación progresiva con formación de abscesos. La biopsia muestra hifas invadiendo el tejido pulmonar y las investigaciones microbiológicas reflejan las observadas en aspergilosis invasiva, con antígeno galactomanano de <i>Aspergillus</i> positivo en sangre o fluidos respiratorios.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de APC según Denning *et al*²⁴.

Aspergilosis Pulmonar Invasiva

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es la variante más grave de la infección por *Aspergillus spp.*, afectando principalmente a personas con un sistema inmune gravemente comprometido. Esto incluye a pacientes con neutropenia prolongada, aquellos sometidos a trasplantes de médula ósea y personas que reciben altas dosis de corticosteroides o tratamientos inmunosupresores agresivos. También puede presentarse en receptores de trasplantes de órganos y en pacientes con cáncer que se encuentran en quimioterapia.

En la API el hongo *Aspergillus spp.* invade los vasos sanguíneos pulmonares, lo que conduce a necrosis tisular, infartos pulmonares y, en casos avanzados, diseminación extrapulmonar a órganos como el cerebro o los riñones. También *Aspergillus spp.* puede tener una invasión local pudiendo afectar a senos paranasales de igual forma que los mucorales. En estos pacientes se asocia a la aparición de fiebre, congestión nasal y dolor facial. La infiltración de la órbita puede causar síntomas oculares como parálisis de motores oculares y otros. La afectación por contigüidad al seno cavernoso puede producir la trombosis del mismo⁶.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes suelen presentar fiebre persistente, dolor torácico, tos y disnea. En fases avanzadas, puede haber hemoptisis secundaria a la invasión vascular, lo que empeora el pronóstico¹⁸. El diagnóstico puede ser un reto por lo inespecífico de la presentación clínica. La TC de tórax es clave en el diagnóstico, siendo el hallazgo radiológico más característico en etapas tempranas el "signo del halo". Este se produce por un área de consolidación rodeado por un halo de atenuación en vidrio deslustrado, indicativo de hemorragia perilesional por angioinvasión. En fases más avanzadas, puede observarse el "signo del aire creciente", que refleja la resolución parcial de la hemorragia y la aparición de cavidades^{18,30} (**imagen 14**). El diagnóstico microbiológico incluye la detección de galactomanano y β -D-glucano en suero o lavado broncoalveolar, que son marcadores fúngicos útiles en pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico histológico mediante biopsia tisular, aunque complicado por la dificultad para obtener la muestra, representa un diagnóstico definitivo. Sin tratamiento precoz, la API tiene una alta tasa de mortalidad, que puede superar el 50% a pesar de la terapia antifúngica adecuada³¹. El tratamiento debe ser intenso, siendo el voriconazol la primera línea de tratamiento debiendo utilizarse de forma prolongada. En casos de resistencia o intolerancia se puede combinar con la anfotericina B liposomal o ser sustituido por otros antifúngicos como las equinocandinas (caspofungina o micafungina)^{18,32}. La API sigue siendo una de las infecciones oportunistas más letales en pacientes inmunosuprimidos, con tasas de mortalidad que pueden superar el 50%, especialmente en aquellos en los que el diagnóstico se retrasa.

Aspergilosis asociada a distrés respiratorio.

La aspergilosis pulmonar invasiva es una complicación frecuente y grave en pacientes críticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con infecciones respiratorias virales severas. De ellas, destacan dos por encima del resto, el virus influenza y el síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). En estos pacientes se desarrolla una aspergilosis pulmonar invasiva en una proporción significativa de casos, con tasas de incidencia variando entre el 19% y el 33% en Europa

para COVID-19 y entre un 11% y un 28% en casos de coinfección por influenza³³⁻³⁵. La mortalidad puede superar el 50% de los casos^{36,37}.

Aunque la API es una complicación que suele darse en personas inmunodeprimidas, diferentes estudios muestran que puede presentarse en pacientes críticos sin una inmunosupresión previa conocida, principalmente en aquellos que desarrollan una insuficiencia respiratoria aguda severa con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado a infección viral^{38,39}. El daño epitelial en el parénquima pulmonar producido por la infección viral, la hipoxia y el uso de corticosteroides se describen como factores predisponentes para el desarrollo de API en estos pacientes. Son factores que debilitan la barrera de defensa inmune favoreciendo la invasión pulmonar por *Aspergillus* spp^{36,39,40}. Al presentarse en pacientes sin los factores de riesgo clásicos el diagnóstico puede sufrir una demora crucial para la supervivencia. La clínica puede ser inespecífica y destacar una mala evolución clínica pese a un tratamiento correcto, siendo las pruebas de imagen igualmente inespecíficas. El diagnóstico depende de la detección de *Aspergillus* spp. en cultivos, principalmente lavado broncoalveolar (BAL) o aspirado traqueal^{41,42}. Otros marcadores como el galactomanano pueden ser de utilidad, no obstante, en pacientes con COVID-19, el galactomanano muestra menor sensibilidad en suero³⁵. La broncoscopia permite tomar las muestras necesarias para cultivo o estudio de galactomanano y observar posibles lesiones endobronquiales. Otro método diagnóstico alternativo que se está utilizando cada vez con mayor frecuencia es la realización de PCR para la detección de *Aspergillus* spp. tanto en suero como en BAL^{34,40}. Desde el punto de vista radiológico se puede presentar como la combinación de los hallazgos típicos de SDRA junto con los de API (**imagen 15**). Hace unos años se propuso un algoritmo para el diagnóstico de API en el paciente crítico que se muestra en la **tabla 4**⁴³ y, recientemente, una adopción para el diagnóstico en pacientes con COVID-19 asociado a aspergilosis pulmonar (CAPA)⁴⁴ que se muestra en la **tabla 5**. El tratamiento no difiere de la forma de presentación habitual de la API, basado en antifúngicos como el voriconazol, la anfotericina B liposomal o, más recientemente, el isavuconazol^{33,37,44}. La mortalidad sigue siendo elevada, centrándose los esfuerzos en conseguir un diagnóstico y tratamiento más precoces. Por ello, en situaciones donde el riesgo de desarrollarlo es elevado, algunos estudios proponen considerar la profilaxis antifúngica y la necesidad de realizar investigaciones en esa línea⁴¹.

Categoría	Criterio del huésped		Criterio clínico / radiológico	Criterio micológico
Cierta	No requerido		No requerido	Prueba directa de invasión fúngica en tejidos mediante histopatología o microscopía. Cultivo positivo de un sitio estéril.
Probable (al menos 1 criterio de cada uno)	Neutropenia prolongada.		Hallazgo radiológico de lesiones circunscritas, signo del halo o signos del aire creciente.	Galactomanano ≥ 1 en suero o BAL.
	Uso de corticosteroides o inmunosupresores.			PCR positiva en suero o BAL.
	Trasplante de órgano sólido o alogénico.		Hallazgo radiológico de cavitación o consolidaciones lobares segmentarias.	Cultivo positivo de muestras respiratorias.
Posible	Al menos 1 factor	Neutropenia prolongada.	Características clínicas sugestivas, pero sin evidencia radiológica específica.	No requerido
		Uso de corticosteroides o inmunosupresores.		
		Trasplante de órgano sólido o alogénico.		

Tabla 4. Criterios diagnósticos de API según la EORTC/MSGERC⁴³.

Categoría	Criterio del huésped	Criterio clínico / radiológico	Criterio micológico
Cierta	Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR.	No requerido	Prueba directa de invasión fúngica en tejidos mediante histopatología o microscopía.
	Ingreso en UCI asociado a SDRA o insuficiencia respiratoria.		Cultivo positivo de un sitio estéril.
Probable	Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR.	CAPA traqueobronquial: ulceraciones, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras en broncoscopia.	Lavado broncoalveolar (BAL): • Cultivo positivo para <i>Aspergillus</i> spp. • Galactomanano ≥ 1. • PCR positiva.
	Ingreso en UCI asociado a SDRA o insuficiencia respiratoria.	CAPA pulmonar: Infiltrados pulmonares, nódulos o cavitaciones no atribuibles a otra causa (por TAC de tórax).	Suero: • Galactomanano índice ≥ 0.5. • PCR positiva en suero o sangre total (dos pruebas consecutivas).
Posible	Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR.	Infiltrados pulmonares, nódulos o cavitaciones no atribuibles a otra causa documentados por TAC de tórax.	Líquido de lavado no broncoscópico: • Cultivo positivo. • Galactomanano índice > 4.5 (único valor) o ≥ 1.2 en dos pruebas consecutivas. • PCR positiva.
	Ingreso en UCI asociado a SDRA o insuficiencia respiratoria.		

Tabla 5. Criterios diagnósticos de CAPA según la EMM/ISHAM⁴⁴.

4. Epidemiología

Metodología para el estudio epidemiológico de la aspergilosis pulmonar

La epidemiología de la aspergilosis pulmonar a nivel mundial no es del todo conocida debido a una serie de factores geográficos y socioeconómicos. En primer lugar, su incidencia y prevalencia varían significativamente según la región geográfica, el acceso a recursos sanitarios y las condiciones socioeconómicas, llevando a un infradiagnóstico en áreas con sistemas de salud deficientes. Además, el diagnóstico es complejo y requiere pruebas específicas como cultivos microbiológicos, TC y otras técnicas moleculares, que no están disponibles en países de menor desarrollo. También, la prevalencia de enfermedades crónicas predisponentes en poblaciones de riesgo es muy variable, lo que añade mayor heterogeneidad a los datos. A esto se suma la falta de sistemas de vigilancia estandarizados. Por último, cambios en los factores de riesgo como el aumento de la población inmunodeprimida debido al envejecimiento global, el uso de terapias inmunosupresoras y la aparición de nuevas enfermedades como el COVID-19 están modificando de forma dinámica la distribución epidemiológica.

Para estimar su incidencia y prevalencia se han empleado tres enfoques epidemiológicos diferenciados que han consistido en:

- a) Estimaciones basadas en la prevalencia de factores de riesgo clásicos. Estas estimaciones están basadas en la prevalencia de enfermedades asociadas a la aspergilosis pulmonar. Por ejemplo, la aspergilosis pulmonar crónica se evalúa en función de las cifras de prevalencia de tuberculosis en la población, mientras que las formas invasivas se analizan en relación con la prevalencia de enfermedades hematológicas o trasplantes. Sin embargo, este enfoque tiene la limitación de considerar únicamente los factores de riesgo tradicionales sin incluir los emergentes, que actualmente están adquiriendo relevancia en la aparición de infecciones fúngicas.

- b) Estimaciones basadas en registros prospectivos de casos. Este enfoque ofrece una visión puntual de la situación de la enfermedad en áreas específicas. No obstante, no permite realizar un seguimiento longitudinal y depende en gran medida del interés de los laboratorios de referencia, lo que puede introducir sesgos de selección en los datos recopilados.
- c) Estimaciones basadas en registros hospitalarios de casos clínicos. La utilización de bases de datos hospitalarias proporciona una herramienta útil para obtener una visión más precisa de la enfermedad. Este sistema tiene la ventaja de facilitar el seguimiento de enfermedades que requieren ingreso hospitalario durante períodos prolongados y ha demostrado ser útil en otros modelos de infecciones graves. Sin embargo, los registros hospitalarios dependen de diagnósticos clínicos, lo que puede dar lugar a sesgos de clasificación en algunos casos.

Incidencia y prevalencia

En términos globales, se estima que más de 3 millones de personas padecen aspergilosis pulmonar crónica, mientras que la aspergilosis invasiva se calcula que afecta a unas 250.000 personas al año en todo el mundo⁴⁵. Estos números han mostrado un incremento debido al aumento de los factores de riesgo conocidos^{46,47}. En países como el Reino Unido, la incidencia de la aspergilosis invasiva oscila entre 4,59 y 7,7 casos por millón de habitantes al año, mientras que en los Países Bajos se observan patrones similares describiéndose a su vez incidencia similar a 4,59 casos por millón de habitantes^{48,49}.

En cuanto a la aspergilosis pulmonar crónica, ha comenzado a ser reconocida como un problema de salud pública en las últimas dos décadas siendo apreciada su incidencia. Se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables y aún no se ha definido una estrategia óptima de manejo. Su prevalencia varía significativamente entre regiones, desde 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes en Europa hasta más de 43 casos por 100.000 habitantes en África Subsahariana^{23,25,29}. Estas diferencias reflejan la diversidad en los factores de riesgo, así como la necesidad de una mejor caracterización de cara a aplicar estrategias que mejoren su detección y tratamiento. La mortalidad asociada a

APC presenta variaciones significativas en la literatura médica, lo que dificulta establecer una tendencia clara de aumento o disminución. Los estudios publicados muestran resultados en la mortalidad a 5 años que varían del 15% al 85%^{27,50}, subrayando la gravedad de esta enfermedad.

En España, aunque no se cuenta con datos exhaustivos, un estudio de registro prospectivo basado en el aislamiento microbiológico de casos denominado FILPOP realizado en 23 hospitales durante dos meses, estimó una prevalencia cercana al 0,002% (0,018 por cada 1.000 habitantes)⁵¹.

Otro trabajo, que utilizaba la prevalencia de factores de riesgo clásicos, estimó 1.200 casos de aspergilosis invasiva al año, con una incidencia de 2,75 casos por 100.000 habitantes⁵². Asimismo, se calcula que hay unos 4.300 casos anuales de formas crónicas de la enfermedad, con una tasa de 9,19 casos por 100.000 habitantes, además de una cifra similar de casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica con una tasa también de 9,19 casos por 100.000 habitantes⁵⁰.

Es importante señalar que estos elevados datos de infección por *Aspergillus* spp. contrastan con la escasa cantidad de series de casos reportadas en algunos países, lo que podría indicar una sobreestimación en determinadas áreas²⁹.

Factores de riesgo: clásicos y emergentes

Como se mencionó anteriormente, la inmunidad innata y adaptativa desempeñan un papel fundamental en la comprensión de la patogenia de la infección por *Aspergillus* spp. En este contexto, la situación inmunológica del huésped es un factor clave y existen diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de esta infección. Estos factores han evolucionado a lo largo del tiempo (**figura 3**) y pueden clasificarse en dos categorías: clásicos y emergentes.

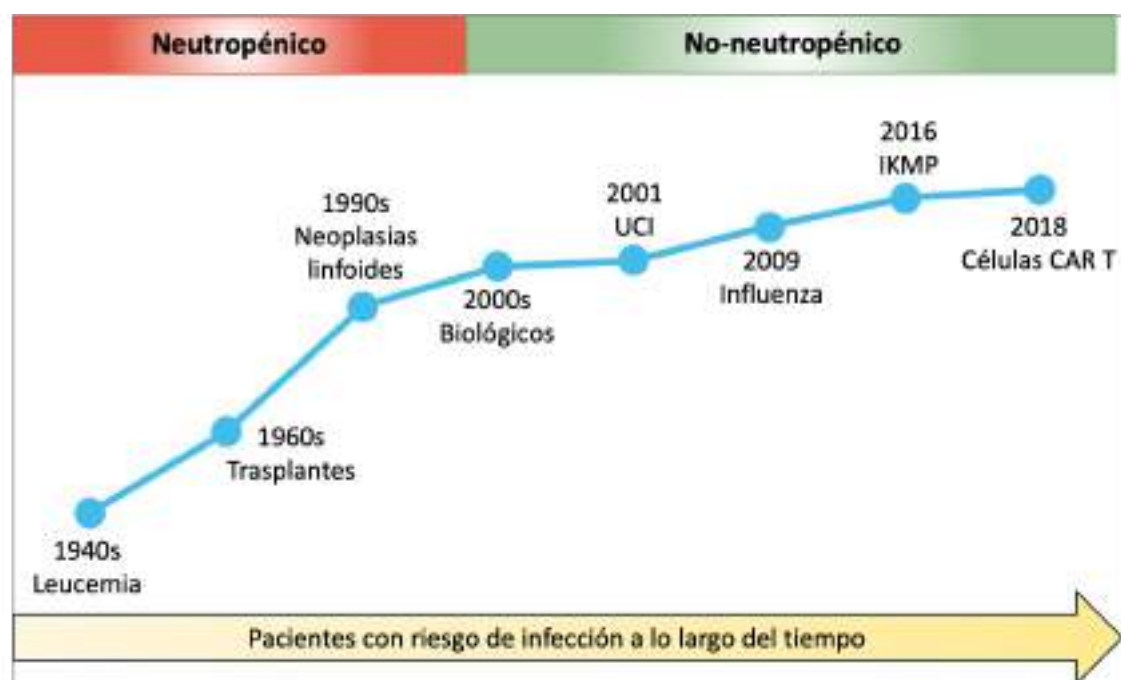


Figura 3. Tendencias epidemiológicas de aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos y no neutropénicos. UCI, unidad de cuidados intensivos; IKMP, inhibidor de quinasas de molécula pequeña; células CAR T, células T receptoras de antígeno quimérico. Adaptado de *Latgé et al*¹.

Factores de riesgo clásicos

Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de infecciones por *Aspergillus* spp. se asocian principalmente con la inmunosupresión prolongada y las patologías pulmonares preexistentes. Los avances médicos, como los trasplantes de órganos sólidos y la quimioterapia, han aumentado la prevalencia de estos factores, al tiempo que han ampliado la población vulnerable a la aspergilosis.

La inmunosupresión, tanto en pacientes trasplantados como en aquellos sometidos a tratamiento con corticosteroides o quimioterapia, disminuye significativamente la capacidad del organismo para combatir infecciones, lo que facilita la invasión por *Aspergillus* spp. Además, enfermedades pulmonares crónicas como la (EPOC) o las secuelas de la tuberculosis, crean un ambiente propicio para la colonización y el desarrollo de formas invasivas o crónicas de aspergilosis.

Inmunosupresión prolongada

La inmunosupresión prolongada es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones invasivas por *Aspergillus* spp., ya que compromete la capacidad del organismo para eliminar este patógeno. Este estado de inmunosupresión puede deberse a trastornos congénitos del sistema inmunitario o al uso crónico de medicamentos inmunosupresores en pacientes trasplantados o bajo tratamiento con corticosteroides.

- Las **inmunodeficiencias primarias (IDP)** son enfermedades congénitas que alteran la función del sistema inmunitario, incrementando la susceptibilidad a infecciones. Entre ellas, destaca el síndrome de hiper-IgE, caracterizado por infecciones recurrentes, niveles elevados de IgE y mayor riesgo de infecciones fúngicas como las causadas por *Aspergillus* spp. Los pacientes con esta enfermedad presentan una respuesta defectuosa de neutrófilos y una disfunción en la señalización de interleucinas como IL-17, lo que facilita la invasión del hongo⁵³. Este síndrome refleja cómo las alteraciones genéticas del sistema inmune predisponen a infecciones graves.

- **Trasplante de órgano sólido:** España es el país con la mayor tasa de trasplantes por cada 100,000 habitantes⁵⁴. Los trasplantes de órganos sólidos, como el trasplante de hígado, corazón o pulmón, exigen la administración crónica de inmunosupresores para evitar el rechazo, lo que predispone a infecciones oportunistas como la aspergilosis. La incidencia acumulada de infecciones por *Aspergillus* spp. varía según el órgano trasplantado: la infección es más frecuente en los trasplantes de pulmón (6% de media) y menos en los trasplantes de riñón (0.7% de media)⁵⁵. En cuanto a la aparición de la infección, la mediana desde el trasplante también varía dependiendo del órgano: en trasplantes de hígado, la mediana es de 17 días (RIQ 6–1,107), mientras que en trasplantes de pulmón es de 120 días (RIQ 4–1,410). Las infecciones en trasplantes hepáticos ocurren mayoritariamente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y suelen ser de tipo invasivo, con mayor riesgo en casos de retrasplante⁵⁵.

Los pacientes con trasplante de pulmón tienen un alto riesgo de colonización por *Aspergillus* spp. (hasta un 15%), con presentaciones iniciales de traqueobronquitis, especialmente en las anastomosis bronquiales, durante los primeros meses. Posteriormente, las infecciones tienden a volverse invasivas. En los trasplantes unipulmonares, la infección frecuentemente afecta al pulmón nativo. Estas infecciones pueden deberse a cepas de *Aspergillus* spp. adquiridas de forma nosocomial o en el hogar del paciente⁵⁶. Además de las infecciones pulmonares, la aspergilosis en pacientes trasplantados puede manifestarse en localizaciones cutáneas, vasculares o rinocerebrales, siendo más común en pacientes tratados con corticosteroides⁵⁵.

• **Terapia con corticosteroides:** Los glucocorticoides son uno de los agentes terapéuticos más utilizados en la práctica clínica, y su capacidad antiinflamatoria los convierte en una opción de primera línea en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, alérgicas, neoplasias linfoides y en el manejo del rechazo en trasplantes⁵⁷. Los mecanismos precisos de acción de los glucocorticoides no están completamente aclarados, pero se sabe que participan en procesos fundamentales como la homeostasis metabólica, la proliferación celular y la regulación de la respuesta inmunitaria⁵⁸.

En cuanto a su actividad inmunosupresora, los glucocorticoides actúan bloqueando los receptores de glucocorticoides e inhibiendo factores clave como el factor nuclear (NF) κ B (NF- κ B), que regula la transcripción de genes para interleucinas como la IL-1, IL-2, IL-4 e IL-6, así como del interferón gamma (INF- γ)⁵⁸. Esta inhibición reduce la capacidad del organismo para combatir infecciones, incluyendo la aspergilosis. Además, los glucocorticoides afectan los mecanismos oxidativos y no oxidativos de neutrófilos y macrófagos alveolares, lo que dificulta la eliminación de conidios e hifas de *Aspergillus* spp. La inhibición de la apoptosis y la promoción de la necrosis también crean un ambiente inflamatorio que favorece la proliferación de hifas y su invasión tisular⁵⁹.

En los pacientes bajo tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides, el riesgo de aspergilosis invasiva es considerablemente mayor. Las manifestaciones clínicas varían desde formas subagudas con nódulos que evolucionan rápidamente a cavitaciones, hasta formas primariamente invasivas que, a diferencia de lo que ocurre

en pacientes neutropénicos, pueden presentarse como bronconeumonía o con patrones variables en la tomografía, incluyendo nódulos pulmonares o áreas de vidrio deslustrado. La administración prolongada de estos fármacos aumenta el riesgo de infección por *Aspergillus* spp., especialmente en aquellos pacientes que requieren dosis elevadas durante largos periodos⁵⁹.

Patología pulmonar preexistente

Las enfermedades pulmonares crónicas constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de aspergilosis, son causadas por el propio daño estructural y la alteración secundaria de los mecanismos de defensa innata en el tracto respiratorio.

• **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):** El daño pulmonar en los pacientes con EPOC genera un ambiente favorable para la colonización por *Aspergillus* spp., comprometiendo la motilidad mucociliar y dificultando la eliminación de los conidios del hongo. Se han descrito diferentes síndromes clínicos asociados a la infección por *Aspergillus* spp. en pacientes con EPOC⁶⁰. En particular, la colonización por *Aspergillus* spp. es más frecuente en aquellos con EPOC en estadio avanzado (GOLD 3 y 4), lo que puede dar lugar al desarrollo de aspergilosis invasiva⁶¹. En algunos estudios, sin embargo, no se ha podido establecer una clara asociación entre la aspergilosis y la mayor severidad de la EPOC⁶².

Varios factores de riesgo adicionales han sido descritos en estos pacientes, incluyendo el uso de corticosteroides antes del ingreso, el empeoramiento radiológico con cavitaciones, la insuficiencia respiratoria que requiere ingreso en UCI, y la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca⁶². En cuanto a la aspergilosis crónica, la EPOC es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas, afectando entre el 9% y el 53% de todos los casos diagnosticados⁶⁰. Además, la EPOC también se ha identificado como un factor de riesgo significativo para la mortalidad en pacientes con aspergilosis invasiva y crónica⁶³.

- **Tuberculosis:** Hasta dos terceras partes de los pacientes que han presentado tuberculosis desarrollan secuelas radiológicas post-infección, y entre el 20% y el 40% presentan cavitaciones pulmonares residuales⁶⁴. Estas cavitaciones favorecen la colonización por conidios de *Aspergillus* spp., lo que incrementa el riesgo de aspergilosis crónica⁶⁴. En un estudio realizado en Uganda, la incidencia de aspergilosis crónica pulmonar entre los pacientes con cavitaciones residuales fue del 6.5%, comparado con solo un 0.2% en aquellos sin cavitaciones⁶⁵. Se ha demostrado que cavidades post-tuberculosis mayores de 2.5 cm de diámetro aumentan el riesgo de desarrollar precipitinas o IgG para *Aspergillus* spp. y la aparición de aspergilomas²⁶. Estudios recientes han mostrado que entre un 6.3% y un 13% de los pacientes con cavidades post-tuberculosis cumplen con los criterios diagnósticos de aspergilosis pulmonar crónica (APC)²⁶. La tuberculosis es la comorbilidad respiratoria más frecuentemente asociada a APC, con presencia en entre el 17% y el 93% de todos los casos reportados⁶⁶.

- **Sarcoidosis:** Los pacientes con sarcoidosis pueden complicarse con infección por *Aspergillus* spp., particularmente aquellos con formas fibroquísticas. Hasta el 12% de los pacientes evaluados en una serie presentaron infección por *Aspergillus* spp. durante la evolución de la enfermedad⁶⁷.

- **Hidatidosis pulmonar:** Los quistes hidatídicos pulmonares también pueden verse sobreinfectados por *Aspergillus* spp. En una serie de 37 pacientes con hidatidosis pulmonar sobreinfectada, tres presentaban infección por *Aspergillus* spp.⁶⁸

- **VIH:** Aunque la aspergilosis no es una infección definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la coinfección con *Aspergillus* spp. ha sido descrita en la literatura. En una revisión reciente, más del 95% de los pacientes coinfectados presentaban niveles de CD4+ menores de 100 células/mm³, y la mortalidad asociada fue alta⁶⁹.

Factores de riesgo emergentes

En los últimos años, han surgido nuevos factores de riesgo para la aspergilosis, muchos de ellos vinculados al uso de inmunosupresores y a la aparición de infecciones virales emergentes como el COVID-19. Estos factores aumentan la susceptibilidad a infecciones fúngicas, especialmente en pacientes con condiciones graves que afectan su sistema inmunitario o pulmonar.

Nuevos inmunosupresores y terapias biológicas

El desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores y terapias biológicas ha revolucionado el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neoplásicas en los últimos 20 años. Sin embargo, muchos de estos tratamientos aumentan el riesgo de infecciones fúngicas como la aspergilosis al comprometer las defensas inmunitarias del organismo. En el apartado sobre alteraciones inmunitarias ya se mencionó que los inhibidores de TNF- α (como infliximab, adalimumab y etanercept), los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (como ibrutinib) y los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) como bevacizumab se han asociado con un aumento en la incidencia de infecciones por *Aspergillus* spp. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta predisposición aún no se comprenden por completo.

Por otro lado, algunos inhibidores de muerte programada (PD, por sus siglas en inglés) PD-1/PD-L1 podrían tener un efecto protector en ciertos modelos de infección fúngica, mostrando la diversidad de efectos que estos fármacos pueden tener sobre el riesgo de infección⁵³.

Infecciones emergentes

Las infecciones virales como el virus de la influenza y el SARS-CoV-2 han revelado ser factores de riesgo importantes para el desarrollo de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes gravemente afectados.

• **Influenza:** La pandemia de gripe causada por el virus influenza H1N1 en 2009 puso de manifiesto el riesgo elevado de sobreinfección fúngica. Los primeros casos de sobreinfección en pacientes con virus influenza datan de los años 50 del siglo pasado⁷⁰. La sobreinfección se da especialmente en pacientes con SDRA bajo ventilación mecánica, siendo también factores que incrementan el riesgo el uso de corticoides y otros inmunosupresores, con una mortalidad significativamente alta en los casos graves⁴¹.

• **COVID-19:** La infección por SARS-CoV-2 grave, que también provoca daño pulmonar severo, se ha asociado con una alta prevalencia de aspergilosis pulmonar invasiva, particularmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). La prevalencia de esta sobreinfección varía ampliamente en los estudios, desde un 3% hasta un 39%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados para detectar CAPA⁷¹. La inflamación grave provocada por el virus, junto con el uso de corticoides e inmunomoduladores, son factores que incrementan este riesgo⁷².

5. Diagnóstico

Llegar a un diagnóstico de certeza en cualquiera de las formas de presentación de la aspergilosis supone un desafío clínico. Para ello, se requiere una combinación de herramientas diagnósticas entre las que se encuentran la historia clínica (factores de riesgo y datos clínicos), las pruebas de imagen (fundamentalmente tomografía computerizada) y las pruebas de laboratorio (microbiológicas a histológicas). Las dificultades para diferenciar entre colonización por *Aspergillus* spp. y una verdadera infección activa también suponen un obstáculo en el diagnóstico de esta infección^{62,73-75}.

Evaluación clínica

La evaluación clínica de la aspergilosis pulmonar comienza con la identificación de los síntomas, que suelen ser totalmente inespecíficos y comunes a muchas patologías respiratorias, como la tuberculosis, la EPOC, las infecciones bacterianas crónicas o el cáncer de pulmón. Esta similitud puede retrasar el diagnóstico de aspergilosis, especialmente porque algunas de estas condiciones también son factores de riesgo para la infección por *Aspergillus* spp.^{62,76} Los pacientes suelen presentar síntomas como tos persistente, hemoptisis, disnea, fiebre y pérdida de peso. La presencia de estos signos inespecíficos en pacientes con factores de riesgo como los descritos en el apartado sobre las formas clínicas debe alertar sobre la posibilidad de una infección por *Aspergillus* spp. Esto es especialmente relevante en casos donde los síntomas persisten a pesar del tratamiento convencional o cuando se observa un empeoramiento progresivo del estado clínico sin una causa clara^{62,73,76}.

Radiodiagnóstico

Las imágenes radiológicas, especialmente la tomografía computarizada (TC) de tórax, son fundamentales para el diagnóstico y varían según la forma clínica. La TC permite identificar características distintivas según la forma clínica de la aspergilosis. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), las imágenes típicamente muestran infiltrados pulmonares migratorios y bronquiectasias centrales^{62,74}. En la aspergilosis pulmonar crónica (APC) las cavidades pulmonares de paredes gruesas, fibrosis y los aspergilomas son los hallazgos más frecuentes, reflejando la progresión lenta y crónica de la enfermedad⁷⁵. Por otro lado, la aspergilosis pulmonar invasiva (API), la forma más grave, se caracteriza por la presencia de nódulos pulmonares rodeados de un halo de baja atenuación, consolidaciones y el signo de la media luna en etapas avanzadas, lo cual es indicativo de necrosis tisular^{76,77}. El uso de TC también es crucial para el seguimiento de la respuesta al tratamiento antifúngico y para la detección de complicaciones, como la hemoptisis masiva^{74,77}.

Pruebas de laboratorio: diagnóstico microbiológico e histológico

El diagnóstico de cualquiera de las formas clínicas de aspergilosis requiere la identificación microbiológica de *Aspergillus* spp. Los métodos de diagnóstico se pueden clasificar en métodos directos y métodos indirectos.

Los métodos directos se basan en la identificación de hifas de *Aspergillus* spp. en muestras histológicas y en cultivos microbiológicos (**imagen 14**). No obstante, debido a la baja sensibilidad de los cultivos tradicionales, se han desarrollado y validado técnicas avanzadas de diagnóstico directo, como la amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR y la detección de moléculas antigénicas, como el galactomanano y el β -1,3-D-glucano. Estas técnicas son particularmente útiles para el diagnóstico de formas invasivas de la enfermedad.

Por otro lado, los métodos indirectos se centran en la detección de anticuerpos frente a *Aspergillus* spp., como las subclases IgE e IgG. Estos métodos son especialmente útiles en el diagnóstico de formas de hipersensibilidad (como la ABPA) y en las formas crónicas pulmonares, respectivamente.

Es fundamental interpretar los resultados de estas pruebas en conjunto con los hallazgos clínicos y radiológicos para diferenciar entre una simple colonización fúngica y una infección activa^{62,75}.

Métodos de diagnóstico directo

Detección en muestras histológicas

La histología desempeña un papel fundamental en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar, especialmente en formas invasivas y en las formas crónicas donde la diferenciación entre infección activa y colonización es esencial. A través del examen histopatológico se pueden visualizar directamente las características morfológicas del hongo *Aspergillus* spp. en el tejido afectado, incluyendo la detección de hifas septadas ramificadas en ángulo agudo, que son patognomónicas de la infección fúngica por *Aspergillus* spp.^{62,78} El examen histológico permite no solo confirmar la presencia del

hongo y considerar la especie, sino que también nos permite evaluar la extensión de la invasión tisular y la respuesta inflamatoria del huésped.

En la aspergilosis invasiva, la invasión de los vasos sanguíneos por las hifas, conocida como angioinvasión, es un hallazgo fundamental que se correlaciona con un pronóstico desfavorable^{62,74}. En ocasiones, el diagnóstico se confirma por la detección de este hongo en otras muestras en lesiones cerebrales, cutáneas etc.

En la aspergilosis pulmonar crónica, muestras tomadas de cavidades pulmonares pueden revelar fenómenos de inflamación granulomatosa o fibrosis con clásicas hifas de *Aspergillus* spp., lo que ayuda a diferenciar la APC de otras enfermedades pulmonares crónicas, constituyendo el patrón oro²⁸. Además de la visualización de *Aspergillus* spp. en tejidos, es posible identificarlo en muestras respiratorias frescas, ya sea mediante un frotis directo con o sin hidróxido de potasio, o utilizando colorantes específicos como Calcofluor White o Blancophor R. El empleo de estos colorantes mejora significativamente la sensibilidad diagnóstica en las muestras respiratorias directas.

Cultivo de hongos

La detección de *Aspergillus* spp. puede realizarse a partir de cultivos de muestras respiratorias permitiendo no sólo identificar la especie fúngica, sino también poder evaluar la sensibilidad a diferentes antifúngicos (antifungigrama)^{62,75}. *Aspergillus* spp. puede crecer en medios de crecimiento de hongos como el Sabouraud a temperaturas entre 30°C y 37°C en 72 horas. El color de la colonia, el tamaño de los conidios, la morfología y la disposición septada de las hifas puede ayudar a la identificación de la especie, aunque frecuentemente la disponibilidad de MALDI-TOF y la secuenciación permite la confirmación diagnóstica a nivel de especie. A pesar de estas medidas, la sensibilidad de las técnicas de detección directa y cultivos en muestras respiratorias para aspergilosis resulta inferior al 30%⁷⁹. Dado que *Aspergillus* spp. es un microorganismo ubicuo, el valor predictivo positivo de una muestra respiratoria varía mucho en relación a los factores de riesgo existente. Así, para los pacientes con EPOC se ha determinado que un cultivo positivo se asociaría con hasta un 11% de probabilidad de aspergilosis pulmonar y, en pacientes severamente inmunodeprimidos, sería superior al 60%¹.

Detección de ácidos nucleicos

Las técnicas moleculares fundamentalmente basadas en la PCR y PCR cuantitativa se han demostrado de utilidad permitiendo la detección rápida y específica del ADN fúngico en muestras clínicas, incluyendo esputo, BAL y tejido pulmonar. La PCR es un método bastante más rápido que el cultivo por lo que puede ser útil en casos de aspergilosis invasiva donde el tiempo apremia. Además, la PCR puede ayudar en la identificación de especies específicas de *Aspergillus* spp., lo que es relevante para la elección del tratamiento antifúngico^{77,78}.

Detección de antígenos fúngicos

La detección de polisacáridos específicos de la pared celular de los hongos en suero y también en BAL constituye una herramienta muy importante en el diagnóstico precoz de la infección por *Aspergillus* spp. Los antígenos más estudiados aplicados a la clínica actual son el galactomanano y el β -1,3-D-glucano.

Galactomanano. El galactomanano es un polisacárido de origen exclusivamente fúngico liberado por las hifas de *Aspergillus* spp. y se ha demostrado fundamental en el reconocimiento antigénico iniciando la respuesta inmune al unirse a r-PAMP. El galactomanano se puede detectar mediante ensayo por inmunoabsorción enzimática (ELISA) en suero y en BAL en pacientes con aspergilosis invasiva. Un resultado en densidad óptica en suero $>0,5$ en pacientes de alto riesgo como pacientes con trasplantes alogénicos de médula ósea sin profilaxis o en pacientes con neutropenia prolongada puede facilitar la decisión de un tratamiento preventivo en dichos sujetos⁷⁹. La sensibilidad y especificidad de galactomanano para el diagnóstico de aspergilosis invasiva se sitúa entre el 80-90%⁷⁶⁻⁷⁸. Por el contrario en pacientes no neutropénicos se ha visto que el rendimiento diagnóstico del galactomanano en sangre es muy inferior. Además, la detección de galactomanano en BAL se ha demostrado también útil en pacientes trasplantados de pulmón y en pacientes en UCI con distrés respiratorio, infección por COVID o virus influenza. La presencia de un galactomanano con resultados $>1,5$ presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 90%. Se han descrito falsos

positivos en pacientes en tratamiento con algunos β -lactámicos pero no los más comunes como penicilinas y cefalosporinas, ni para otros de origen fúngico como eritromicina, gentamicina, vancomicina ni para los de origen sintético como las quinolonas. La aplicación de galactomanano y PCR de forma combinada seriada ha contribuido en mejorar el pronóstico de pacientes de alto riesgo⁸⁰.

β -1,3-D-glucano. Es otro polisacárido, compuesto por monómeros de glucosa, presente en la pared celular de numerosos hongos, excepto en las zigomicosis. Aunque es un marcador panfúngico, su baja especificidad limita su utilidad diagnóstica. Un estudio realizado en 62 pacientes con diferentes infecciones fúngicas reportó una sensibilidad del 50% y una especificidad del 52% para el diagnóstico de aspergilosis invasiva⁸¹.

Además, esta técnica presenta varias limitaciones, como un alto índice de falsos positivos, dificultad en la interpretación de resultados en presencia de hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia o hemólisis, y una alta susceptibilidad a la contaminación externa. También, la cinética de eliminación del β -1,3-D-glucano no está completamente definida, lo que dificulta su uso para el seguimiento de pacientes infectados^{82,83}.

Métodos de diagnóstico indirecto

Diagnóstico serológico

En pacientes inmunocompetentes la detección directa de *Aspergillus* spp. o los antígenos fúngicos referidos presentan una menor sensibilidad. En estos casos la detección indirecta de anticuerpos IgG específicos contra *Aspergillus* spp. y la detección de precipitinas permite el diagnóstico de infección crónica pulmonar o las formas de hipersensibilidad. Los anticuerpos IgG específicos se producen como respuesta a la exposición prolongada o infección crónica por el hongo. La prueba se realiza típicamente mediante ELISA, que ofrecen alta sensibilidad, aunque los valores de densidad óptica no permiten evaluar el título de anticuerpos en el suero del paciente. La detección de precipitinas evalúa la presencia de complejos inmunes formados por la unión de anticuerpos a antígenos de *Aspergillus* spp. Las precipitinas se detectan mediante

técnicas como la inmunodifusión, que permite observar la formación de bandas precipitantes en el suero del paciente. Su presencia es un indicador de una exposición significativa al hongo *Aspergillus* spp. y es especialmente útil en el diagnóstico de ABPA⁸⁴.

6. Tratamiento

El tratamiento de la aspergilosis pulmonar varía según la forma clínica de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente. El objetivo principal es la erradicación de la infección causada por este hongo y con ello disminuir las graves complicaciones (como la hemoptisis masiva, la fibrosis pulmonar y la insuficiencia respiratoria) y, finalmente, disminuir la mortalidad. Ocasionalmente, en las situaciones de hipersensibilidad a antígenos (ABPA), puede ser necesario realizar tratamiento con inmunomoduladores para mantener la función respiratoria^{6,85}.

Por tanto, el tratamiento farmacológico debe basarse en el uso de antimicrobianos con efecto antifúngico. Sólo de forma ocasional puede precisar tratamiento quirúrgico para el control de infecciones que no responden a antifúngicos, en aspergiloma simple o en el tratamiento de complicaciones graves^{18,77}. Las investigaciones más recientes se centran en el desarrollo de terapias con menor toxicidad y mayor eficacia, especialmente en pacientes con aspergilosis invasiva, donde la tasa de mortalidad sigue siendo alta⁷⁷. Las recomendaciones de las guías europeas se muestran en la [Tabla 6](#)⁷⁹.

Tratamiento médico

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar pertenecen a una de las siguientes clases: triazoles, polienos y equinocandinas.

1. **Triazoles:** Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del ergosterol, un componente esencial de la membrana celular fúngica. Estos antifúngicos tienen un amplio espectro de acción contra hongos filamentosos entre los que se incluye el género *Aspergillus* spp. Son el tratamiento de primera línea para la API debido a su eficacia y buena penetración tisular, aunque su uso puede verse limitado por interacciones farmacológicas y efectos secundarios⁶.
 - a. **Voriconazol:** El voriconazol presenta una alta eficacia contra especies de *Aspergillus* spp. y tiene una buena penetración en el tejido pulmonar lo que le convierte en uno de los tratamientos de elección frente a dicho hongo. Además, su buena disponibilidad (del 95%) le permite realizar una secuenciación a tratamiento oral. Las dosis iniciales en pacientes con API son 6 mg/kg/12 horas. La determinación de niveles de voriconazol se realiza entre el 2º y el 5º día del inicio de la terapia y permite optimizar el tratamiento. Así, una concentración entre 1-5,5 mg/L se considera adecuada para pacientes en profilaxis y tratamiento, aunque en casos de aspergilosis invasiva diseminada unos niveles entre 2 y 6 mg/L podrían ser algo más eficaces⁷⁹. El voriconazol también se ha consolidado como tratamiento de primera línea para las formas de aspergilosis pulmonares invasivas en pacientes no hematológicos como los pacientes trasplantados, con infección VIH y otras⁷⁹. También, se ha demostrado la utilidad de voriconazol en la profilaxis y en el tratamiento preventivo de pacientes con trasplante de médula ósea y hemopatías malignas con tratamiento mieloablativo que presentan galactomanano y PCR positiva, en donde este antifúngico ha disminuido la mortalidad⁸⁰. Además, voriconazol es también de primera elección en las formas crónicas de aspergilosis pulmonar, especialmente en la forma necrotizante, aunque también en las formas cavitaria crónica y en el aspergiloma, siendo menor el riesgo de desarrollar resistencias que otros azoles⁷⁹. La duración del tratamiento en las formas crónicas no está bien definida, pero se reconoce que debe tratarse durante meses, existiendo cierto riesgo de recidiva tras de su suspensión. En los pacientes con formas crónicas

cavitarias y fibrosantes el voriconazol reduce el riesgo de destrucción y fibrosis pulmonar y reduce la pérdida de función pulmonar reduciendo el riesgo de hemoptisis masiva. Una de las limitaciones más importantes del voriconazol es su perfil de toxicidad. El voriconazol induce problemas de hepatotoxicidad, neurotoxicidad y alteraciones visuales, lo que puede limitar su uso prolongado^{6,77}. La fotosensibilización puede ser también una limitación en zonas de alta exposición solar. También se ha descrito el alargamiento de QT en un pequeño porcentaje de pacientes. Actualmente se han descrito tasas de resistencia, cruzada a todos los azoles, que podrían influir en la mortalidad^{86,87}.

- b. **Itraconazol:** Además de su eficacia antifúngica, el itraconazol presenta actividad antiinflamatoria, siendo uno de los tratamientos de elección en la ABPA y en la APC. El itraconazol presenta una menor biodisponibilidad que el voriconazol estimándose cercana al 80% cuando se toma con estómago vacío. La dosificación del fármaco es 200 mg vía oral cada 12-24 horas. Su efecto antiinflamatorio puede ser un componente diferenciador del voriconazol para su utilización en primera línea en pacientes con ABPA y pacientes con EPOC^{18,88}. Recientemente se está realizando un ensayo clínico controlado aleatorizado para comparar los resultados clínicos con seis meses de terapia con itraconazol oral versus voriconazol oral para el manejo de sujetos sin tratamiento previo con aspergilosis pulmonar crónica. El ensayo plantea que el voriconazol podría ofrecer ventajas en términos de respuesta clínica y reducción de recaídas en comparación con el itraconazol⁸⁹. Aunque el perfil de toxicidad es similar al voriconazol la propia ficha técnica de ambos fármacos recoge diferencias en la frecuencia de trastornos hepato biliares, siendo itraconazol menos hepatotóxico^{90,91}.

- c. **Posaconazol:** Utilizado principalmente en pacientes con infecciones refractarias o que no toleran el voriconazol, así como en casos de profilaxis en pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo, como los receptores de trasplante de médula ósea. Tiene una buena actividad frente a *Aspergillus* spp. y puede administrarse de forma oral o intravenosa, con menos interacciones farmacológicas que el voriconazol^{88,92}.
 - d. **Isavuconazol:** Es un antifúngico de amplio espectro que ha emergido como una alternativa segura al voriconazol en la API, incluyendo casos resistentes a otros antifúngicos^{86,93}. Ofrece un perfil de seguridad superior, especialmente en cuanto a toxicidad hepática y renal, y tiene menos interacciones farmacológicas. Su presentación en forma oral e intravenosa facilita la transición entre fases de tratamiento⁹³.
2. **Polienos:** son potentes antifúngicos que actúan uniéndose al ergosterol de la membrana fúngica, causando poros y la consiguiente muerte celular. Tienen un amplio espectro de acción, pero su uso está limitado por su alta toxicidad, especialmente la nefrotoxicidad^{77,88}.
- a. **Anfotericina B liposomal:** Indicada en infecciones invasivas refractarias o en pacientes que no pueden recibir triazoles (por ejemplo paciente con insuficiencia hepatocelular), la formulación liposomal ofrece una mejor tolerancia renal en comparación con la anfotericina B convencional. A pesar de su eficacia, los efectos secundarios incluyen nefrotoxicidad, hipocalemia y fiebre^{6,77}. La administración exclusivamente intravenosa limita el tratamiento de pacientes con enfermedad crónicas. La dosificación en las fórmulas liposomales permite la administración hasta de 5 mg/kg/día. Tanto las guías europeas como americanas recomiendan el voriconazol como tratamiento de primera línea siendo la anfotericina una alternativa razonable en casos de contraindicación o intolerancia a voriconazol^{18,79}.

3. **Equinocandinas:** son antifúngicos que inhiben la síntesis de la pared celular fúngica al bloquear la enzima 1,3-β-D-glucano sintasa^{77,85}.
 - a. **Caspofungina, micafungina y anidulafungina** son opciones de segunda línea en la aspergilosis invasiva. Si bien su actividad frente a *Aspergillus* spp. es menos potente que la de los triazoles, pueden usarse en combinación con otros antifúngicos en infecciones graves o refractarias. Su principal ventaja radica en su baja toxicidad, aunque su penetración en el sistema nervioso central es limitada⁸⁵. Debido a su baja biodisponibilidad oral su administración es exclusivamente intravenosa. Se distribuyen bien en los tejidos pulmonares por lo que son una buena alternativa de tratamiento cuando no se puede utilizar la primera línea, no obstante, su utilización suele ser en combinación con otros antifúngicos y no se recomiendan en monoterapia¹⁸.

En general, la terapia combinada de antifúngicos puede ser más eficaz en determinados contextos clínicos en el tratamiento de la aspergilosis, especialmente en su forma invasiva. Se basa en los diferentes mecanismos de acción de las diferentes familias de antifúngicos actuando sobre dianas terapéuticas distintas⁸⁴.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico en la aspergilosis pulmonar se reserva para situaciones en las que el tratamiento médico no logra controlar la infección o en casos de complicaciones graves. Las principales indicaciones quirúrgicas incluyen:

1. **Aspergiloma simple:** En pacientes con hemoptisis recurrente o grave, se puede realizar una lobectomía o resección segmentaria para extirpar el aspergiloma. Aunque el tratamiento médico es limitado en estos casos, la cirugía puede ser curativa, pero presenta riesgos como la insuficiencia respiratoria postoperatoria en pacientes con reserva pulmonar disminuida^{6,18}.

2. **Aspergilosis pulmonar crónica:** En pacientes con cavitaciones extensas o progresivas que no responden al tratamiento médico, la resección pulmonar puede prevenir complicaciones como hemoptisis masiva o infección bacteriana secundaria⁷⁷.

Una alternativa intermedia en determinados pacientes con hemoptisis masiva es la **embolización de la arteria bronquial**, una técnica menos invasiva que la cirugía, eficaz para controlar el sangrado, aunque no resuelve la infección subyacente¹¹.

Nuevas terapias

Nuevas líneas de investigación siguen buscando opciones terapéuticas con una mayor eficacia y seguridad en los tratamientos antifúngicos. Entre ellas destaca el **isavuconazol**, un triazol de última generación aprobado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Sus características farmacológicas lo convierten en una opción terapéutica de gran relevancia por los siguientes motivos.

1. Efectividad y espectro: tiene un amplio espectro de acción, similar al voriconazol, cubriendo diversas especies de *Aspergillus* spp. incluyendo algunos resistentes a otros antifúngicos^{77,85}.
2. Seguridad: tiene un perfil de seguridad superior a otros, destacando menor hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, siendo más conveniente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Además, tiene menos interacciones farmacológicas⁷⁷.
3. Farmacocinética: Su vida media prolongada permite una dosificación diaria, pudiendo administrarse tanto por vía oral como endovenosa. Además, no precisa ajuste en pacientes con insuficiencia renal⁷⁷.

Patología	Fármaco recomendado	Dosis	Observaciones
Aspergilosis pulmonar invasiva	Voriconazol	Carga: 6 mg/kg cada 12h x 2 dosis Mantenimiento: 4 mg/kg cada 12h	Comenzar endovenoso Alternativa: Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día)
	Isavuconazol	Carga: 200 mg cada 8 h x 6 dosis Mantenimiento: 200 mg / 24h	
Aspergilosis pulmonar crónica	Itraconazol	200 mg cada 12 horas (ajustar según respuesta a 200 mg cada 24 horas)	Únicamente vía oral
	Voriconazol	EV: Carga: 6 mg/kg / 12h x 2 dosis Mantenimiento: 4 mg/kg cada 12h	De elección en aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (CNPA)
		VO: Carga: 400 mg / 12h x 4 dosis Mantenimiento: 200 mg cada 12h	
	Posaconazol	Carga: 300 mg cada 12h x 2 dosis Mantenimiento: 300 mg cada 24h	También recomendado como profilaxis primaria en neutropenia prolongada y trasplante hematopoyético
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Corticoides orales - Prednisona	0.5 mg/kg/día durante 2 semanas, después reducción progresiva durante 3-6 meses	Combina corticoide para controlar inflamación y síntomas con antifúngico para disminuir carga fúngica
	Itraconazol	200 mg/12h durante 16 semanas	

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento según las guías europeas (ESCMID-ECMM-ERS)⁷⁹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La aspergilosis en España es actualmente una enfermedad emergente, asociada a nuevos factores de riesgo epidemiológico con patrones clínicos diferenciados cuya mortalidad global sigue siendo alta a pesar de disponer de tratamientos antifúngicos.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la evolución epidemiológica de la infección por *Aspergillus* spp. en España, así como describir los aspectos fundamentales de la aspergilosis crónica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo 1. Evaluar la situación epidemiológica actual de la aspergilosis en España.

1.1. Conocer la incidencia actual de la aspergilosis en España y su evolución, estudiando los pacientes ingresados en hospitales del Sistema Nacional de Salud.

1.2. Evaluar la influencia de factores atmosféricos y/o geográficos en la epidemiología de la infección por *Aspergillus* spp. en España.

Objetivo 2. Identificar los factores de riesgo actuales para la infección por *Aspergillus* spp. y la mortalidad.

2.1. Evaluar la implicación de los factores de riesgo clásicos y emergentes en los casos de aspergilosis.

2.2. Estimar la tasa de letalidad global de la aspergilosis y los factores de riesgo y comorbilidades asociadas.

Objetivo 3. Analizar la aspergilosis pulmonar crónica en Cantabria y Castilla y León.

3.1. Estudiar la incidencia, las formas de presentación y los factores predisponentes de las distintas formas clínicas.

3.2. Evaluar la letalidad a tres meses entre los pacientes ingresados y los factores predictores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir los objetivos de esta tesis doctoral se han realizado tres trabajos descriptivos, longitudinales y retrospectivos.

Para el primer objetivo se realizó un primer trabajo obteniendo datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Estos datos fueron proporcionados por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad e Igualdad. El CMBD es la base de datos principal para la información sobre morbilidad y el proceso asistencial de los pacientes atendidos en atención especializada. Proporciona datos demográficos (sexo, edad y lugar de residencia), variables clínicas (diagnósticos y procedimientos) y variables relacionadas con los episodios hospitalarios, como las circunstancias de ingreso (urgente o programado), el alta del paciente (alta a domicilio, traslado a otro hospital o fallecimiento) y la estancia media. Los diagnósticos y procedimientos fueron codificados utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a edición, Modificación Clínica (CIE-9-MC) y la 10.^a edición (CIE-10). El diagnóstico principal se define como la condición, determinada tras el estudio, que causó el ingreso hospitalario, de acuerdo con las Guías Oficiales para la Codificación y Notificación de la CIE.

Para cumplir el segundo objetivo de la tesis doctoral se llevó a cabo un segundo trabajo con la misma metodología que en el primero, de nuevo utilizando datos del CMBD tomando como referencia las mismas fechas que en el anterior, comprendiendo los años 1997 a 2017.

Para llevar a cabo el tercer objetivo se hizo una selección de todos los pacientes ingresados en los hospitales *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla* en Cantabria, *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca* en Salamanca y *Complejo Asistencial Universitario de Palencia* en Palencia entre 2009 y 2022 con el diagnóstico de aspergilosis según el CIE-9-MC, código 117.3, en el período 2009–2015, y el CIE-10, código B44, en el período 2016–2022. Se incluyó a los pacientes que cumplieran los criterios para aspergilosis pulmonar crónica según los criterios de *Denning et al.*

Los métodos se desarrollan con detalle en los artículos que forman parte de esta Tesis Doctoral.

Los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica con Medicamentos de Cantabria. Los procedimientos descritos aquí se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos descritos en la Declaración de Helsinki Revisada de 2013.

RESULTADOS

Los resultados de esta tesis doctoral vienen estructurados como artículos originales.

Según el **objetivo 1**, evaluar la situación epidemiológica actual de la aspergilosis en España, se realiza el primer trabajo titulado *“Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients—A 21-year retrospective study”*.

Según el **objetivo 2**, identificar los factores de riesgo actuales para la infección por *Aspergillus* spp. y la letalidad, se realiza el segundo trabajo titulado *“How has the aspergillosis case fatality rate changed over the last two decades in Spain?”*.

Según el **objetivo 3**, analizar la aspergilosis pulmonar crónica en Cantabria y Castilla y León, se realiza el tercer trabajo titulado *“Three-month mortality in nonhaematological patients with chronic pulmonary aspergillosis: differences between subtypes”*.

Así, se exponen los artículos de los que consta esta tesis doctoral.

Artículo Primero

“Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients—A 21-year retrospective study”

Revista Mycoses; Online ISSN:1439-0507; Print ISSN:0933-7407

Antecedentes: La aspergilosis es una infección grave y, en España, la influencia de la epidemiología y el clima en los costos asociados a la aspergilosis no está bien establecida.

Objetivos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos para analizar los registros de pacientes ingresados en hospitales del Sistema Nacional de Salud entre 1997 y 2017 con diagnóstico de aspergilosis. Los parámetros climáticos fueron obtenidos de la Agencia Estatal de Meteorología de España.

Resultados: Se identificó un total de 32,960 pacientes, de los cuales 22,383 eran hombres (68%). La edad media ($\pm$ DE) fue de 61.1 ± 19.1 años. La tasa de incidencia media para todos los diagnósticos fue de 3.54 casos por 100,000 personas-año (IC 95%, 3.50–3.57). La tasa de incidencia en hombres fue el doble que en mujeres: 4.89 (IC 95%, 4.82–4.95) frente a 2.24 (IC 95%, 2.19–2.27) casos por 100,000 personas-año ($p > .001$). Las tasas de incidencia más altas se concentraron en el norte de España. Uno de cada cuatro pacientes falleció (8,080 casos; 25%). Se encontró una asociación lineal positiva moderada entre la precipitación y la tasa de incidencia ($r_P = .508$; $p = .026$). En contraste, el coeficiente de correlación de Pearson indicó una relación lineal negativa moderada entre la temperatura y la tasa de incidencia ($r_P = -.447$; $p = .050$). Se observó una mayor incidencia en los meses con mayor humedad y precipitaciones.

Conclusiones: Nuestro estudio evidencia una alta carga de aspergilosis en España, con un aumento de casos en las últimas dos décadas. Además, se resalta la influencia de los

factores climáticos en la incidencia de la aspergilosis. A pesar de las estrategias de tratamiento preventivo, esta infección sigue presentando una alta mortalidad.

Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients—A 21-year retrospective study

Pablo González-García¹ | Montserrat Alonso-Sardón² | Amparo López-Bernus³ |
Cristina Carbonell³ | Ángela Romero-Alegría³ | Antonio Muro⁴ |
Inmaculada Galindo-Pérez⁵ | Juan Luis Muñoz-Bellido^{6,7,8} | Javier Pardo-Lledias¹ |
Moncef Belhassen-García⁹ 

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Marques de Vadecilla, IDIVAL (Instituto de Investigación Valdecilla), Universidad de Cantabria, Santander, Spain

²Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

³Servicio de Medicina Interna, CAUSA, IBSAL, CIETUS, Salamanca, Spain

⁴Infectious and Tropical Diseases Group (e-INTRO), Faculty of Pharmacy, IBSAL-CIETUS, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁵Medicina Familiar y Comunitaria, CAP, Santoña, España

⁶CSIC, CAUSA, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

⁷Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

⁸Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

⁹Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas, CAUSA, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

Correspondence

Moncef Belhassen-García, Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas, CAUSA, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca, Spain.
Email: belhassen@usal.es

Abstract

Background: Aspergillosis is a serious infection, and in Spain, the influence of epidemiology and climate on the resulting expenses of aspergillosis is not well established.

Aim: A retrospective descriptive study using the Minimum Basic Data Set was performed on records of patients admitted to hospitals of the National Health System between 1997 and 2017 with a diagnosis of aspergillosis. The weather parameters were obtained from the State Agency of Meteorology from Spain.

Results: A total of 32,960 patients were identified, of whom 22,383 were men (68%). The mean age ($\pm$ SD) was 61.1 ± 19.1 years. The mean incidence rate for all diagnoses was 3.54 cases per 100,000 person-years (95% CI, 3.50–3.57). The incidence rate in men was twice as high as that in women, 4.89 (95% CI, 4.82–4.95) vs. 2.24 (95% CI, 2.19–2.27) cases per 100,000 person-years ($p > .001$). The highest incidence rates were concentrated in northern Spain. One in four patients died (8,080 cases; 25%). There was a moderate positive linear association between rainfall and incidence rate ($r_p = .508$; $p = .026$). In contrast, the Pearson's correlation coefficient indicated a moderate negative linear relationship between temperature and incidence rate ($r_p = -.447$; $p = .050$). We observed a higher incidence in the months with higher humidity and rainfall.

Conclusions: Our study supports a high burden of aspergillosis in Spain, with an increase in cases in the past two decades. Additionally, the influence of climatological factors on the incidence of aspergillosis is highlighted. Despite preemptive treatment strategies, this infection still has a high mortality.

KEYWORDS

Aspergillosis, Aspergillus epidemiology, deep fungal infection

1 | INTRODUCTION

Aspergillosis is caused by species of the fungus *Aspergillus* spp., with *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* and *A. terreus* being the species most frequently involved.¹ There is a wide range of lung infections caused by *Aspergillus* from colonisation of the bronchial tree (usually associated with deformities or stenosis, bronchiectasis), chronic pulmonary aspergillosis (as aspergilloma, chronic necrotising aspergillosis), allergic bronchopulmonary aspergillosis and finally invasive aspergillosis (IA).² In addition to the pulmonary forms, *Aspergillus* can cause infection at the level of bone, skin and other tissues. The immunological state of patients is the main risk factor for each one of these. Therefore, deficits of innate immunity due to, for example, risk factors such as prolonged neutropenia, inherited or acquired immunodeficiencies, immunosuppression or corticoid use are associated with IA.³ Therefore, in developed countries, increasing use of immunosuppressors, allogeneic hematopoietic stem cell transplants, solid organ transplants and others could be associated with higher counts of patients infected by this fungus.⁴ The HIV/AIDS pandemic, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma and the increasing incidence of cancers are the major drivers of fungal infections in both developed and developing countries globally.⁵ Recently, influenza was identified as an independent risk factor for invasive pulmonary aspergillosis, and it is associated with high mortality.⁶

Since 2013, the Leading International Fungal Education (LIFE) portal has facilitated the estimation of the burden of serious fungal infections country by country for over 5.7 billion people (>80% of the world's population). These studies have shown differences in the global burden between countries, within regions of the same country and between at-risk populations.⁶ Climatic and geographic conditions may be important determinants of the local prevalence and distribution of *Aspergillus* species. To understand the reason for this differential geographical distribution of *Aspergillus* species, further studies on underlying biological attributes of different *Aspergillus* species are warranted. A precise estimate of global prevalence and incidence for Aspergillosis infection remains unknown, and data are scarce in most countries, especially in developing countries. Therefore, in epidemiological reports, a significant increase in the incidence in the last 40 years likely reflects the increase in the number of immunocompromised patients.⁷ It is estimated that there are more than 3,000,000 cases of chronic pulmonary aspergillosis and more than 250,000 cases of IA worldwide.⁸ The incidence of IA described in some European countries ranges between 7.7 cases per million population/year in the Netherlands and 4.59 cases per million population/year in the United Kingdom.⁸⁻¹² In addition, the incidence of chronic aspergillosis varies between 22.7 cases per million population/year in the Netherlands and 0.32 cases per million population/year in the United Kingdom.⁸⁻¹⁰

Moreover, the mortality rates associated with aspergillosis are as high as 40% to 50% in patients with acute leukaemia and among recipients of hematopoietic stem cell transplantation,¹³ and aspergillosis has emerged as one of the most common causes of death in

severely immunocompromised patients such as recipients of solid organ transplants and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCTs). This finding is potentially associated with i) changes in HSCT practices leading to shortened duration of pre-engraftment neutropenia and ii) improved strategies of diagnosing, preventing, and treating fungal diseases.¹⁴⁻¹⁶ Therefore, data regarding the impact of aspergillosis are scarce, and in Spain, the influence of climate, clinical and epidemiological characteristics and the hospital expenditures incurred resulting from this disease are unknown. The aim of this work was to evaluate the epidemiological situation of aspergillosis in the Spanish National Health System (NHS) during the period from 1997–2017 and to establish geographic and climatic differences according to different regions.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study population and data source

This study was a retrospective longitudinal descriptive study of hospitalised patients diagnosed with aspergillosis in public hospitals of the Spanish NHS between 1 January 1997 and 31 December 2017.

Spain's NHS is characterised by its publicly funded universal coverage and by having a broad portfolio of services that includes all technologies and health procedures for known diseases. It is composed of all the Health Services of the State Administration and the Health Services of the 17 Autonomous Communities that make up the Spanish State.

Data were obtained from the Minimum Basic Data Set (CMBD in Spanish). These data were provided by the Health Information Institute of the Ministry of Health and Equality. CMBD is the main database for knowledge of morbidity and the care process of patients treated in hospitals. It provides usual demographic data (age, sex and place of residence), clinical variables (diagnoses and procedures) and variables related to the episode of hospitalisation, as a circumstance of admission (urgent or programmed), patient discharge (discharge to your address, transfer to another hospital or death) and average stay. Diagnoses and procedures collected are coded using the International Classification of Diseases, 9th edition, Clinical Modification (ICD-9-CM) and 10th edition (ICD-10). Principal diagnosis is defined as the condition, after study, which caused the admission to the hospital, according to the ICD-9-CM or ICD-10 Official Guidelines for Coding and Reporting. Secondary diagnoses (up to 13) are 'other diagnoses' or conditions that coexist at the time of admission, or develop subsequently, and that affect patient care during the current episode.

2.2 | Selection of aspergillosis

We included all patients admitted to public hospitals of the NHS between 1997 and 2017 with a principal and/or secondary diagnosis of aspergillosis according to the ICD-9-CM, code 117.3, cases

1997–2015; and ICD-10, code B44, cases 2016–2017. Patients with missing data were excluded from the study. Cases 1997–2015, ICD-9-CM, a single code, 117.3, it has not been possible to classify; only for the cases 2016–2017, ICD-10, codes B44.0 to B44.9, we can classify the type of aspergillosis. There is growing evidence that aspergillosis in the paediatric population has different epidemiology and outcomes than adults. Therefore, we stratified the sample as follows: paediatric population (<14 years old), adults from 15 to 64 years old and adults over 65 years old.

2.3 | Data analysis

Incidence rates were calculated by dividing the number of new aspergillosis cases observed in the defined time period 1997–2017 by the total number of disease-free periods in person-time during the observation period defined in the study (21 years) multiplied per 100,000 and expressed as 'cases per 100,000 person-years'. Since it is not possible in this case to accurately measure disease-free periods, the total value of person-time at risk can be roughly and satisfactorily estimated; when the population size is stable, the average population size under study is multiplied for the duration of the observation period. The denominators were obtained from the annual population figures of the register published by National Statistical Institute (INE in Spanish) (<http://www.ine.es/>). The 95% confidence interval (95% CI) for the incidence rate was calculated for a better interpretation and clinical application of the results.

The average estimated population of Spain for the period of 1997–2017 was 44,323,846 inhabitants; of those, 6,523,950 inhabitants were <14 years old, 30,366,232 inhabitants were 14–65 years old, and 7,683,689 inhabitants were >65 years old.

Incidence rates were computed by autonomous community and year in order to assess temporal and geographical patterns. The results in terms of mean rates by autonomous community were plotted in maps for the whole study period. Pearson's correlation coefficient (r_p) was calculated to assess correlation between linear variables: incidence rate and environment parameters. These weather parameters were obtained from the State Agency of Meteorology (AEMET, in Spanish, <http://www.aemet.es/>). The statistical analysis included a descriptive analysis of each variable. Quantitative results are expressed as the mean and standard deviation (SD), median, interquartile range (IQR) (Q3–Q1) and range (minimum value, maximum value). The qualitative results are expressed in absolute values (n), proportions (n/N) and percentage (%). Subsequently, a bivariate analysis was performed to study the influence of the different clinical and epidemiological variables collected on the dependent variables. The strength of the association between categorical variables was measured using Pearson's χ^2 contrast statistic and the odds ratio (OR) estimate. Continuous variables were compared with Student's t test or the Mann-Whitney U test for two groups, depending on their normal or non-normal distribution. ANOVA (F-test) was used to statistically assess the equality of means between groups. The level of statistical significance was $p < .05$, the confidence intervals were

95%, and the statistical package used was SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

2.4 | Ethics statement

This study involves the use of medical data from CMBD patients. These data are organised by the Ministry of Social Services of Health and Equality (MSSSI in Spanish). Researchers working in public and private institutions can request databases by completing a questionnaire available on the MSSSI website. In this questionnaire, a signed confidentiality commitment is required. All patient data provided by the CMBD are anonymised and unidentified by the MSSSI before they are provided to the applicants. According to this confidentiality commitment signed with the MSSSI, researchers cannot provide the data to other researchers, so other researchers must request the data directly from the MSSSI. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Investigation with Drugs of Cantabria, Spain (CEIMC 2020.353). The procedures described here were carried out in accordance with the ethical standards described in the Revised Declaration of Helsinki in 2013.

3 | RESULTS

A total of 32,960 inpatients were diagnosed with aspergillosis in the National Spanish Health System in the study period (January 1997–December 2017) (Table 1). The mean ($\pm$ SD) age was 61.1 ($\pm$ 19.1) years, with people over 65 years composing more than half of the cases (17,277; 52.4%). The paediatric population (0–14 years) diagnosed with aspergillosis included 1,009 cases (3.1%); 6,206 (18.8%) patients were hospitalised in the Department of Internal Medicine, 5,976 (18.1%) in the Department of Pneumology, 4,588 (13.9%) in the Department of Hematology, 1,936 (5.9%) intensive care unit, 973 (3.0%) in the Department of Oncology, 677 (2.1%) in the Department of Thoracic Surgery, 439 (1.3%) in the Department of pediatrics 424 (1.3%) in infectious disease service and 382 (1.2%) in the Department of nephrology and the rest (11,269 [34.4%]) in other/unknown departments. Principal diagnosis was slightly higher among the men (70.9% vs. 67.2%; OR = 1.2, 95% CI 1.1–1.3; $p < .001$).

Estimated incidence rate for this period was 3.54 cases per 100,000 person-years (95% CI, 3.50–3.57). The incidence rate in men was twice that in women, 4.89 (95% CI, 4.82–4.95) vs. 2.24 (95% CI, 2.19–2.27) cases per 100,000 person-years ($p > .001$).

Over the study period, there was a progressive increase in cases, from 1.58 cases per 100,000 person-years in 1997, the lowest incidence rate, to 4.86 cases per 100,000 person-years in 2017 (Figure 1). The mean age of the patients diagnosed with aspergillosis also increased significantly during the period of study, from 53.9 years old at the start to 64.7 years old at the end of the study ($F = 22.80$; $p < .001$).

The number of cases and the incidence rate by Autonomous Communities is shown in Figure 2. Overall, the highest incidence

TABLE 1 Overall data of *Aspergillus* cases in Spain during 1997–2017

Quantitative variables	N = 32,960 cases (100%)
Age (years)	
Mean ± SD	61.1 ± 19.1
Median (IQR)	66 (75–52)
Range (Minimum value, Maximum value)	(0, 108)
Hospital stay (days)	
Mean ± SD	26.8 ± 26.9
Median (IQR)	19 (35–10)
Range (Minimum value, Maximum value)	(0, 521)
Qualitative/Categorical variables	n (%)
Age ranges (years)	
0–14 years	1009 (3.1)
15–44 years	4753 (14.4)
45–64 years	9921 (30.1)
65–74 years	8437 (25.6)
≥75 years	8840 (26.8)
Gender	
Male	22,383 (67.9)
Female	10,577 (32.1)
Diagnosis causing hospitalisation (ICD-9:117.3; ICD-10: B44)	
Principal diagnosis	6574 (19.9)
Secondary diagnosis	26,386 (80.1)
Type of hospital admission	
Urgent/No-programmed	25,094 (76.1)
Programmed	7776 (23.6)
Others/unknown	90 (0.3)
Circumstance to hospital discharge	
Home / The patient leaves the hospital alive	23,071 (70.0)
Transferred to another hospital	1006 (3.1)
Transferred to social-health centre	439 (1.3)
Voluntary discharge	99 (0.3)
Others/unknown	265 (0.8)
Mortality	8080 (24.5)

rates were concentrated in northern Spain. Navarra, 5.16 cases per 100,000 person-years (95% CI, 4.76–5.55), and Cantabria, 5.12 cases per 100,000 person-years (95% CI, 4.71–5.52), were regions with higher incidence rates. On the other hand, the lowest rates were in the Canary Islands, 1.36 cases per 100,000 person-years (95% CI, 1.25–1.47), and autonomous cities (Ceuta and Melilla) with rates lower than 1. These differences were statistically significant ($p < .001$). We studied whether environmental parameters could be involved in the differences between areas in Spain (Figure 3). There was a statistically significant linear association between rainfall and the Autonomous Community incidence rate ($rP = 0.508$; $p = .026$), indicating a moderate positive correlation. As rainfall increased, the Autonomous Community incidence rate increased. In contrast,

Pearson's correlation coefficient indicated a moderate negative linear relationship between temperature and incidence rate. As temperature increased, the Autonomous Community incidence rate decreased, ($r_p = -.447$; $p = .050$). In the same way, we observed a higher incidence in the months in which Spain had lower temperature and higher rainfall. In contrast, we found a low rate and a lower incidence in the summer season with low rainfall and higher temperature. Figure 4 shows the percentage distribution of aspergillosis cases in Spain over months and seasons. We note that the histogram profiles are similar in three time periods in which we have subdivided the study period.

The mean age was slightly higher among cases with a principal diagnosis (62.1 ± 17.5 vs. 60.9 ± 19.4 ; $p < .001$). The average ($\pm$ SD) hospital stay was 27 days (± 26.9). The mean hospital stays increased by 7 days among patients with a secondary diagnosis (28.1 ± 28.1 vs. 21.6 ± 21.1 ; $p < .001$). One in four (8,080) patients died, a total of 24.5% of the included patients, of them, 1,496 deaths among patients with principal diagnosis. The mortality rate among patients with a secondary diagnosis was higher than that among patients with a principal diagnosis (6,584/26,386 vs. 1,496/6,574) (25.0% vs. 22.8%; OR = 1.1, 95% CI 1.0–1.2; $p < .001$).

4 | DISCUSSION

Deep mycoses could be increasing progressively worldwide.⁴ Data that support this fact usually are based on estimations according to main disorders associated with them. In the case of aspergillosis, data are usually based on counts of leukaemia, hematopoietic stem cell transplants and solid organ transplants among others.⁴

In Spain, Rodríguez-Tudela et al.¹⁷ also estimated the burden of several fungal infections according to the frequency of its main risk factors, and they estimated above 1200 cases each year of IA (a rate of 2.75 cases/100,000 inhabitants/year), 4300 cases of chronic pulmonary aspergillosis each year (rate: 9.19/100,000 inhabitants/year) and 4318 cases of allergic bronchopulmonary aspergillosis (9.19/100,000 inhabitants/year).

The FILPOP study also assessed the rate of filamentous fungal infection in a prospective study carried out over two months in 23 hospitals in Spain and included cases with microbiological isolation of *Aspergillus*. In this work, *Aspergillus* was the filamentous fungus most frequently isolated, showing a prevalence close to 0.002% (0.018/1,000 inhabitants) among inpatients. Moreover, the authors evaluated the resistance to antifungals in isolates of *Aspergillus*. Nevertheless, these methods were based on records of cases, which are very difficult to maintain over years.

In our work, the methodology applied is similar to use in previous studies in acute¹⁸ and chronic infectious diseases.¹⁹ Data were obtained from the Minimum Basic Data Set (CMBD in Spanish) recorded in each inpatient in a public hospital of the national health system. These data were provided by the Health Information Institute of the Ministry of Health and Equality.

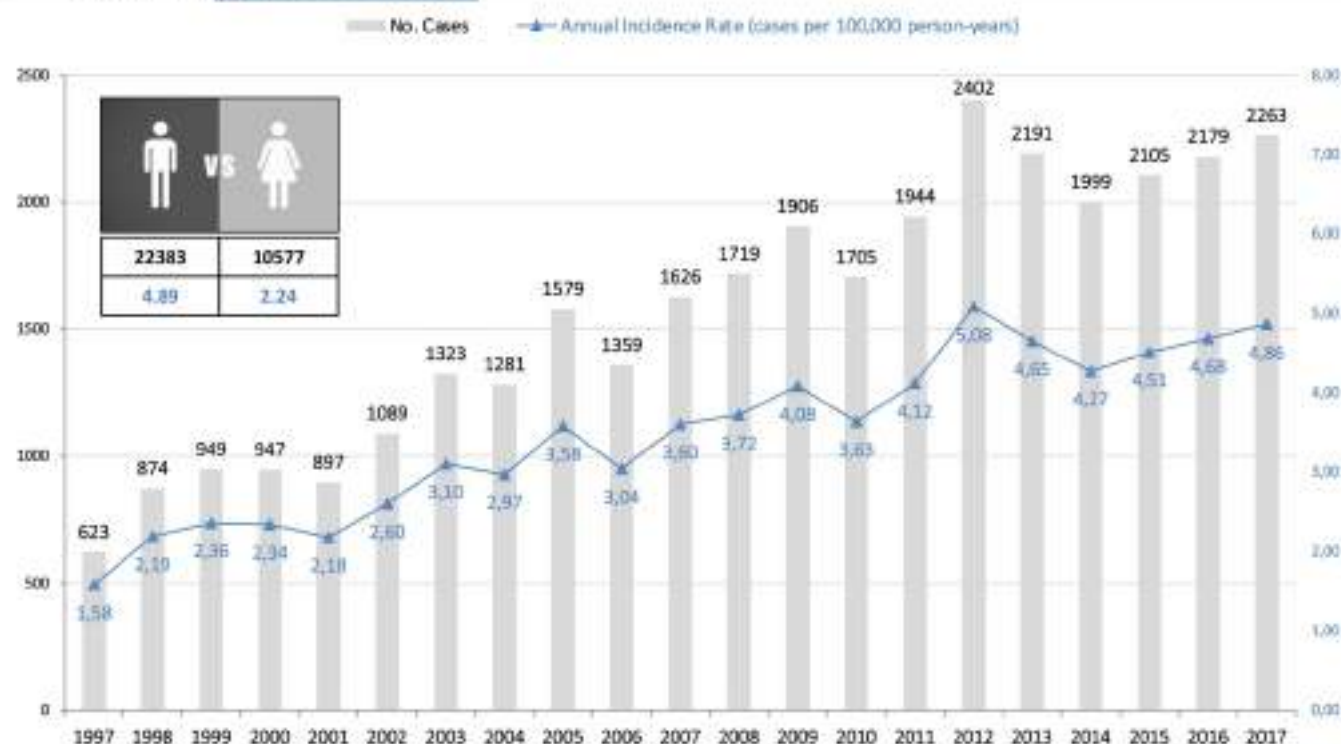


FIGURE 1 Temporal distribution of Aspergillosis patients in Spain, 1997-2017: Cases and Annual Incidence Rate (cases per 100,000 person-years)

With this methodology, we found that the overall incidence of aspergillosis was above 3.5 cases per 100,000 person-years, somewhat lower than that identified by Rodríguez-Tudela et al.¹⁷ but close to that for cases of IA. It is possible that patients with other clinical conditions such as bronchopulmonary aspergillosis and chronic pulmonary aspergillosis have been diagnosed during outpatient medical consultation, and as a result, they were not included in our study due to a lack of data in the inpatient record. We think that despite the epidemiological method used in this study, the diagnosis from an outpatient setting could increase the accuracy to establish a better epidemiological understanding of aspergillosis. Our data are also similar to those reported by Bongomin et al in a review about the global impact of aspergillosis worldwide in patients with hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation among others.⁶

Other interesting data from our study include the increasing number of cases in the past two decades. During the follow-up in our work, the counts of inpatients with aspergillosis tripled. This increase could be due to different causes. On the one hand, it is possible that a higher expectancy of life in elderly people explains this result, at least in part. Thus, in our study, we detected an increase in the average age of patients diagnosed during the years of follow-up in our cohort. It is possible that a natural increase in life expectancy leads to higher use of chemotherapy, immunosuppressants drugs for transplants and other clinical conditions in this older population that could be associated with this increased prevalence (www.ont.es).

On the other hand, it is possible that the increase in counts of procedures and disorders associated with aspergillosis—such as

a higher rate of new cases of cancer especially in women (www.cancer.gov, www.seom.org) or a higher number of transplants in the country (www.ont.es) or people with diabetes mellitus²⁰ and COPD²¹—supports these results.

Effective guidelines for the preemptive treatment of fungal infections in several of these disorders is possible but currently are not sufficient to control this increasing infection in patients with disorders such as COPD, liver cirrhosis, influenza virus and others.

Other aspects studied in our work included the existence of differences in the rate of cases between different areas of our country. Spain is a peninsular country with several differences ecologically and climatologically, including an oceanic or Atlantic climate in the north, a continental climate in the centre, a Mediterranean climate in the east, and a subtropical climate in the Canary Islands. In our study, we detected higher rates of infection in the north of Spain and the lowest in the centre and the Canary Islands.

We assessed whether differences in climate could explain differences in the number of cases, and we found that rainfall was correlated directly with incidence rate. To the contrary, we also found that a moderate negative linear relationship existed between temperature and incidence rate of aspergillosis. Other data support these results, including our finding that winters (the season with the greatest rainfall in Spain) correlated with a higher number of cases. *Aspergillus* is a ubiquitous fungus that contaminates the air, so its growth could also be influenced by weather conditions. Additionally, a higher incidence in humid season in the northern part of Spain could be related to favourable ecological conditions for *Aspergillus* multiplication and generation of an enormous number of conidia [ie



FIGURE 2 Number of cases and incidence rates (cases per 100,000 person-years) by regions, Spain (1997-2017)

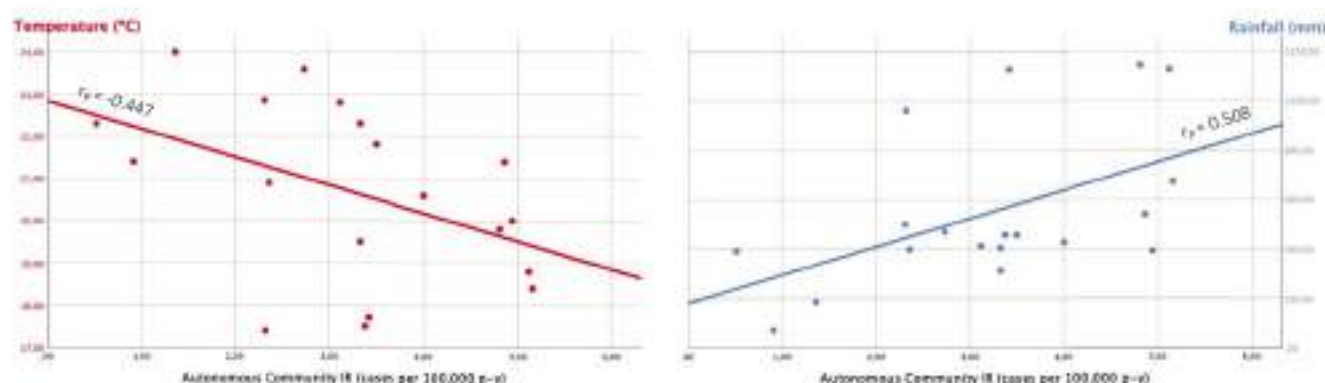


FIGURE 3 Pearson's correlation coefficients between annual incidence rate (IR, cases per 100,000 p-y), annual rainfall (R, mm) and temperature (T, °C). Spain, 1997-2017

rainfall, wind, and an important quantity of vegetal debris that turn into compost). Thus, a prospective study in France on air pollution by fungi outdoors found differences according to the seasons, with a higher concentration of *Aspergillus* in the air during the winter

season.²² However, these results have not been confirmed with indoor studies.²³ Therefore, it can behave such as a geographic fungus.

Even though in Spain, the health competence is controlled by different regional governments, the Ministry of Health and Equality of

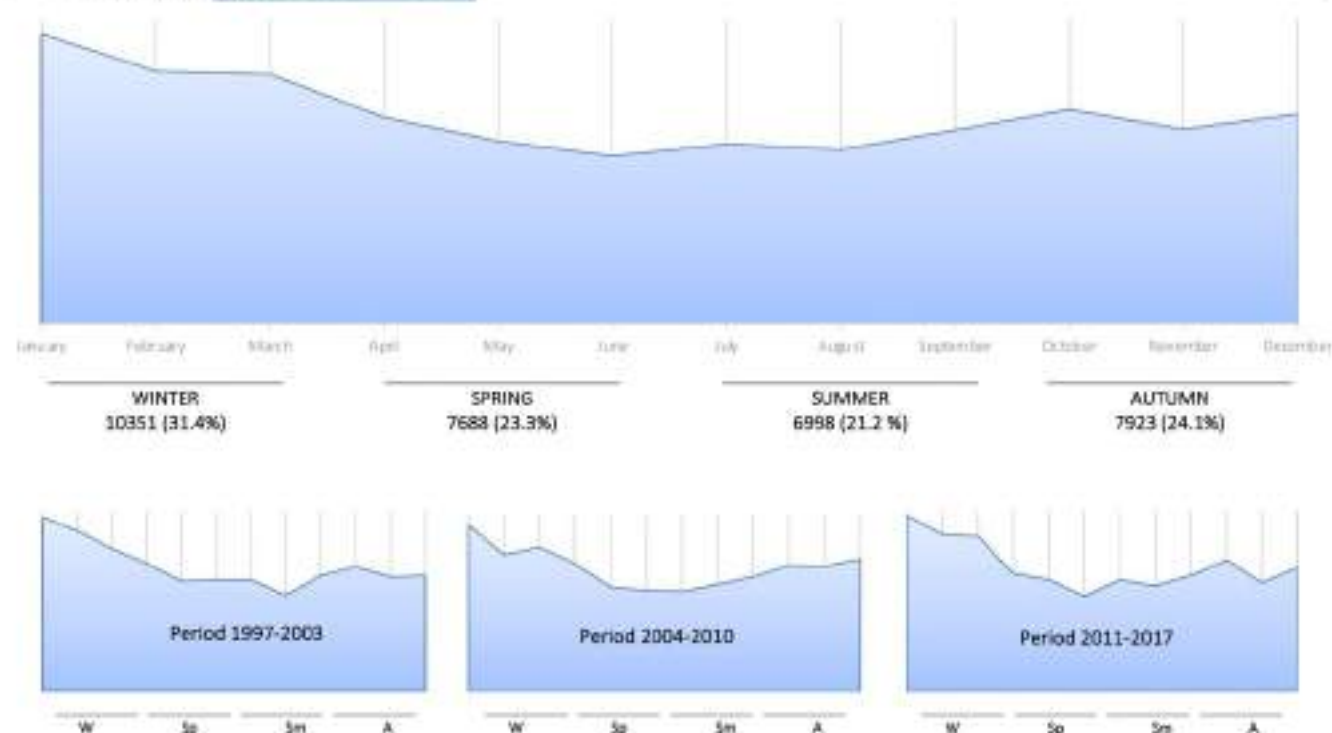


FIGURE 4 Percentage distribution of Aspergillosis cases in Spain by time periods over months and seasons

the central government still maintains the competence to establish equality of treatment between the different regional health systems. Thus, we do not believe that differences in medical procedures between regions could explain differences in rates of aspergillosis.

In this work, we also evaluated the mortality of hospitalised patients with aspergillosis during the period of the study. We found that close to 25% of the patients died during hospitalisation. This high mortality rate was similar to that found in other studies.²⁴ Thus, it has been estimated that global mortality could exceed 1,350,000 patients per year.²⁵ This mortality rate for a fungal infection is comparable to that of tuberculosis or malaria.²⁶

4.1 | Limitations

The CMBD provides information from a network of hospitals that covers more than 99% of the population living in Spain (<http://www.msssi.gob.es/>); thus, we are confident that this study provides fairly accurate estimates. However, there were several factors that contributed to the limitations of our study: i) the use of sources such as the CMBD for purposes other than research and clinical care; ii) the use of the ICD-9-CM code, which has certain classification limitations with respect to the ICD-10; iii) encoding error; iv) the inability to access the patient medical history, which prevented us from confirming the diagnosis and the species implicated, identifying the possible associated factors involved, and assessing the tests used for aspergillosis diagnosis, which impair

the quality of the data. To our knowledge, there are no data on the sensitivity and specificity of the 117.3 code (1997–2015) and code B44 (2016–2017) for aspergillosis cases; and v) This study considered cases in public hospitals only and not nonhospital cases or those in private centres; for example, patients who are ill who are not admitted or who did not receive medical care, in addition to those treated in private hospitals, were excluded; thus, hospital records underestimate the real burden of aspergillosis in Spain. Finally, this study reflects only the patients who died while hospitalised, which could underestimate the mortality. We acknowledge these limitations but also believe we have contributed to the generation of hypotheses that may be explored in further investigations.

5 | CONCLUSIONS

Our study, using a different epidemiological method, supports a high burden of aspergillosis in Spain, with an increasing prevalence of cases in the last two decades. Additionally, the influence of climatological factors on the incidence of aspergillosis is highlighted. Despite preemptive treatment strategies, this infection still has a high mortality.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare no potential conflicts of interest and no sources of support.

AUTHOR CONTRIBUTION

Pablo González García: Conceptualization (equal); Data curation (equal); **Montserrat Alonso Sardon:** Data curation (equal); Formal analysis (equal); Writing-original draft (equal); Writing-review & editing (equal); **Amparo López Bernus:** Data curation (equal); Investigation (equal); **Cristina Carbonell:** Data curation (equal); Investigation (equal); **Angela Romero Alegria:** Data curation (equal); Investigation (equal); **Antonio Muro:** Conceptualization (equal); Writing-original draft (equal); Writing-review & editing (equal); **Inmaculada Galindo:** Data curation (equal); Investigation (equal); **Juan Luis Muñoz Bellido:** Conceptualization (equal); Writing-original draft (equal); Writing-review & editing (equal); **Javier Pardo:** Conceptualization (lead); Data curation (equal); Formal analysis (equal); Investigation (lead); Methodology (lead); Writing-original draft (lead); Writing-review & editing (lead); **Moncef Belhassen-Garcia:** Conceptualization (lead); Data curation (lead); Formal analysis (lead); Investigation (lead); Methodology (lead); Writing-original draft (lead); Writing-review & editing (lead).

ORCID

Moncef Belhassen-Garcia  <https://orcid.org/0000-0002-2230-1256>

REFERENCES

- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:781-803. <https://doi.org/10.1086/513943>
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2014;70:270-277. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>
- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, 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-e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
- Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2018;10:3849-3868. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.204>
- Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Medicine*. 2018;6:782-792. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30274-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30274-1)
- Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3:57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
- McNeil M, Nash S, Hajjeh R, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*. 2001;33:641-647. <https://doi.org/10.1086/322606>
- Lagrou K, Maertens J, Even EV, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Belgium. *Mycoses*. 2015;58(Suppl 5):1-5. <https://doi.org/10.1111/myc.12389>
- Buil JB, Meijer EFJ, Denning DW, Verweij PE, Meis JF. Burden of serious fungal infections in the Netherlands. *Mycoses*. 2020;63:625-631. <https://doi.org/10.1111/myc.13089>
- Pegorie M, Denning DW, Welfare W. Estimating the burden of invasive and serious fungal disease in the United Kingdom. *J Infection*. 2017;74:60-71. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.10.005>
- Chrdle A, Malátová N, Vašáková M, Haber J, Denning DW. Burden of serious fungal infections in the Czech Republic. *Mycoses*. 2015;58(Suppl 5):6-14. <https://doi.org/10.1111/myc.12384>
- Mortensen KL, Denning DW, Arendrup MC. The burden of fungal disease in Denmark. *Mycoses*. 2015;58:15-21. <https://doi.org/10.1111/myc.12383>
- Latgé J-P, Chamillios G. Aspergillus fumigatus and aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33:e00140-18. <https://doi.org/10.1128/cmr.00140-18>
- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients: invasive fungal infections in SOT. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:220-229. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x>
- Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis*. 2018;20:e12898. <https://doi.org/10.1111/tid.12898>
- Kontoyannis D, Marr K, Park B, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1091-1100. <https://doi.org/10.1086/651263>
- Rodríguez-Tudela JL, Alastruay-Izquierdo A, Gago S, et al. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:183-189. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.013>
- Rodríguez-Alonso B, Almeida H, Alonso-Sardón M, et al. Murine typhus. How does it affect us in the 21st century? The epidemiology of inpatients in Spain (1997-2015). *Int J Infect Dis*. 2020;96:165-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.054>
- Herrador Z, Siles-Lucas M, Aparicio P, et al. Cystic echinococcosis epidemiology in Spain based on hospitalization records, 1997-2012. *Plos Neglect Trop Dis*. 2016;10:e0004942. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004942>
- Rey M-L, García MD. Change over time in prevalence of diabetes mellitus (DM) in Spain (1999-2014). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:515-523. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.06.002>
- Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, et al. Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:522-530. [https://doi.org/10.1016/s1579-2129\(11\)60005-0](https://doi.org/10.1016/s1579-2129(11)60005-0)
- Sautour M, Sixt N, Dalle F, et al. Profiles and seasonal distribution of airborne fungi in indoor and outdoor environments at a French hospital. *Sci Total Environ*. 2009;407:3766-3771. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.02.024>
- Martínez-Herrera EO, Frías De-León MG, Duarte-Escalante E, et al. Fungal diversity and Aspergillus in hospital environments. *Ann Agr Erv Med*. 2016;23(2):264-269. <https://doi.org/10.5604/12321966.1203888>
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdag S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- Brown GD, Denning DW, Gow NAR, et al. Human Fungal Infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165rv13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>
- Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015;58:58-62. <https://doi.org/10.1111/myc.12388>

How to cite this article: González-García P, Alonso-Sardón M, López-Bernus A, et al. Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients—A 21-year retrospective study. *Mycoses*. 2021;64:520-527. <https://doi.org/10.1111/myc.13239>

Artículo Segundo

“How has the aspergillosis case fatality rate changed over the last two decades in Spain?”

Journal of Fungi; ISSN 2309-608X

Antecedentes: *Aspergillus* spp. causa una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en poblaciones de riesgo. En España, la evolución de la mortalidad atribuida a este hongo en los últimos años no está bien establecida. El objetivo de este estudio fue estimar la tasa de letalidad de la aspergilosis en pacientes hospitalizados entre 1997 y 2017 en España.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con registros de pacientes hospitalizados en el Sistema Nacional de Salud con diagnóstico de aspergilosis.

Resultados: De los 32,960 pacientes hospitalizados con aspergilosis, se registró un 24.5% de muertes, de las cuales el 71% correspondieron a hombres. El porcentaje de fallecimientos aumentó progresivamente con la edad. La tasa de letalidad disminuyó de manera progresiva durante el período estudiado, pasando del 25.4% y 27.8% en 1997–1998 a valores de 20.6% y 20.8% en 2016 y 2017. La presencia o asociación con influenza y neumonía aumentó significativamente las tasas de letalidad en todos los casos.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la letalidad disminuyó significativamente en las últimas dos décadas a pesar del aumento en el número de casos. Esto subraya el hecho de que los pacientes con cáncer sólido y/o hematológico no presentan una mortalidad significativamente mayor en comparación con los pacientes con neumonía o influenza, siendo estos últimos los factores que generan las tasas de letalidad más elevadas. Es necesario realizar estudios adicionales que analicen las causas de mortalidad con el fin de reducirla, así como investigaciones que evalúen el impacto del COVID-19.

Article

How Has the Aspergillosis Case Fatality Rate Changed over the Last Two Decades in Spain?

Pablo González-García ^{1,†}, Montserrat Alonso-Sardón ^{2,†}, Beatriz Rodríguez-Alonso ³, Hugo Almeida ⁴, Ángela Romero-Alegria ³, Víctor-José Vega-Rodríguez ⁵, Amparo López-Bernús ³, Juan Luis Muñoz-Bellido ⁶, Antonio Muro ⁷, Javier Pardo-Lledias ^{1,†} and Moncef Belhassen-García ^{3,*,†}

- ¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, 39008 Santander, Spain; pablo.gonzalezg@scsalud.es (P.G.-G.); javipard2@hotmail.com (J.P.-L.)
 - ² Área de Medicina Preventiva, Epidemiología y Salud Pública, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; sardonm@usal.es
 - ³ Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas CAUSA, IBSAL, CIETUS, 37007 Salamanca, Spain; beamedicina@gmail.com (B.R.-A.); aralegria@yahoo.es (Á.R.-A.); alopezb@saludcastillayleon.es (A.L.-B.)
 - ⁴ Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Guarda, 6300 Guarda, Portugal; hugoalmeida6@gmail.com
 - ⁵ Servicio de Medicina Interna, CAUSA, 37007 Salamanca, Spain; vjvega92@gmail.com
 - ⁶ Servicio de Microbiología y Parasitología, CAUSA, CIETUS, IBSAL, Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, CSIC, 37007 Salamanca, Spain; jlmubel@usal.es
 - ⁷ Infectious and Tropical Diseases Group (i-INTRO), IBSAL-CIETUS, Faculty of Pharmacy, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; ama@usal.es
- * Correspondence: belhassen@usal.es; Tel.: +34-923291100 (ext. 306)
- † These authors contributed equally as first authors of this manuscript.
- ‡ These authors contributed equally as senior authors of this manuscript.



Citation: González-García, P.; Alonso-Sardón, M.; Rodríguez-Alonso, B.; Almeida, H.; Romero-Alegria, Á.; Vega-Rodríguez, V.-J.; López-Bernús, A.; Muñoz-Bellido, J.L.; Muro, A.; Pardo-Lledias, J.; et al. How Has the Aspergillosis Case Fatality Rate Changed over the Last Two Decades in Spain? *J. Fungi* **2022**, *8*, 576. <https://doi.org/10.3390/jof8060576>

Academic Editor: Aitor D. Rementeira-Ruiz

Received: 5 April 2022
Accepted: 24 May 2022
Published: 27 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: *Aspergillus* produces high morbidity and mortality, especially in at-risk populations. In Spain, the evolution of mortality in recent years due to this fungus is not well established. The aim of this study was to estimate the case fatality rate of aspergillosis in inpatients from 1997 to 2017 in Spain. (2) Methodology: A retrospective descriptive study was conducted with records of inpatients admitted to the National Health System with a diagnosis of aspergillosis. (3) Principal findings: Of 32,960 aspergillosis inpatients, 24.5% of deaths were registered, and 71% of the patients who died were men. The percentage of deaths increased progressively with age. The case fatality rate progressively decreased over the period, from 25.4 and 27.8% in 1997–1998 to values of 20.6 and 20.8% in 2016 and 2017. Influenza and pneumonia occurrence/association significantly increased case fatality rates in all cases. (4) Conclusions: Our study shows that lethality significantly decreased in the last two decades despite the increase in cases. This highlights the fact that patients with solid and/or hematological cancer do not have a much higher mortality rate than the group of patients with pneumonia or influenza alone, these two factors being the ones that cause the highest CFRs. We also need studies that analyze the causes of mortality to decrease it and studies that evaluate the impact of COVID-19.

Keywords: aspergillosis; human aspergillosis; invasive fungal diseases; case fatality rate; Spain

1. Introduction

Aspergillosis is caused by species of the fungus *Aspergillus* spp., with *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* and *A. terreus* being the species most frequently involved [1]. They are usually saprotrophic fungi, and their primary habitat is the soil. There are a wide variety of lung infections caused by *Aspergillus*, which are determined by the interaction between the host's immunity and the fungi. Thus, in a state of hyper-immunity *Aspergillus* cause allergic bronchopulmonary aspergillosis. Minor immunological defects or deformities such

as stenosis or bronchiectasis are involved in the colonization of the bronchial tree and the chronic pulmonary aspergillosis (chronic necrotizing aspergillosis, aspergilloma). Finally, neutropenic and other severe immunologic disorders are usually involved in invasive aspergillosis (IA) [2]. In addition to the pulmonary forms, *Aspergillus* can cause infection in skin, bone, and other tissues. The HIV/AIDS pandemic, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and the increasing incidence of cancers are the major drivers of fungal infections in both developed and developing countries globally [3]. In developed countries, increasing use of immunosuppressors, allogeneic hematopoietic stem cell transplants, solid organ transplants, and other factors could be associated with higher counts of patients infected by this fungus [4,5]. Recently, influenza and SARS-CoV-2 infection were identified as independent risk factors for invasive pulmonary aspergillosis and are associated with high mortality [6–10]. Therefore, fungal infection of the *Aspergillus* spp. genus has become one of the most frequent causes of death in severely immunocompromised patients, with mortality rates reaching up to 50% [3]. Epidemiological studies in the mid-2000s reported a decrease in the incidence and mortality rates of IA in allogeneic HSCT and in SOT recipients. These results could be due to (i) changes in HSCT practices leading to a shorter duration of pre-graft neutropenia and (ii) better strategies for the diagnosis, prevention, and treatment of fungal diseases [11–13]. In Spain, two previous works have shown an increase in the count of aspergillosis [14,15]. A few works have shown that overall mortality due to aspergillosis could be decreasing [3,16]. The aim of this study was to estimate the fatality rate in hospitalized patients with aspergillosis in the Spanish National Health System (NHS) during the period from 1997 to 2017 as a measure of disease severity.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population and Data Source

We designed a descriptive longitudinal and retrospective study on patients diagnosed with aspergillosis and hospitalized in public hospitals of the Spanish NHS between 1 January 1997, and 31 December 2017.

The Spanish NHS is defined by universal coverage and a broad portfolio of services that includes all technologies and health procedures for diseases. It is integrated by all the health services of the State Administration and the health services of the 17 Autonomous Communities that integrate up the Spanish state.

Data were obtained from the Minimum Basic Dataset (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD in Spanish). These data were provided by the Health Information Institute of the Ministry of Health and Equality. CMBD is the main database for information on morbidity and the care process of patients treated in specialized care. It provides demographic data (sex, age, and place of residence), clinical variables (diagnoses and procedures), and variables related to hospital episodes, such as circumstances of admission (urgent or programmed), patient discharge (discharge to home, transfer to another hospital or death), and average length of stay. Diagnoses and procedures were coded using the International Classification of Diseases, 9th edition, Clinical Modification (ICD-9-CM), and 10th edition (ICD-10). Principal diagnosis is defined as the post-study condition that caused the hospital admission, according to the ICD-9-CM or ICD-10 Official Guidelines for Coding and Reporting. Secondary diagnoses (up to 13 in ICD-9-CM/up to 19 in ICD-10) are “other diagnoses” or conditions that coexisted at the time of admission or developed subsequently and affected the patient’s care during the actual episode.

2.2. Selection of Aspergillosis Patients

All patients admitted to NHS public hospitals from 1997 to 2017 with a principal and/or secondary diagnosis of aspergillosis according to the International Classification of Disease 9th edition, Clinical Modification (ICD-9-CM), code 117.3, cases 1997–2015; and 10th edition (ICD-10), code B44, cases 2016–2017 were included. Patients with missing data were excluded. Evidence is growing that aspergillosis in the pediatric population

has different epidemiology and outcomes than in adults. For this reason, the sample was stratified as follows: pediatric population (<14 years old), adults from 15 to 64 years old, and adults over 65 years old. The average estimated population of Spain from 1997 to 2017 was 44,323,846 inhabitants; of those, 6,523,950 inhabitants were <14 years old, 30,366,232 inhabitants were 14–65 years old, and 7,683,689 inhabitants were >65 years old.

2.3. Data Analysis

In epidemiology, lethality is the proportion of people who die from a specified disease among all individuals diagnosed with the disease over a certain period. It is also known as the case fatality rate (CFR). It is a better measure of the disease's clinical significance than mortality. It was calculated by dividing the number of deaths associated with *Aspergillus* infection over the defined period (1997–2017) by the number of individuals diagnosed with *Aspergillus* infection during that time. CFR takes values between 0 and 1; the resulting ratio is then multiplied by 100 to yield a percentage (from 0 to 100%). Statistical analysis included a descriptive analysis. Quantitative results are expressed using mean and standard deviation (SD). Qualitative results are expressed in absolute values (n), proportions (n/N), and percentages (%). Bivariate analysis was conducted to study the influence of clinical and epidemiological variables on the dependent variables. Association between categorical variables was assessed by Pearson's χ^2 test and odds ratio (OR) estimation. Continuous variables were tested by Student's *t* test or the Mann–Whitney U test for two groups, depending on their normal or nonnormal distribution. ANOVA (F test) was applied to statistically assess the equality of means between groups. Binary and multinomial logistic regression were used to explain the relationship between one nominal (categorical) dependent variable and one or more independent variables and predict the probabilities of the different possible outcomes. Two-tailed hypothesis tests were used to test statistical significance. Significance was defined as *p* less than 0.5. The statistical package used was SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

2.4. Ethics Statement

In this study, medical data from CMBD patients were exploited. These data are organized by the Ministry of Social Services of Health and Equality (MSSSI in Spanish). Researchers working in public and private institutions can request access to databases by completing a questionnaire available on the MSSSI website. In this questionnaire, a signed confidentiality statement is needed. All patient data provided by the CMBD are anonymized and identified by the MSSSI before they are provided to the applicants. Based on this confidentiality statement signed with the MSSSI, researchers cannot provide the data to other researchers, so other researchers must request the data directly from the MSSSI. Study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Investigations Involving Drugs of Cantabria, Spain (CEIMC 2020.353). The procedures described here were carried out in accordance with the ethical standards described in the revised Declaration of Helsinki in 2013.

3. Results

Eight thousand eighty (8080) deaths were registered among a total of 32,960 aspergillosis inpatients in the Spanish National Health System between January 1997 and December 2017, which represents 1 death out of every 4 cases of patients hospitalized with aspergillosis (CFR, 24.5%). Figure 1 shows the temporal distribution of the annual number of deaths and CFR. The CFR of inpatients in our study was 25%. The inverse relationship between the two is observed: as the number of cases increased, the CFR gradually decreased over the period, from 25.4 and 27.8% in 1997–1998 to values of 20.6 and 20.8% in 2016 and 2017, respectively, with a crude decrease in the CFR of 5% (and relative 20%).

Table 1 shows the epidemiological and clinical characteristics of the patients who died compared to those who survived. The mean age was higher among patients who died (64.1 ± 17.2 vs. 60.2 ± 19.6 ; $p < 0.001$). CFRs increased progressively with age and doubled

($p < 0.001$) (Figure 2). Mortality among males was slightly higher than among females [5739/22,383 (26.6%) vs. females 2341/10,577 (22.1%), OR = 1.2; 95% CI, 1.1–1.3; $p < 0.001$]. The proportion of deaths among patients with a secondary diagnosis (6584/26,386) was higher than that among patients with a principal diagnosis (1496/6574), 25.0% vs. 22.8% OR = 1.1, 95% CI 1.0–1.2; $p < 0.001$].



Figure 1. Temporal distribution of annual number of deaths, cases and CFRs (percent) in aspergillosis inpatients in Spain, 1997–2017.

Table 1. Main comparative data of *Aspergillus* inpatients in Spain during 1997–2017: Deaths vs. Survivors.

	TOTAL, n (%) N = 32,960 Cases (100%)	Deaths, n (%) N ₁ = 8080 (24.5%)	Survivors, n (%) N ₂ = 24,880 Cases (75.5%)	p-Value	OR (95% CI)
Age, mean ± SD	61.1 ± 19.1	64.1 ± 17.2	60.2 ± 19.6	<0.001	
<15 years	1009 (3.1)	154 (1.9)	855 (3.4)		
15–44 years	4753 (14.4)	861 (10.7)	3892 (15.6)		
45–64 years	9921 (30.1)	2331 (28.8)	7590 (30.5)	<0.001 *	
65–74 years	8437 (25.6)	2237 (27.7)	6200 (24.9)		
≥75 years	8840 (26.8)	2497 (30.9)	6343 (25.5)		
Gender					
Male	22,383 (67.9)	5739 (71.0)	16,643 (66.9)	<0.001 *	1.2 (1.1–1.3)
Female	10,577 (32.1)	2341 (29.0)	8236 (33.1)		
Diagnosis causing hospitalization					
Principal diagnosis	6574 (19.9)	1496 (18.5)	5078 (20.4)	<0.001 *	1.1 (1.0–1.2)
Secondary diagnosis	26,386 (80.1)	6584 (81.5)	19,802 (79.6)		
Process type					
Medical	21,728 (65.9)	4724 (58.5)	17,004 (68.3)	<0.001 *	0.6 (0.6–0.7)
Surgical	4474 (13.6)	1368 (16.9)	3105 (12.5)		
Unclassified	6758 (20.5)	1987 (24.6)	4771 (19.2)		
Hospital stays (days), mean ± SD	26.8 ± 26.9	32.2 ± 29.4	25.0 ± 25.8	<0.001 **	

* Pearson's χ^2 Test; ** ANOVA; $p < 0.05$ (statistically significant).

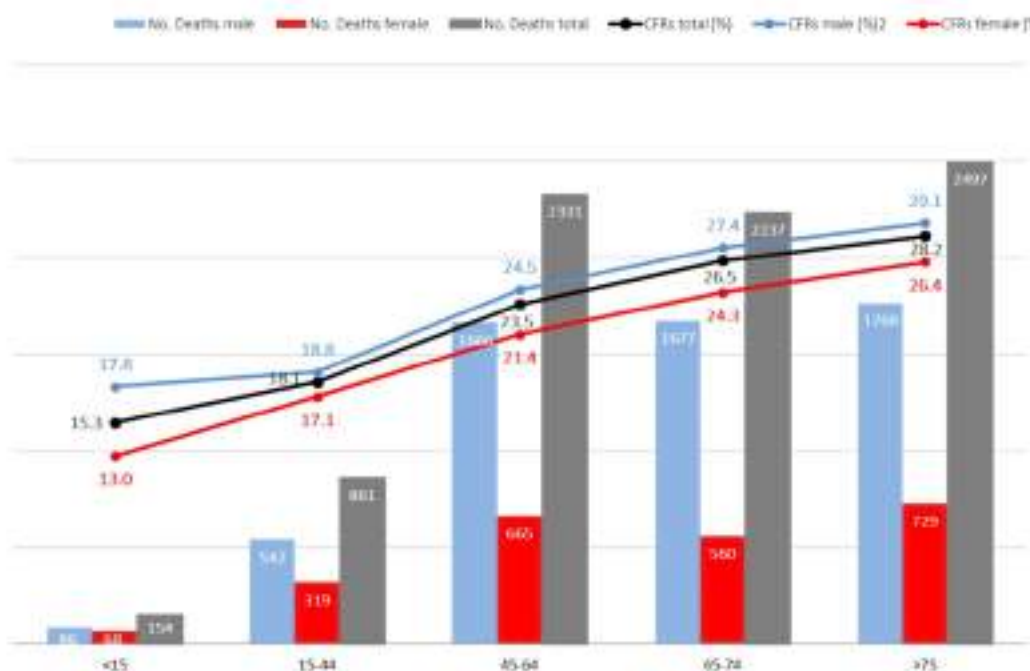


Figure 2. CFRs by age and gender distribution.

Comorbidities were detected in a majority of inpatients with aspergillosis. The main disorders associated in order of frequency were (i) respiratory diseases 26,879 (81.6%), mainly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (14,794; 44.9%) and influenza/pneumonia (10,213; 31%); (ii) neoplasms 11,129 (33.8%), 7222 (21.9%) were hematology neoplasms and 4348 (13.2%) were non-hematology neoplasms; (iii) neutropenia 2668 (8.1%); (iv) HIV infection 944 (2.9%); and v) stem cell transplantation 632 (1.9%) and solid organ transplants 232 (0.7%). A total of 7761 (23.5%) patients had respiratory disease and neoplasms combined. We assessed the CFR of inpatients with aspergillosis according to the main comorbidities (Table 2 and Figure 3). Aspergillosis in patients with respiratory disease and neoplasms together had a CFR (34.2 percent) two times higher than patients with only neoplasms (16.9 percent) or only respiratory comorbidities (23.7 percent) and three times higher than patients with other non-respiratory or non-neoplasm comorbidities (11.8 percent). Influenza and pneumonia occurrence/association significantly increased CFRs in all cases ($p < 0.001$), as well as the measure of disease severity. CFR in aspergillosis in neutropenic patients was 24.4 percent. A total of 1981 inpatients were hospitalized in the critical care unit, and the CFR (94.5 percent) among inpatients in the intensive care unit was significantly higher ($p < 0.001$) (see Table 2). 10.4% (1067/10,213) of influenza/pneumonia patients were admitted to the critical care unit; most of them (95.6%) died (1020/1067).

Table 2. CFRs by main comorbidities in aspergillosis inpatients.

	No. Cases	No. Deaths	CFR (Percent)
Solid organ transplant	232	59	25.4
Stem cell transplantation	632	171	27.1
HIV	944	257	27.2
Neutropenia	2668	650	24.4
Respiratory disease	19,118	4533	23.7
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	9101	1233	13.5
Influenza/ Pneumonia	2999	1262	42.1
COPD & Influenza/Pneumonia	3297	1069	32.5

Table 2. Cont.

	No. Cases	No. Deaths	CFR (Percent)	
Other respiratory disease	3721	969	26.0	
Neoplasms	3368	570	16.9	
Hematology neoplasms	2477	396	16.0	
Non-Hematology neoplasms	727	144	19.8	
Hematology & Non-Hematology neoplasms	164	30	18.3	
Neoplasms & respiratory disease	7761	2658	34.2	
COPD	472	123	26.1	
Hematology neoplasms &	Influenza and Pneumonia	2250	807	35.9
	COPD & Influenza and Pneumonia	263	96	36.5
	Other respiratory disease	1319	498	37.7
Non-Hematology neoplasms &	COPD	1144	249	21.8
	Influenza and Pneumonia	789	338	42.8
	COPD & Influenza and Pneumonia	448	156	34.8
	Other respiratory disease	799	302	37.8
Hematology & Non-Hematology neoplasms &	COPD	39	7	17.9
	Influenza and Pneumonia	137	46	33.6
	COPD & Influenza and Pneumonia	30	8	26.7
	Other respiratory disease	71	28	39.4
Other diagnosis	2713	319	11.8	
Critical Care Unit *	1981	1872	94.5	
Patient with respiratory disease	1299	1224	94.2	
Patient with neoplasms	39	36	92.3	
Patient with neoplasms & respiratory disease	572	551	96.3	
Patient with other diagnosis	71	61	85.9	
Transplant Unit	468	39	8.3	
TOTAL	32,960	8080	24.5	

* Includes Intensive Care Unit, Neonatal Intensive Care Unit, and Pediatric Intensive Care Unit.

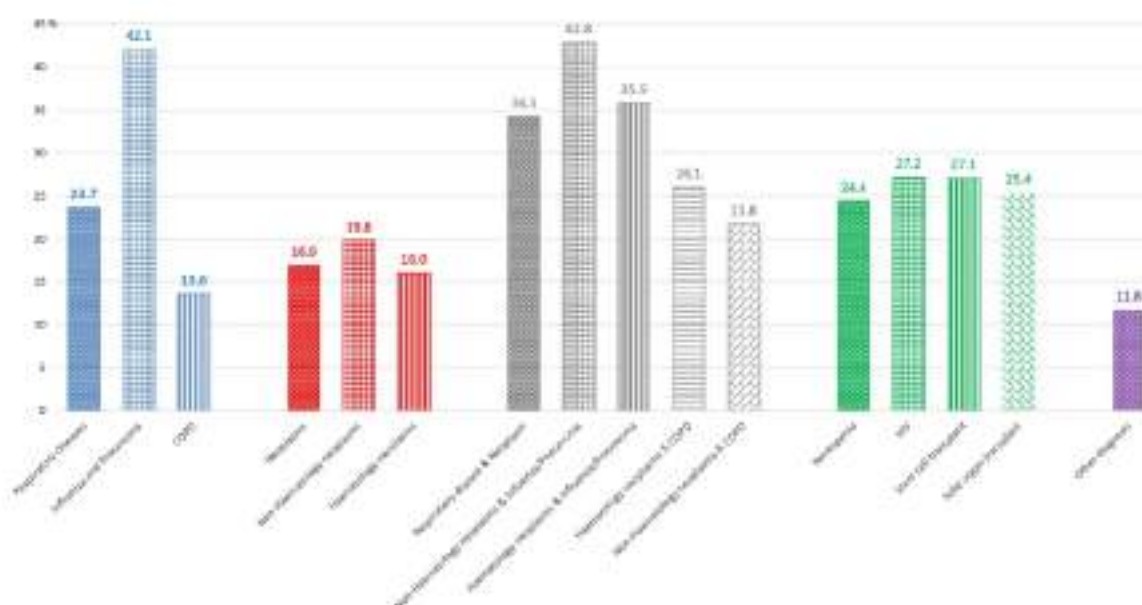


Figure 3. Comorbidities and main Case Fatality Rates (percent).

Multivariate Logistic Regression Analysis

Multiple logistic regression models predicting lethality statistically ($p < 0.05$) associated with *Aspergillus* infection indicated a relationship among age, sex, different comorbidity groups, and ICU (Table 3).

Table 3. Multivariate Logistic Regression Analysis.

Independent Variables	Dependent Variable: Exitus Letalis			
	Sig.	Exp(B)	95% CI EXP(B)	
			Lower	Upper
Sex	0.000	1.243	1.167	1.325
Age	0.000	1.882	1.766	2.006
Hematology neoplasms	0.000	1.490	1.380	1.608
Non-Hematology neoplasms	0.000	1.508	1.393	1.633
Influenza/Pneumonia	0.000	2.133	2.012	2.262
COPD	0.000	0.660	0.619	0.705
HIV	0.000	1.357	1.143	1.610
Neutropenia	0.051	0.789	0.705	0.884
ICU	0.000	68.228	55.742	83.510

4. Discussion

Aspergillosis could be increasing progressively worldwide [7]. In a previous work of our group in Spain [15], using records of patients hospitalized in the public health system, we showed an increase in the incidence of cases of aspergillosis in the last two decades, and the counts of inpatients with aspergillosis tripled [15]. These same results have also been reported in other areas [16]. This could be due to an increase in classic disorders causing immune suppression associated with aspergillosis, such as leukemia, HSCTs, and SOT [7]. However, other reasons could justify the current epidemiology of aspergillosis, such as an increase in advanced COPD, connective tissue diseases treated with steroids, decompensated cirrhosis or solid tumors, pneumonia caused by the influenza virus, or, more recently, an infection caused by SARS-CoV-2 [17–19]. It is possible that a natural increase in life expectancy leads to higher use of chemotherapy, immunosuppressant drugs for transplants, and other clinical conditions in older populations that could contribute to this increased incidence.

Aspergillosis in neutropenic patients is associated with high mortality. Thus, diagnostic algorithms have been proposed to perform early diagnosis and preemptive treatment. An interesting finding of our study was the high frequency of co-infection between influenza virus and *Aspergillus*. In the cohort analyzed, we detected that one third of the patients admitted had influenza virus. This association has been frequently described in the literature, although only in patients admitted to critical care units [8,20–24]. In our study, only 10% of all of them admitted to the intensive care unit, and most of them died. Some works have shown *Aspergillus* is present inpatients with influenza virus and COVID-19, from the first days of admission [24,25]. Our work supports the hypothesis that outpatients with these viral infections, may frequently be colonized by *Aspergillus*. Thus, only a small percentage of them, especially the immunosuppressed, will develop more serious clinical symptoms and will be admitted to critical care units. In previous works, the mortality of patients with aspergillosis and influenza virus attended in intensive care units has been between 28–100% [8,20–24]. This wide range could be due to selection bias between the different studies, being higher in invasive pulmonary aspergillosis, use of corticoids, and other factors [23]. Taking into account the high lethality of this coinfection, we believe that *Aspergillus* infection should be sought, not only in patients admitted to the critical care unit but also in risk groups in hospital wards.

Currently, there are few studies that specifically analyze overall mortality over time. In this work, we specifically evaluated the mortality of inpatients with aspergillosis using an indicator called case fatality risk or case fatality ratio, which has a range between 0 and 1 (in percentages from 0 to 100%). Case fatality rates are not constant; they can vary among populations and over time, depending on the interplay between the causative agent of the disease, the environment, and the host, as well as available treatments and quality of patient care [26].

The CFR of inpatients in our study was 25% [27]. Moreover, we detected a progressive decrease in the CFR of close to 5% (decreasing by 20% in relative terms) during the two decades of the study period. The diagnostic and therapeutic improvements that have occurred during the last twenty years may be an explanation for the lower CFR. This has also been found in other studies [11–13]. In a similar work, using hospital discharge records of the National Inpatient Sample (NIS) in the USA, Zilberberg and colleagues found a decrease in mortality of 5% in a period similar to our study [16]. The reason for the lower mortality could be due to improved strategies to diagnose and treat fungal diseases [11–13].

In our work, we detected a higher CFR in males than in females. We have no clear explanation for this data, although similar results have also been described in other studies [27]. We found a higher CFR among patients older than 45 years. In the previously cited work, the authors did not find differences in CFR according to age [27].

Due to the methodology of our work, we could not establish differences in the CFR among patients with or without invasive aspergillosis or in other clinical settings because the National Health Service, during the time of the study, classified hospitalized patients according to the International Classification of Diseases-9, and the main clinical syndromes were not collected in these records.

Likewise, we were not able to evaluate differences in mortality in neutropenic and nonneutropenic patients as detected by other authors, who found higher mortality rates in the group of nonneutropenic patients compared to neutropenic patients (74–90% vs. 60–66%) [17]. The reason for this difference seems to lie in the diagnostic delay of aspergillosis in the nonneutropenic group due to a lack of clinical suspicion because nonneutropenic patients are less symptomatic than neutropenic patients; notably, there were fewer cases of fever among nonneutropenic patients [28]. Therefore, these patients initially receive antibiotics empirically, and only after failure are antifungal drugs prescribed [29].

On the other hand, we assessed whether comorbidities were associated with different outcomes in inpatients with aspergillosis. Overall, we found that respiratory disorders such as COPD and other non-classic risk factors were the main diseases associated with this mycosis. Recent works have shown the importance of these non-classic risk factors for aspergillosis. Thus, a systematic review of the global impact of *Aspergillus* in COPD found that overall 1.3% of the total patients with COPD are admitted to hospital with invasive aspergillosis [30] and the mortality of these patients could be between 43–71.7% [31,32], being higher than in groups with cancer or hematological disease.

Regarding mortality and different associated comorbidities, we highlight in our work that the factor with the greatest influence on mortality was the presence of influenza and pneumonia alone or associated with tumors, mainly nonhematological tumors [8,20]. In this manner, the rising reports of influenza-associated pulmonary aspergillosis in patients with ARDS, who are otherwise not considered at risk for fungal pneumonia, demand heightened clinical awareness. Tracheobronchitis and *Aspergillus* in respiratory tract samples should prompt suspicion of invasive fungal infection and further work-up. To decrease the burden of influenza-related illness, vaccination is of the utmost importance, specifically in patients with comorbidities.

It should be noted that new factors, such as SARS-CoV-2 infection, were not evaluated in our work given the dates of data collection. In recent studies, aspergillosis must be considered a serious and potentially life-threatening complication in patients with severe COVID-19 receiving immunosuppressive treatment [33]. In a recent study, the 30-day

mortality of inpatients in the intensive care unit with proven invasive aspergillosis was twice as high as that in patients with only COVID-19 [34].

The strengths of our work are based on the fact that the CMBD provides information from a network of hospitals that covers more than 99% of the population living in Spain (<http://www.msssi.gob.es/>, accessed on 1 April 2022); thus, we are confident that this study provides fairly accurate estimates. Due to free access to health services in our country, there are no differences in terms of medical payments or other healthcare-related factors. However, there were several factors that contributed to the limitations of our study. For example, the use of the ICD-9 code in the CMBD has classification limitations with respect to the ICD-10 previously referenced. Most of the cases included in this study were selected following ICD-9-CM (period 1997–2015), which groups all forms of aspergillosis into a single code (117.3), undistinguished. In contrast, ICD-10 discriminates forms of aspergillosis (code B44.0 to B44.9), but these are only cases from 2016 and 2017. Moreover, we did not include cases from private centers or nonhospital cases. Finally, we did not consider deaths from aspergillosis of discharged patients, which could underestimate the mortality and the reason that the details regarding subclassification of aspergillosis could not be established because there was no classification of drugs.

Authors should discuss the results and how they can be interpreted from the perspective of previous studies and the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible. Future research directions may also be highlighted.

5. Conclusions

Our study shows that lethality significantly decreased in the last two decades despite the increase in cases. This highlights that patients with solid and/or hematological cancer do not have a much higher mortality rate than the group of patients with pneumonia/influenza alone, these two factors being the ones that cause the highest CFRs. Thus, a high level of suspicion is necessary for the non-oncological group to allow for early diagnosis and timely therapeutic intervention. We also need a greater number of studies that analyze the causes of mortality to decrease it, as well as evaluate the impact of new factors such as COVID-19.

Author Contributions: Conceptualization, P.G.-G., J.P.-L. and M.B.-G.; formal analysis, M.A.-S.; investigation, H.A., Á.R.-A., V.-J.V.-R. and A.L.-B.; data curation, M.A.-S. and B.R.-A.; writing—original draft preparation, J.P.-L. and M.B.-G.; writing—review and editing, P.G.-G., M.A.-S., J.L.M.-B., A.M., J.P.-L. and M.B.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Investigations Involving Drugs of Cantabria, Spain (CEIMC 2020.353).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to this study involved the use of medical data from CMBD patients. These data are organized by the Ministry of Social Services of Health and Equality (MSSSI in Spanish). Researchers working in public and private institutions can request access to databases by completing a questionnaire available on the MSSSI website. In this questionnaire, a signed confidentiality statement is needed. All patient data provided by the CMBD are anonymized and deidentified by the MSSSI before they are provided to the applicants.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: All authors declare no potential conflict of interest and no sources of support.

References

1. Denning, D.W. Invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* **1998**, *26*, 781–805. [CrossRef] [PubMed]
2. Kosmidis, C.; Denning, D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* **2015**, *70*, 270–277. [CrossRef] [PubMed]

3. Latgé, J.P.; Chamilos, G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin. Microbiol. Rev.* **2019**, *33*, e00140–18. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Nosotti, M.; Tarsia, P.; Morlacchi, L.C. Infections after lung transplantation. *J. Thorac. Dis.* **2018**, *10*, 3849–3868. [\[CrossRef\]](#)
5. Rahi, M.S.; Jindal, V.; Pednekar, P.; Parekh, J.; Gunasekaran, K.; Sharma, S.; Stender, M.; Jaiyesimi, I.A. Fungal infections in hematopoietic stem-cell transplant patients: A review of epidemiology, diagnosis, and management. *Ther. Adv. Infect. Dis.* **2021**, *8*, 20499361211039050. [\[CrossRef\]](#)
6. Lai, C.C.; Yu, W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2021**, *54*, 46–53. [\[CrossRef\]](#)
7. Bongomin, F.; Gago, S.; Oladele, R.O.; Denning, D.W. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J. Fungi* **2017**, *3*, 57. [\[CrossRef\]](#)
8. Schauwvlieghe, A.F.A.D.; Rijnders, B.J.A.; Philips, N.; Verwijs, R.; Vanderbeke, L.; Van Tienen, C.; Lagrou, K.; Verweij, P.E.; Van de Veerdonk, F.L.; Gommers, D.; et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* **2018**, *6*, 782–792. [\[CrossRef\]](#)
9. Janssen, N.A.F.; Nyga, R.; Vanderbeke, L.; Jacobs, C.; Ergün, M.; Buil, J.B.; Van Dijk, K.; Altenburg, J.; Bouman, C.S.C.; Van der Spoel, H.I.; et al. Multinational Observational Cohort Study of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis 1. *Emerg. Infect. Dis.* **2021**, *27*, 2892–2898. [\[CrossRef\]](#)
10. Gangneux, J.P.; Dannaoui, E.; Fekkar, A.; Luyt, C.E.; Botterel, F.; De Prost, N.; Tadié, J.M.; Reizine, F.; Houzé, S.; Timsit, J.F.; et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: The French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med.* **2022**, *10*, 180–190. [\[CrossRef\]](#)
11. Neofytos, D.; Fishman, J.A.; Horn, D.; Anaissie, E.; Chang, C.H.; Olyaei, A.; Pfaller, M.; Steinbach, W.J.; Webster, K.M.; Marr, K.A. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* **2010**, *12*, 220–229. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Neofytos, D.; Chatzis, O.; Nasioudis, D.; Janke, E.B.; Lecompte, T.D.; Garzoni, C.; Berger, C.; Cussini, A.; Boggian, K.; Khanna, N.; et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl. Infect. Dis.* **2018**, *20*, e12898. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Pappas, P.G.; Alexander, B.D.; Andes, D.R.; Hadley, S.; Kauffman, C.A.; Freifeld, A.; Anaissie, E.J.; Brumble, L.M.; Herwaldt, L.; Lio, J.; et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, 1101–1111. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Rodríguez-Tudela, J.L.; Alastruay-Izquierdo, A.; Gago, S.; Cuenca-Estrella, M.; León, C.; Miro, J.M.; Boluda, A.N.; Camps, I.R.; Sole, A.; Denning, D.W. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* **2015**, *21*, 183–189. [\[CrossRef\]](#)
15. González-García, P.; Alonso-Sardón, M.; López-Bernus, A.; Carbonell, C.; Romero-Alegria, Á.; Muro, A.; Galindo-Pérez, I.; Muñoz-Bellido, J.L.; Pardo-Lledias, J.; Belhassen-García, M. Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients—A 21-year retrospective study. *Mycoses* **2021**, *64*, 520–527. [\[CrossRef\]](#)
16. Zilberberg, M.D.; Nathanson, B.H.; Harrington, R.; Spalding, J.R.; Shorr, A.F. Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations with Invasive Aspergillosis in the United States, 2009–2013. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *67*, 727–735. [\[CrossRef\]](#)
17. Cornillet, A.; Camus, C.; Nimubona, S.; Gandemer, V.; Tattévin, P.; Belleguic, C.; Chevrier, S.; Meunier, C.; Lebert, C.; Aupée, M.; 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*, 577–584. [\[CrossRef\]](#)
18. Garbino, J.; Flückiger, 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*, 1366–1371. [\[CrossRef\]](#)
19. Meersseman, W.; Wilmer, A. Invasive aspergillosis in a medical ICU: The spectrum of disease in 89 nonhaematology patients. *Crit. Care* **2004**, *8*, P228. [\[CrossRef\]](#)
20. Koehler, P.; Bassetti, M.; Kochanek, M.; Shimabukuro-Vornhagen, A.; Cornely, O.A. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2019**, *25*, 1501–1509. [\[CrossRef\]](#)
21. Schwartz, I.S.; Friedman, D.Z.P.; Zapernick, L.; Dingle, T.C.; Lee, N.; Sligl, W.; Zelyas, N.; Smith, S.W. High Rates of Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis May Not Be Universal: A Retrospective Cohort Study from Alberta, Canada. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 1760–1763. [\[CrossRef\]](#)
22. Wauters, J.; Baar, I.; Meersseman, P.; Meersseman, W.; Dams, K.; De Paep, R.; Lagrou, K.; Wilmer, A.; Jorens, P.; Hermans, G. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: A retrospective study. *Intensive Care Med.* **2012**, *38*, 1761–1768. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Lewis, M.; Kallenbach, J.; Ruff, P.; Zaltzman, M.; Abramowitz, J.; Zwi, S. Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza A pneumonia in a previously healthy patient. *Chest* **1985**, *87*, 691–693. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Rijnders, B.J.A.; Schauwvlieghe, A.F.A.D.; Wauters, J. Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis: A Local or Global Lethal Combination? *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 1764–1767. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Peláez-García de la Rasilla, T.; González-Jiménez, I.; Fernández-Arroyo, A.; Roldán, A.; Carretero-Ares, J.L.; García-Clemente, M.; Telenti-Asensio, M.; García-Prieto, E.; Martínez-Suarez, M.; Vázquez-Valdés, F.; et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): Hospital or Home Environment as a Source of Life-Threatening *Aspergillus fumigatus* Infection? *J. Fungi* **2022**, *8*, 316. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

26. CDC. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics, 3rd ed. Available online: https://stacks.cdc.gov/gsearch?ref=docDetails&related_series=Self-studycourse (accessed on 18 March 2022).
27. Lin, S.J.; Schranz, J.; Teutsch, S.M. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *32*, 358–366. [CrossRef] [PubMed]
28. Shaukat, A.; Bakri, F.; Young, P.; Hahn, T.; Ball, D.; Baer, M.R.; Wetzler, M.; Slack, J.L.; Loud, P.; Czuczman, M.; et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: Clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Mycopathologia* **2005**, *159*, 181–188. [CrossRef]
29. Tejada, M.I.; Salso, S.; Barberán, J. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Rev. Esp. Quimioter.* **2016**, *29* (Suppl. 1), 56–58.
30. Hammond, E.E.; McDonald, C.S.; Vestbo, J.; Denning, D.W. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm. Med.* **2020**, *20*, 241. [CrossRef]
31. Xu, H.; Li, L.; Huang, W.J.; Wang, L.X.; Li, W.F.; Yuan, W.F. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case control study from China. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 403–408. [CrossRef]
32. Guinea, J.; Torres-Narbona, M.; Gijón, P.; Muñoz, P.; Pozo, F.; Peláez, T.; de Miguel, J.; Bouza, E. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence, risk factors, and outcome. *Clin. Microbiol. Infect.* **2010**, *16*, 870–877. [CrossRef] [PubMed]
33. Machado, M.; Valerio, M.; Álvarez-Uría, A.; Olmedo, M.; Veintimilla, C.; Padilla, B.; De la Villa, S.; Guinea, J.; Escribano, P.; Ruiz-Serrano, M.J.; et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses* **2021**, *64*, 132–143. [CrossRef] [PubMed]
34. Ergün, M.; Brüggemann, R.J.M.; Alario, A.; Delliére, S.; van Arkel, A.; Bentvelsen, R.G.; Rijpsma, T.; van der Sar-Van der Brugge, S.; Lagrou, K.; Janssen, N.A.F.; et al. *Aspergillus* test profiles and mortality in critically ill COVID-19 patients. *J. Clin. Microbiol.* **2021**, *59*, e01229–21. [CrossRef] [PubMed]

Artículo Tercero

“Three-month mortality in nonhaematological patients with chronic pulmonary aspergillosis: differences between subtypes”

Journal of Fungi; ISSN 2309-608X

Objetivos: La aspergilosis pulmonar crónica (APC) es una infección fúngica del pulmón caracterizada por la destrucción progresiva y lenta del parénquima pulmonar, con cuatro subtipos principales. El objetivo de este estudio fue evaluar la epidemiología de la APC en nuestra región y analizar la implicación de los diferentes subtipos en la mortalidad.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en tres hospitales terciarios de España. Entre todos los pacientes ingresados con diagnóstico de aspergilosis pulmonar, se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de aspergilosis crónica según los criterios de Denning, excluyendo a aquellos con enfermedades hematológicas.

Resultados: De los 409 pacientes hospitalizados con diagnóstico de aspergilosis pulmonar, solo 76 (18,5%) cumplían los criterios de APC, con una incidencia estimada de 0,67 casos por 100.000 habitantes/año. Los subtipos detectados fueron: aspergilosis invasiva subaguda (SAIA) en 33 pacientes (43,4%), aspergiloma simple (AS) en 25 pacientes (32,9%), aspergilosis pulmonar crónica cavitaria (APCC) en 13 pacientes (17,1%) y aspergilosis pulmonar crónica fibrótica (APCF) en cinco pacientes (6,5%). La tasa global de mortalidad a tres meses fue del 23%, siendo más alta en pacientes con SAIA. Los predictores de mortalidad temprana fueron la edad > 65 años (OR 3,0; IC 95% 1,0–9,5; p = 0,043) y el subtipo SAIA en comparación con otros subtipos (OR 3,1; IC 95% 1,0–9,5; p = 0,042).

Conclusiones: La tasa de incidencia estimada fue inferior a la previamente reportada. La mortalidad a tres meses en pacientes con APC fue alta, siendo la edad avanzada y el subtipo SAIA los predictores independientes de peor pronóstico.

Article

Three-Month Mortality in Nonhaematological Patients with Chronic Pulmonary Aspergillosis: Differences between Subtypes

Pablo González García ¹, Julia Fernández-Navarro ², Mónica Bru-Arca ³, Elisa Álvarez-Artero ⁴, Pablo Solís ⁵, María Pía Roiz Mesones ⁶, Juan Luis Muñoz Bellido ⁷, María Antonia García Castro ⁸, Moncef Belhassen-García ^{9,*} and Javier Pardo Lledías ^{1,*}

- ¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, 39008 Santander, Spain; pablo.gonzalezg@scsalud.es
 - ² Complejo Asistencial de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; juliafernandeznavarro@gmail.com
 - ³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Río Carrón, 34005 Palencia, Spain; mbru@saludcastillayleon.es
 - ⁴ Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Río Carrón, 34005 Palencia, Spain; e.alvarez.artero@gmail.com
 - ⁵ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 39501 Santander, Spain; pablo.solis@scsalud.es
 - ⁶ Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, CIBERINFEC, ISCIII, IDIVAL, 39501 Santander, Spain; mpia.roiz@scsalud.es
 - ⁷ Servicio de Microbiología, CAUSA, IBSAL, Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; jlmubel@usal.es
 - ⁸ Servicio de Microbiología, Hospital Río Carrón, 34005 Palencia, Spain; mgarcias@saludcastillayleon.es
 - ⁹ Servicio de Medicina Interna, Unidad de Infecciosas, CAUSA, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
- * Correspondence: belhassen@usal.es (M.B.-G.); javier.pardo@scsalud.es (J.P.L.)
† These authors contributed equally to this work.



Citation: González García, P.; Fernández-Navarro, J.; Bru-Arca, M.; Álvarez-Artero, E.; Solís, P.; Roiz Mesones, M.P.; Muñoz Bellido, J.L.; García Castro, M.A.; Belhassen-García, M.; Pardo Lledías, J. Three-Month Mortality in Nonhaematological Patients with Chronic Pulmonary Aspergillosis: Differences between Subtypes. *J. Fungi* **2024**, *10*, 706. <https://doi.org/10.3390/jof10100706>

Academic Editor: Dong-Gun Lee

Received: 9 September 2024

Revised: 5 October 2024

Accepted: 7 October 2024

Published: 10 October 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: **Objectives:** Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is a fungal lung infection characterised by the slowly progressing destruction of the lung parenchyma and has four main subtypes. The objective of this work was to evaluate the epidemiology of CPA in our area and evaluate the involvement of the different subtypes in mortality. **Methods:** This was a descriptive longitudinal retrospective study developed in three tertiary hospitals in Spain. Among all patients admitted with a pulmonary aspergillosis diagnosis, we selected those who fulfilled the criteria for chronic aspergillosis according to the criteria of Denning, excluding those with a haematological disorder. **Results:** Among 409 inpatients recorded as having a pulmonary aspergillosis infection, only 76 (18.5%) fulfilled the criteria for CPA, with an estimated incidence of 0.67 cases/100,000 inhabitants/year. The subtypes detected were subacute invasive aspergillosis (SAIA) in 33 (43.4%) patients, simple aspergilloma (SA) in 25 (32.9%) patients, cavitary chronic aspergillosis (CCPA) in 13 (17.1%) patients, and chronic fibrosis (CFPA) in five (6.5%) patients. The overall three-month mortality rate was 23%, which was higher in SAIA patients. The predictors of early mortality were age > 65 years (OR 3.0 CI 95 1.0–9.5 $p = 0.043$) and the SAIA subtype vs. other subtypes (OR 3.1 CI 95 1.0–9.5 $p = 0.042$). **Conclusions:** The incidence rate estimated was inferior to that previously reported. The three-month mortality in patients with CPA was high, with older age and the SAIA subtype being the variable independent predictors of a worse prognosis.

Keywords: aspergillus; pulmonary aspergillosis; chronic pulmonary aspergillosis; chronic cavitary pulmonary aspergillosis; chronic fibrosing pulmonary aspergillosis; chronic necrotising pulmonary aspergillosis

1. Introduction

Pulmonary aspergillosis is the most common fungal lung disease. Its clinical presentation depends on host factors and the immune response. It ranges from milder forms, such as allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), to more severe and lethal forms, such as invasive pulmonary aspergillosis (IPA). An intermediate form is chronic pulmonary aspergillosis (CPA). It is characterised by the slowly progressing destruction of the lung parenchyma in patients with a history of structural lung disease, often with residual cavities, bullae, or scarring. The primary driver of disease in patients with CPA is the local immune response to the *Aspergillus* colonisation of previously damaged lung tissue. However, the immune response determines the clinical presentation. There are different subtypes: chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA), chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA), subacute invasive aspergillosis (SAIA), formally called chronic necrotising pulmonary aspergillosis (CNPA), simple aspergilloma (SA), and aspergillotic nodules. In practice, CPA's clinical syndromes and their radiology often overlap, and patients can transition from one form of CPA to another as their disease evolves over time [1,2]. Diagnostic methods are usually based on clinical presentation, radiological changes, and microbiological evidence [3]. The number of CPA cases worldwide has been estimated at three million [4], although the prevalence varies substantially by geography, with estimates of <1 case per 100,000 persons in Western Europe and the United States to 43 cases per 100,000 persons in Sub-Saharan Africa [5]. On the other hand, if we look at the series published in the literature, with few cases, these data could be highly overestimated. The impact of this fungal infection on mortality is also not well established, with a wide range in the series, from 4% to more than 50% [6,7]. Worse prognostic factors have also been described. However, it is not well known whether the SAIA subtypes constitute a group with a relatively poor prognosis. Thus, the aim of this study was to evaluate the incidence of CAP, its risk factors, and its mortality.

2. Methods

2.1. Design, Patients, and Setting

The design was a descriptive longitudinal retrospective study developed in three tertiary hospitals of the Spanish System of Health: Hospital Marques de Valdecilla (HUMV) in Cantabria, Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) in Palencia, and Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) in Salamanca, located in Northern and Western Spain. These three hospitals cover a total risk population above 800,000 inhabitants. We selected all patients admitted between 2009 and 2022 to the three hospitals with a diagnosis of aspergillosis according to the ICD-9-CM, code 117.3, in 2009–2015, and the ICD-10, code B44, in 2016–2022. We included patients in the study if they fulfilled the criteria for chronic aspergillosis according to the criteria of Denning et al. [3]. Thus, we considered a simple aspergilloma (SA) if there was a single pulmonary cavity with a ball of fungal and serological or microbiological evidence of *Aspergillus* infection. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) was considered if there was one or more pulmonary cavities with or without aspergilloma over a minimum of 3 months of observation and if there was serological or microbiological evidence of *Aspergillus* infection. Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) was defined if the severe fibrotic destruction of two or more lobes of the lung was associated with CCPA. Subacute invasive aspergillosis (SAIA) was defined as the presence of cavitation or nodules and progressive consolidation occurring within 1–3 months of biopsy, with tissue invasion or positive *Aspergillus* galactomannan antigens in the blood or respiratory fluid. We excluded patients with haematological disorders if they had a definitive diagnosis of aplasia medullary or a haematologic malignancy or if they had undergone a bone marrow transplant.

2.2. Statistical Analysis

The results are expressed as percentages for categorical variables and as medians and interquartile ranges (IQRs) for continuous variables. The incidence rate of CPA was calculated in the defined time period of 2009–2022 by dividing the number of new cases of CPA by the total number of disease-free periods per 100,000 person-years. The denominators were obtained from the National Statistical Institute (INE in Spanish) (<http://www.ine.es/>, accessed on 2 May 2024). The chi-square test was used to assess associations among the categorical variables, such as mortality and other demographic variables, and the intensity of these associations was expressed as the odds ratio (OR) and CI 95% for the OR. Additionally, we applied the corresponding regression models for multivariate analysis. Patient survival was estimated via a Kaplan–Meier curve. Moreover, the log-rank test and the Cox proportional hazards model were used to assess differences between groups. We considered a statistically significant difference if the *p* value was <0.05. All of the data were analysed with SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

3. Results

During the study period, 633 inpatients were recorded as having an aspergillosis infection at the three study hospitals (HUMV, CAUPA, and CAUSA). A total of 212 (33.5%) patients were excluded because of haematologic disorders, and 12 (1.8%) patients had aspergillosis in locations other than the lungs. Among 409 patients recorded as having pulmonary aspergillosis, only 76 (18.6%) fulfilled the criteria for a diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). Figure 1 shows the flow chart of the patients included in the study. Thus, the overall estimated incidence of CPA in our study area was 0.67 cases/100,000 inhabitants/year.

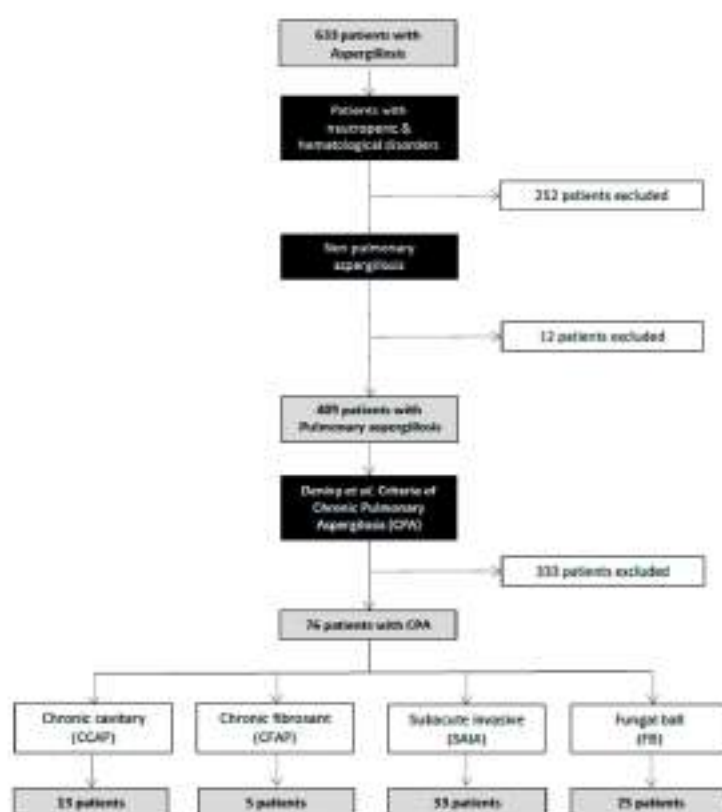


Figure 1. Flow chart of patients included in the study [3].

The patients with CPA included in the study are shown in Table 1.

Table 1. Main characteristics and comorbidities of patients with chronic pulmonary aspergillosis (CPA).

Variable	All Patients
Age median (RIQ), years	62 (IQR 60–66)
Male, n (%)	55 (72.4)
Comorbidities, n (%)	
Chronic obstructive pulmonary disease	24 (31.6)
Diabetes mellitus	17 (24)
Transplant solid organ	15 (19.7)
Interstitial lung disease	14 (18.4)
Bronchiectasis	10 (13.1)
Tuberculosis	12 (15.7)
Active neoplasm	6 (7.9)
Immunosuppressors, n (%)	
Systemic glucocorticoids	29 (38.2)
Inhaled glucocorticoids	29 (38.2)
Other immunosuppressors	24 (31.6)
Symptoms, n (%)	
Dyspnoea	42 (55.3)
Fever	22 (28.9)
Hemoptysis	18 (23.7)
Subtype, n (%)	
Semi-invasive (SAIA)	33 (43.4)
Fungal ball (FBAP)	25 (32.9)
Cavitary chronic (CCAP)	13 (17.1)
Cavitary fibrosant (CFPA)	5 (6.6)
Nodule aspergillosis (NA)	0 (0)
Three-month mortality, n (%)	18 (23.7)

The median age of the patients studied was 62 (IQR 60–66) years, and there were more men than women (male/female ratio 2.6). The subtypes most frequently detected were subacute invasive aspergillosis (SAIA) in 33 (43.4%) patients, simple aspergilloma (SA) in 25 (32.9%) patients, cavitary chronic aspergillosis (CCPA) in 13 (17.1%) patients, and chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) in five (6.6%) patients. We assessed the comorbidities among the patients with CPA (Table 1): chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 24 (31.6%) patients, diabetes mellitus in 17 (24%) patients, and remitted or active disease in 17 (24%) patients. A total of 54 (71%) patients used corticosteroids: 29 (38.2%) were systemic and 29 (38.2%) patients inhaled. Other immune suppressors were present in 24 (31.6%) patients, including 14 with mycophenolate, 3 with hydroxychloroquine, and 2 with methotrexate and anti-TNF alfa, among others. The symptoms and signs most frequently presented were dyspnoea (42, 55.3%), fever (22, 28.9%), and haemoptysis (18, 23.7%). The clinical and comorbidity differences between SAIA and other subtypes of CPA are shown in Table 2.

Previous tuberculosis was most common in the CCPA, CFPA, and SA groups, whereas the use of glucocorticoids and immunosuppressors and solid organ transplants were most common among patients with SAIA ($p < 0.05$).

The main microbiological species involved were *A. fumigatus* in 40 (64.5%) patients, *A. flavus* in 3 (4.8%) patients, and *A. terreus* and *A. versicolor* in 1 (1.6%) patient, whereas unidentified species were detected in 17 (27.4%) patients (Figure 2). Microbiological diagnoses in these cases were performed via histopathological methods in 38 patients (50%), whereas cultures of respiratory samples were available in 62 patients.

Table 2. Comparison of semi-invasive aspergillosis versus other forms of chronic pulmonary aspergillosis.

Variable Analysed	SAIA vs. Other CPA (%)	OR (CI 95)	p
Age > 64 years	42.4 vs. 44.2	0.9 (0.3–2.3)	0.878
Male, n (%)	66 vs. 76	0.7 (0.4–1.2)	0.33
Comorbidities, (%)			
Chronic obstructive pulmonary disease	27.3 vs. 34.9	0.8 (0.4–1.4)	0.479
Diabetes mellitus	24.2 vs. 20.9	0.8 (0.2–2.4)	0.731
Chronic kidney disease	12.1 vs. 4.7	1.6 (0.8–3.2)	0.23
Tuberculosis	0 vs. 27.9	ND	<0.001
Interstitial lung disease	24.2 vs. 11.6	2.4 (0.7–8.2)	0.148
Transplant solid organ	33.3 vs. 11.6	1.7 (1.1–2.8)	0.043
Immunosuppressors, (%)			
Systemic glucocorticoids	57.6 vs. 23.3	2.2 (1.3–3.6)	0.002
Inhaled glucocorticoids	33.3 vs. 41.9	0.8 (0.5–1.5)	0.65
Other immunosuppressors	45.5 vs. 20.9	1.8 (1.1–2.9)	0.023
Symptoms, (%)			
Hemoptysis	12.1 vs. 32.6	0.2 (0.1–0.7)	0.032
Dyspnoea	72.7 vs. 41.9	2.1 (1.1–4.0)	0.007
Fever	42.4 vs. 18.6	1.8 (1.1–2.9)	0.023
Three-month mortality, (%)	34.8 vs. 26.1	1.2 (0.6–2.1)	0.522

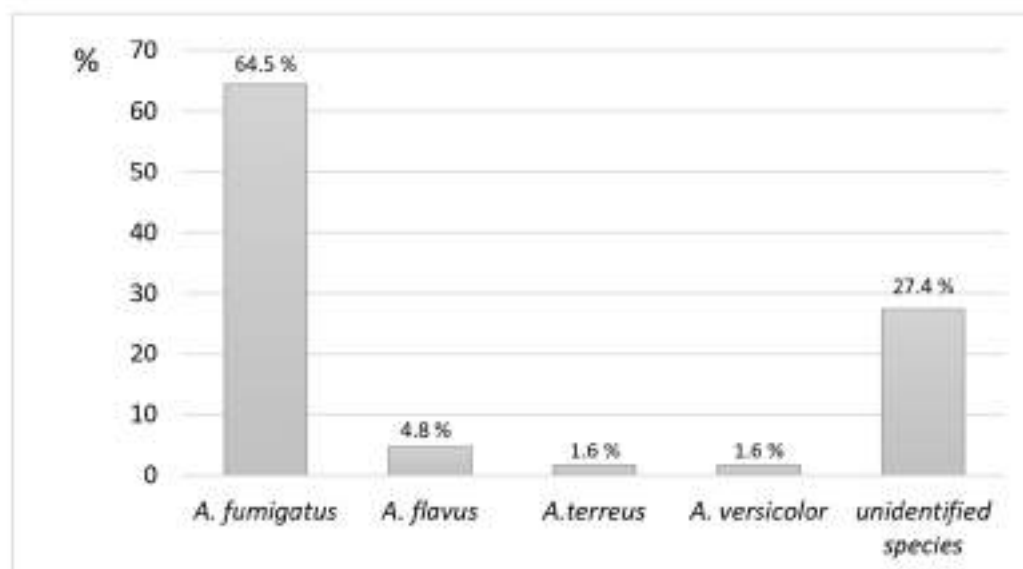


Figure 2. *Aspergillus* spp. involved in the cohort of chronic pulmonary aspergillosis.

Antifungal therapy was used in 62 (81.6%) patients: voriconazole in 46 (60.5%) patients, itraconazole in 10 (15.3%) patients, and isavuconazole in 8 (10.5%) patients. Five patients had subtype SAIA and three had CCPA. Thirteen (17.1%) patients were treated with two or more antifungal agents. We did not find statistically significant differences in antifungal therapy between the different subtypes of CPA ($p > 0.05$).

We studied early mortality. Thus, the overall three-month mortality rate among patients with CPA was 23%, which differed among the three main subtypes, namely SA, CCPA and CFPA, and SAIA, with mortality rates of 12%, 16.6%, and 31.2%, respectively. The predictors of early mortality were age > 65 years (OR 3.0 CI 95 1.0–9.5 $p = 0.043$) and the SAIA subtype vs. other subtypes (OR 3.1 CI 95 1.0–9.5 $p = 0.042$). We also studied survival in this cohort, as shown Figure 3, with a mean follow-up period of 73 (RIQ 41–122) months. We found that age > 65 years (HR 4.1 (CI 95 1.9–8.6), $p < 0.001$), diabetes mellitus

(HR 3.3 (CI 95 1.5–7.3) $p = 0.003$), the subtype of CPA SAIA vs. simple SA (HR 7.4 (CI 95 2.5–21.6), $p < 0.05$), and subtype CCPA/CFPC vs. SA (HR 4.9 (CI 95 1.9–12.5), $p < 0.05$) were independent predictors of a worse prognosis.

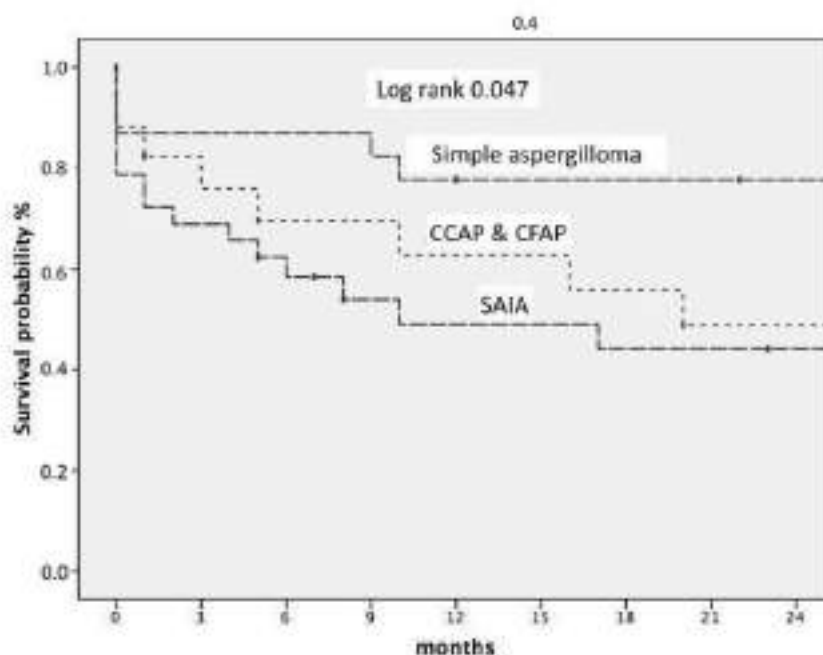


Figure 3. Survival probability at 24 months.

4. Discussion

In the last two decades, an increase in the incidence of aspergillosis has been reported, which is based on the prevalence of classical risk factors for invasive aspergillosis, as in the studies of admitted patients [8,9]. Different factors are involved. On the one hand, the use of new immune-suppressive therapies, such as biological drugs, small-molecule kinase inhibitors, or CAR-T-cell therapy, and epidemics caused by the influenza A-09 and SARS-CoV-2 viruses could be involved in increasing the incidence of invasive aspergillosis [10]. On the other hand, demographic factors, such as population ageing, could also contribute to the increase in the number of elderly people with different comorbidities, such as diabetes, COPD, or chronic kidney disease [9]. Unlike invasive aspergillosis, the classic factors associated with CPA, such as tuberculosis or pneumoconiosis, could be decreasing in Spain and other European countries [11,12]. Therefore, we currently do not know the epidemiological situation of CPA. In our work, we evaluated this in a retrospective study from 2009 to 2022 in three public hospitals. We selected all records of inpatients with a recorded diagnosis of pulmonary aspergillosis, excluding those with neutropenia or other haematological disorders. These patients usually undergo effective protocols for prophylaxis, early diagnosis, and pre-emptive treatment [13]. Thus, in our cohort, fewer than one-fifth of the patients with pulmonary aspergillosis met the CPA criteria, with an estimated incidence rate of less than 1 case/100,000 inhabitants/year. This incidence is lower than that reported by Maitre et al. [14], who used data from the database of French hospital discharge summaries and reported an incidence three times higher than that reported in our cohort. These differences could be explained by the methods used by these authors, because they accepted pulmonary patients with chronic aspergillosis recorded as code ICD-BB4. However, in this work, the authors did not evaluate the medical records of patients, evaluating whether the patients met the European CPA criteria, and assumed that all patients recorded met them. According to the data presented in our study and other papers [15], fewer than five inpatients classified as having aspergillosis fulfilled the criteria for CPA. Thus, we believe that the data presented by Maitre and

colleagues could overestimate the current incidence, possibly due to classification bias. In our study, the median age of the patients included was 62 years, and the proportion was also higher in males than in females, which coincides with the majority of published articles [9,15,16]. A higher frequency of CCPA and simple aspergilloma than SAIA has been detected in the majority of studies in developing countries [17]. However, in high-rent countries, discordant results have been reported in the literature. Thus, some studies in Spain and other countries have reported a greater frequency of CCPA than SAIA [18,19]. In contrast, in two French studies with 44 and 24 patients, respectively, SAIA was the most frequent subtype, accounting for 50–62% of the total cases of CPA [14,20]. In our study, we classified the different subtypes according to the Denning criteria, and we also found a higher percentage of SAIA cases. The greater ratio of SAIA to other subtypes in our study area could be related to a shift in the epidemiological profile of patients with CPA, with a decrease in the incidence of tuberculosis and an increase in the number of patients receiving immunosuppressive therapy. This hypothesis is supported by our study and others [21], in which a strong association was found between the use of glucocorticoids or other immunosuppressants and SAIA, but there was no association with pulmonary tuberculosis. In contrast, other authors have not reported high exposure to glucocorticoids and other immunosuppressants in patients with SAIA. Hae-Seong Nam et al. reported, in a cohort of patients with SAIA, that only 19% received these treatments, and the main comorbidity detected was pulmonary tuberculosis, which was present in more than 90% of the patients [22]. Tuberculosis is considered the main comorbidity associated with CPA and affects 32 to 90% of patients [21,23]. In our work, we found that more than 20% of the patients underwent lung solid organ transplantation. Invasive aspergillosis and SAIA are considered complications in the first year after the procedure [24]. Differentiating between pulmonary aspergillosis invasion and SAIA is frequently difficult since both states of immunosuppression could be involved. However, a cavitary lung with subacute progression, which is usually associated with a halo, could be associated more frequently with the latter type [19]. An interesting finding in our study was the detection of CPA only in patients with pulmonary transplants, whereas we did not find cases in patients with other solid organ transplants, although lung transplants accounted for only 8% of the total solid organ transplants in Spain (www.oni.es, accessed 12 May 2024).

In terms of treatment, antifungals were administered to 62 patients (81.6%). The vast majority received voriconazole (74.2%), followed by itraconazole. Notably, the use of isavuconazole, a relatively recent broad-spectrum triazole antifungal, occurred in eight patients (12.9%), which is not an insignificant number compared with other studies where it is not even reflected. There are no published data on this, although it has been proposed as a third line of treatment [25]. These data open the possibility of further studies in this direction. Another aim of our study was to assess the overall mortality and its risk factors. Thus, we evaluated early mortality at 3 months and survival at 24 months. In a recent review, Lowes D. and colleagues reported significant differences in the mortality of CPA among different papers, ranging from 7% to 42% [7]. This fact could be due to methodological differences between the studies, according to the different types of patients included in each study and the follow-up time. In a large cohort of 387 patients in the UK, the survival rates were 86%, 62%, and 47% in 1, 5, and 10 years, respectively, with lower survival rates in patients with emphysema, a higher severity of breathlessness as determined by the Medical Research Council (MRC), resistance to azoles, and bilateral pulmonary effects [24]. In our study, we found higher early mortality rates than other studies did, with the mean age and the subtype of CPA being the only variables associated with mortality. Other works have also shown that older patients have a worse prognosis than younger patients [24]. Data in the literature concerning the prognosis according to the different subtypes of CPA are scarce. The mortality in patients with CCPA has generally been higher than that in patients with simple aspergilloma [24]. However, data concerning SAIA are lacking. In our work, patients with SAIA had higher 3-month mortality than did those in the other groups. Paradoxically, some papers have indicated that the SAIA

subtype could have a better response to voriconazole than the CCPA subtype to other antifungals [26]. It is possible that the better radiological response is due to a greater fungal load and the absence of previous chronic lung lesions, such as fibrosis, cavities, or chronic pulmonary parenchymal destruction. However, given the invasive and necrotising nature of the SAIA subtype and the greater degree of immunosuppression in these patients [27], it is possible that SAIA patients have a better prognosis according to the clinical picture of invasive aspergillosis, because a worse final prognosis is not surprising.

In conclusion, despite the efforts of the European and American societies, there is currently still uncertainty in the diagnosis and classification of patients with CPA infection. Among the inpatients, in whom CPA was observed in over one-fifth of all patients, only one-fifth met the criteria for chronic pulmonary aspergillosis. The incidence rate estimated in our study is inferior to that previously reported. The three-month mortality in patients with CPA was high, with older age and the subacute invasive aspergillosis subtype being the variable independent predictors of a worse prognosis.

Author Contributions: J.P.L. and M.B.-G.: conceived and wrote the main manuscript. P.G.G., J.P.L., M.B.-G., M.B.-A., J.F.-N., E.Á.-A., P.S., M.P.R.M., J.L.M.B. and M.A.G.C.: acquired data for the work and prepared the tables and figures. P.G.G., J.P.L., M.B.-G., M.B.-A., J.F.-N., E.Á.-A., P.S., M.P.R.M., J.L.M.B. and M.A.G.C.: acquired, analysed, and interpreted data in the work. J.P.L. and M.B.-G.: conceived and designed the main manuscript. II: conceived the main manuscript. J.P.L., P.G.G. and M.B.-G.: conceived, designed, and wrote the main manuscript. All authors have reviewed the work critically for important intellectual content, approved the version to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Institutional Review Board Statement: Following privacy laws, patient data were anonymised by assigning a numerical code. All procedures described were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, revised in 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Marqués de Valdecilla CEIC with number CEIMC 2020.353. Written consent was not obtained and it was specifically waived by the approving IRB. All data were analysed anonymously. Consent to participate was not obtained due to the study design.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are available upon reasonable request.

Conflicts of Interest: All authors declare no potential conflicts of interest and no sources of support.

References

1. Garg, M.; Bhatia, H.; Chandra, T.; Debi, U.; Sehgal, I.S.; Prabhakar, N.; Sandhu, M.S.; Agarwal, R. Imaging Spectrum in Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2023**, *108*, 15–21. [\[CrossRef\]](#)
2. Kanj, A.; Abdallah, N.; Soubani, A.O. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* **2018**, *141*, 121–131. [\[CrossRef\]](#)
3. Denning, D.W.; Cadranel, J.; Beigelman-Aubry, C.; Ader, F.; Chakrabarti, A.; Blot, S.; Ullmann, A.J.; Dimopoulos, G.; Lange, C.; Dimopoulos, C. On behalf of the 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. [\[CrossRef\]](#)
4. Zarif, A.; Thomas, A.; Vayro, A. Chronic Pulmonary Aspergillosis: A Brief Review. *Yale J. Biol. Med.* **2021**, *94*, 673–679.
5. Denning, D.; Pleuvry, A.; Cole, D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull. World Health Organ.* **2011**, *89*, 864–872. [\[CrossRef\]](#)
6. Despois, O.; Chen, S.C.-A.; Gilroy, N.; Jones, M.; Wu, P.; Beardsley, J. Chronic Pulmonary Aspergillosis: Burden, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes at a Large Australian Tertiary Hospital. *J. Fungi* **2022**, *8*, 110. [\[CrossRef\]](#)
7. Lowes, D.; Al-Shahr, K.; Newton, P.J.; Morris, J.; Harris, C.; Rautemaa-Richardson, R.; Denning, D.W. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur. Respir. J.* **2017**, *49*, 1601062. [\[CrossRef\]](#)

8. González-García, P.; Alonso-Sardón, M.; López-Bernus, A.; Carbonell, C.; Romero-Alegria, A.; Muro, A.; Galindo-Pérez, I.; Muñoz-Bellido, J.L.; Pardo-Lledias, J.; Belhassen-García, M. Epidemiology of aspergillosis in hospitalised Spanish patients—A 21-year retrospective study. *Mycoses* **2021**, *64*, 520–527. [\[CrossRef\]](#)
9. Rayens, E.; A Norris, K. Prevalence and Healthcare Burden of Fungal Infections in the United States, 2018. *Open Forum Infect. Dis.* **2022**, *9*, ofab593. [\[CrossRef\]](#)
10. Latgé, J.-P.; Chamilo, G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin. Microbiol. Rev.* **2019**, *33*. [\[CrossRef\]](#)
11. *Global Tuberculosis Report 2023*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO n.d.
12. Available online: www.icsii.es (accessed on 2 May 2024).
13. Maertens, J.; Girmenia, C.; Brüggemann, R.J.; Duarte, R.F.; Kibbler, C.C.; Ljungman, P.; Racil, Z.; Ribaud, P.; A Slavin, M.; A Cornely, O.; et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: Summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, 3221–3230. [\[CrossRef\]](#)
14. Maitre, T.; Cottenet, J.; Godet, C.; Roussot, A.; Carime, N.A.; Ok, V.; Parrot, A.; Bonniaud, P.; Quantin, C.; Cadranel, J. Chronic pulmonary aspergillosis: Prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur. Respir. J.* **2021**, *58*, 2003345. [\[CrossRef\]](#)
15. Camara, B.; Raymond, E.; Saint-Raymond, C.; Roth, H.; Beulier-Pinchart, M.; Pinel, C.; Cadranel, J.; Ferretti, G.; Pelloux, H.; Pison, C.; et al. Characteristics and outcomes of chronic pulmonary aspergillosis: A retrospective analysis of a tertiary hospital registry. *Clin. Respir. J.* **2015**, *9*, 65–73. [\[CrossRef\]](#)
16. Laursen, C.B.; Davidson, J.R.; Van Acker, L.; Salzer, H.J.; Seidel, D.; Cornely, O.A.; Hoenigl, M.; Alastruay-Izquierdo, A.; Hennequin, C.; Godet, C.; et al. CPAnet Registry—An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. *J. Fungi* **2020**, *6*, 96. [\[CrossRef\]](#)
17. Akram, W.; Ejaz, M.B.; Mallhi, T.H.; Sulaiman, S.A.B.S.; Khan, A.H. Clinical manifestations, associated risk factors and treatment outcomes of Chronic Pulmonary Aspergillosis (CPA): Experiences from a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0259766. [\[CrossRef\]](#)
18. Aguilar-Company, J.; Martín, M.T.; Goterris-Bonet, L.; Martínez-Martí, A.; Sampol, J.; Roldán, E.; Almirante, B.; Ruiz-Camps, I. Chronic pulmonary aspergillosis in a tertiary care centre in Spain: A retrospective, observational study. *Mycoses* **2019**, *62*, 765–772. [\[CrossRef\]](#)
19. Zhong, H.; Wang, Y.; Gu, Y.; Ni, Y.; Wang, Y.; Shen, K.; Shi, Y.; Su, X. Clinical Features, Diagnostic Test Performance, and Prognosis in Different Subtypes of Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Front. Med.* **2022**, *9*, 811807. [\[CrossRef\]](#)
20. Camuset, J.; Nunes, H.; Dombret, M.-C.; Bergeron, A.; Henno, P.; Philippe, B.; Dauriat, G.; Mangiapan, G.; Rabbat, A.; Cadranel, J. Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis by Voriconazole in Nonimmunocompromised Patients. *Chest* **2007**, *131*, 1435–1441. [\[CrossRef\]](#)
21. Chan, J.F.-W.; Lau, S.K.-P.; Wong, S.C.-Y.; To, K.K.-W.; So, S.Y.-C.; Leung, S.S.-M.; Chan, S.-M.; Pang, C.-M.; Xiao, C.; Hung, I.F.-N.; et al. A 10-year study reveals clinical and laboratory evidence for the ‘semi-invasive’ properties of chronic pulmonary aspergillosis. *Emerg. Microbes Infect.* **2016**, *5*, 1–7. [\[CrossRef\]](#)
22. Nam, H.-S.; Jeon, K.; Um, S.-W.; Suh, G.Y.; Chung, M.P.; Kim, H.; Kwon, O.J.; Koh, W.-J. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A review of 43 cases. *Int. J. Infect. Dis.* **2010**, *34*, e479–e482. [\[CrossRef\]](#)
23. Smith, N.; Denning, D. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur. Respir. J.* **2010**, *37*, 865–872. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Herrera, S.; Husain, S. Current State of the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Lung Transplantation. *Front. Microbiol.* **2019**, *9*, 3273. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Alastruay-Izquierdo, A.; Cadranel, J.; Flick, H.; Godet, C.; Hennequin, C.; Hoenigl, M.; Kosmidis, C.; Lange, C.; Munteanu, O.; Page, I.; et al. Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis: Current Standards and Future Perspectives. *Respiration* **2018**, *96*, 159–170. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Cadranel, J.; Philippe, B.; Hennequin, C.; Bergeron, A.; Bergot, E.; Bourdin, A.; Cottin, V.; Jeanfaivre, T.; Godet, C.; Pineau, M.; et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: A prospective multicenter trial. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2012**, *31*, 3231–3239. [\[CrossRef\]](#)
27. Hou, X.; Zhang, H.; Kou, L.; Lv, W.; Lu, J.; Li, J. Clinical features and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Chinese patients. *Medicine* **2017**, *96*, e8315. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

DISCUSIÓN

La aspergilosis representa un desafío creciente para los sistemas de salud a nivel global, siendo la aspergilosis pulmonar la forma más común de infección fúngica causada por hongos micelares. Estudios epidemiológicos en diversas regiones del mundo indican un cambio en la epidemiología actual de esta grave infección. En este trabajo doctoral, se plantea la hipótesis de que la aspergilosis en España es actualmente una enfermedad emergente, asociada a nuevos factores de riesgo epidemiológico y cuya mortalidad global sigue siendo elevada a pesar de la disponibilidad de tratamientos antifúngicos eficaces. Para alcanzar los objetivos de esta tesis doctoral utilizamos el análisis de casos hospitalizados como herramienta epidemiológica. Aunque este método presenta ciertas limitaciones, como la posibilidad de sesgos de clasificación, ofrece la ventaja de permitir una evaluación sencilla y a largo plazo de la evolución epidemiológica de infecciones graves como la aspergilosis. Además, a diferencia de otros métodos de estimación de incidencia basados en factores de riesgo clásicos, este enfoque permite identificar nuevos factores de riesgo y evaluar su evolución en el tiempo.

En el primer trabajo realizado, se estudiaron los casos hospitalizados con diagnóstico de aspergilosis pulmonar en el Sistema Nacional de Salud durante el periodo 1997-2017, encontrando una incidencia acumulada superior a 3,5 casos por 100.000 personas-año. Asimismo, se observó un incremento significativo en la tasa de nuevos diagnósticos, que prácticamente se triplicó al final del periodo de estudio en comparación con el inicio. Este hallazgo, basado en más de 20 años de datos epidemiológicos (el periodo de seguimiento más prolongado hasta la fecha que conozcamos), respalda la tendencia de incremento de la aspergilosis detectada en otras regiones del mundo^{94,95}. El estudio también reveló diferencias significativas en la incidencia de aspergilosis entre comunidades autónomas, lo que podría estar relacionado con las marcadas diferencias ecológicas entre regiones con climas tan diversos como el tropical y subtropical de las Islas Canarias, el mediterráneo o el atlántico. Uno de los objetivos del estudio fue evaluar la influencia de los factores climáticos y atmosféricos. Utilizando datos de la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET), se encontró una correlación positiva entre los niveles de precipitación con la incidencia de casos, así como una correlación negativa con la temperatura, identificando diferencias estacionales significativas. Dado que *Aspergillus spp.* es un contaminante ambiental cuyos conidios permanecen suspendidos

en el aire, estos resultados respaldan estudios previos que sugieren que la distribución geográfica de *Aspergillus* spp. podría estar influenciada por condiciones ambientales específicas⁹⁶. La implicación de los factores climáticos en el aumento de casos de aspergilosis plantea la posibilidad de que el cambio climático impacte en la emergencia de esta infección.

Otro de los objetivos generales de esta tesis doctoral fue evaluar los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a los casos hospitalizados por *Aspergillus* spp., así como estimar las tasas de letalidad. En el segundo estudio se identificó que, además de los grupos clásicos de riesgo, como enfermedades hematológicas, estados mieloablativos y pacientes trasplantados, otros grupos también deben ser considerados, como pacientes con neoplasias de órgano sólido, infección por el virus influenza y aquellos ingresados en unidades de cuidados intensivos. En este estudio, la letalidad global durante la hospitalización fue cercana al 25%, con una reducción relativa de hasta el 20% a lo largo del periodo de estudio. Este descenso podría explicarse por avances en el diagnóstico precoz, como la introducción de biomarcadores (galactomanano) y técnicas moleculares (PCR), así como por la implementación de protocolos de tratamiento preventivo en grupos de riesgo clásico, en los cuales la disponibilidad de antifúngicos eficaces ha mostrado buenos resultados^{18,79}. Sin embargo, la letalidad sigue siendo elevada, especialmente en hombres mayores de 45 años y en nuevos grupos de riesgo, como pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, infecciones respiratorias por virus influenza o aquellos ingresados en unidades de críticos^{30,97}. En este último grupo la tasa de letalidad superó el 90%, coincidiendo con estudios previos que indican que la aspergilosis invasiva en pacientes críticos tiene un pronóstico particularmente desfavorable^{41,45}. Estos datos refuerzan la necesidad de establecer programas de detección precoz en estos nuevos escenarios epidemiológicos.

Finalmente, en este trabajo doctoral se estudió una de las formas clínicas de la aspergilosis pulmonar: la aspergilosis pulmonar crónica (APC). Como se menciona en la introducción de esta tesis, esta enfermedad es altamente prevalente a nivel mundial. Sin embargo, los factores de riesgo clásicos, como la tuberculosis y las neumoconiosis, están disminuyendo en los países de nuestro entorno, y las series de casos disponibles

son limitadas, lo que hace que sea una enfermedad poco conocida. En el tercer artículo se evaluó la epidemiología actual de esta forma pulmonar en tres provincias españolas (Cantabria, Salamanca y Palencia), estudiando las diferentes formas clínicas y los factores de riesgo más relevantes en pacientes hospitalizados con APC, quienes cumplían estrictamente los criterios diagnósticos establecidos por *Denning et al.*²⁴

En este estudio, la incidencia estimada de APC fue ligeramente inferior a 1 caso por 100.000 habitantes/año, siendo la forma más común la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (APNC). Se detectó un mayor número de casos de este subtipo en comparación con otras formas de aspergilosis pulmonar, lo que concuerda con estudios previos en países de nuestro entorno y podría explicarse por cambios en los factores de riesgo clásicos, como el aumento en el uso de glucocorticoides e inmunosupresores y la disminución de la incidencia de tuberculosis²⁹. En cuanto a los factores de riesgo, se identificó que el uso de glucocorticoides e inmunosupresores y el trasplante de pulmón fueron factores frecuentemente asociados a la APNC, mientras que la tuberculosis estuvo más relacionada con otras formas crónicas de aspergilosis pulmonar. En nuestra cohorte, la edad superior a 65 años y el subtipo APNC fueron los únicos factores predictores de mortalidad temprana^{24,30}. Estudios previos han mostrado resultados similares, sugiriendo que la APNC y la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica/fibrosante crónica (APCC/APFC) presentan un peor pronóstico en comparación con el aspergiloma simple (AS)^{5,26}.

A pesar de que este estudio se basa en datos sólidos y representativos, es importante señalar algunas limitaciones que podrían influir en la interpretación de los resultados. La información proviene del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), un sistema con un propósito principalmente administrativo y asistencial, por lo que su uso en investigación epidemiológica puede presentar ciertas restricciones y no reflejar con total precisión la realidad clínica de los pacientes. Además, la transición entre los sistemas de codificación ICD-9-CM (código 117.3) e ICD-10 (código B44) podría haber generado inconsistencias en la clasificación de los casos. Además, existe la posibilidad de errores en la codificación (o sesgos de clasificación), lo que puede influir en la correcta identificación de los casos de aspergilosis y, en consecuencia, en la fiabilidad de las estimaciones. También es relevante mencionar la falta de acceso a historias clínicas

individuales, lo que impide confirmar diagnósticos, identificar con precisión las especies de *Aspergillus* spp. involucradas y analizar en profundidad los factores de riesgo.

Además, esta restricción dificulta la evaluación de los métodos diagnósticos empleados en los diferentes centros hospitalarios, lo que podría influir en la calidad de los datos recogidos. Tampoco se dispone de información detallada sobre la sensibilidad y especificidad de los códigos ICD-9-CM 117.3 e ICD-10 B44 para la detección de casos de aspergilosis, lo que añade una posible fuente de error en la clasificación de la enfermedad. Asimismo, el estudio solo incluye pacientes atendidos en hospitales públicos, dejando fuera los casos diagnosticados y tratados en centros privados o aquellos que no requirieron hospitalización. Esto implica que no se han considerado pacientes con cuadros más leves, quienes pudieron haber recibido tratamiento en el ámbito ambulatorio, lo que podría llevar a una infraestimación de la carga real de la aspergilosis en España. Por último, los datos analizados solo reflejan a los pacientes que fallecieron durante su ingreso hospitalario, sin información sobre aquellos que pudieron haber fallecido después del alta o en otros entornos. Esto representa un sesgo en la estimación de la mortalidad asociada a la enfermedad, ya que es posible que el impacto real de la aspergilosis en la supervivencia de los pacientes sea mayor de lo que se ha podido cuantificar en este estudio.

Finalmente, cabe destacar que este proyecto doctoral se gestó en un período prepandémico, por lo que los datos contenidos en estos trabajos no abordan los aspectos de la coinfección con el SARS-CoV-2.

A pesar de estas limitaciones, este trabajo presenta importantes fortalezas. El estudio es altamente representativo de la situación epidemiológica nacional, ya que abarca un período de dos décadas e incluye la casi totalidad de los casos ingresados en hospitales públicos de España, con un número considerable de pacientes analizados. En conjunto, los hallazgos reflejados en esta tesis doctoral permiten establecer que la aspergilosis sigue siendo una enfermedad poco frecuente en España, aunque se observa una clara tendencia al alza debido a la aparición de nuevos factores de riesgo distintos de los clásicos. Además, se ha encontrado evidencia sólida sobre el impacto de los factores climáticos en la epidemiología local de la aspergilosis pulmonar.

Por otra parte, los resultados de este trabajo cuestionan el paradigma previamente aceptado de que la mortalidad de esta enfermedad estaba principalmente asociada a enfermedades oncohematológicas. En la actualidad, se ha identificado que otros grupos de riesgo presentan una mayor mortalidad. En este sentido, esta tesis doctoral proporciona bases epidemiológicas para la implementación de estrategias de diagnóstico más precoz en estos nuevos grupos, lo que permitiría administrar tratamientos en fases más tempranas. Finalmente, este estudio permite reconocer que la APC es una forma de presentación frecuente de la aspergilosis pulmonar, con manifestaciones clínicas muy diversas, a menudo infradiagnosticadas, y con una elevada mortalidad, especialmente en pacientes de edad avanzada o con formas subagudas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- La aspergilosis se ha convertido en una infección emergente en España, con un aumento de casos que se ha triplicado en las últimas dos décadas.
- Factores climáticos, como la temperatura y la precipitación, pueden influir en la epidemiología local de la infección por *Aspergillus* spp.
- El incremento de la incidencia de aspergilosis en España se atribuye tanto a factores de riesgo clásicos como a nuevos factores, entre los que destacan la EPOC, la infección por el virus influenza, las neoplasias de órgano sólido y la hospitalización en unidades de cuidados intensivos.
- La tasa de letalidad global de la infección por *Aspergillus* spp. ha mostrado un descenso en los últimos años, siendo en la actualidad más elevada en pacientes con coinfección por el virus de la influenza y en aquellos ingresados en cuidados intensivos en comparación con otros grupos de riesgo clásicos.
- La aspergilosis pulmonar crónica es una forma frecuente de aspergilosis, siendo la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica la presentación más común en nuestro medio, seguida del aspergiloma simple.
- Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de aspergilosis pulmonar crónica incluyen el uso de glucocorticoides en la forma necrotizante crónica y el antecedente de tuberculosis pulmonar en el resto de formas clínicas.
- La mortalidad a los tres meses en pacientes ingresados con aspergilosis pulmonar crónica es elevada, siendo la edad avanzada y la forma necrotizante crónica los factores asociados a un peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev. 18 de diciembre de 2019;33(1):e00140-18.
2. Klich MA. Biogeography of *Aspergillus* Species in Soil and Litter. Mycologia. febrero de 2002;94(1):21-7.
3. Sautour M, Sixt N, Dalle F, L'Ollivier C, Fourquenot V, Calinon C, et al. Profiles and seasonal distribution of airborne fungi in indoor and outdoor environments at a French hospital. Sci Total Environ. junio de 2009;407(12):3766-71.
4. Peláez-García De La Rasilla T, González-Jiménez I, Fernández-Arroyo A, Roldán A, Carretero-Ares JL, García-Clemente M, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): Hospital or Home Environment as a Source of Life-Threatening *Aspergillus fumigatus* Infection? J Fungi. 19 de marzo de 2022;8(3):316.
5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 1 de marzo de 2015;70(3):270-7.
6. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. abril de 2012;30(4):201-8.
7. Bojanović M, Stalević M, Arsić-Arsenijević V, Ignjatović A, Randelović M, Golubović M, et al. Etiology, Predisposing Factors, Clinical Features and Diagnostic Procedure of Otomycosis: A Literature Review. J Fungi. 13 de junio de 2023;9(6):662.
8. Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. Clin Microbiol Infect. marzo de 2013;19(3):210-20.
9. Singh S, Kanaujia R, M. Rudramurthy S. Immunopathogenesis of Aspergillosis. En: Razzaghi-Abyaneh M, Rai M, editores. The Genus *Aspergillus* - Pathogenicity, Mycotoxin Production and Industrial Applications [Internet]. IntechOpen; 2022 [citado 18 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/78761>
10. Hohl TM, Feldmesser M. *Aspergillus fumigatus* : Principles of Pathogenesis and Host Defense. Eukaryot Cell. noviembre de 2007;6(11):1953-63.
11. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, Lombardi L, Garcia-Rubio R, Jenks JD, et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. Stud Mycol. 1 de septiembre de 2021;100(1):100115-100115.
12. Cramer RA, Rivera A, Hohl TM. Immune responses against *Aspergillus fumigatus*: what have we learned? Curr Opin Infect Dis. agosto de 2011;24(4):315-22.
13. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 30 de abril de 2009;360(18):1870-84.
14. Hsu JL, Khan MA, Sobel RA, Jiang X, Clemons KV, Nguyen TT, et al. *Aspergillus fumigatus* Invasion Increases with Progressive Airway Ischemia. Andes DR, editor. PLoS ONE. 14 de octubre de 2013;8(10):e77136.

15. Lionakis MS, Drummond RA, Hohl TM. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. *Nat Rev Immunol*. julio de 2023;23(7):433-52.
16. Balloy V, Chignard M. The innate immune response to *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect*. octubre de 2009;11(12):919-27.
17. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Sci Transl Med* [Internet]. 19 de diciembre de 2012 [citado 18 de enero de 2025];4(165). Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3004404>
18. Patterson TF, Thompson GR, 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*. 15 de agosto de 2016;63(4):e1-60.
19. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2002;110(5):685-92.
20. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. agosto de 2013;43(8):850-73.
21. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med*. agosto de 2018;141:121-31.
22. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskowitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A Randomized Trial of Itraconazole in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 2000;342(11):756-62.
23. Camara B, Reymond E, Saint-Raymond C, Roth H, Brenier-Pinchart M, Pinel C, et al. Characteristics and outcomes of chronic pulmonary aspergillosis: a retrospective analysis of a tertiary hospital registry. *Clin Respir J*. enero de 2015;9(1):65-73.
24. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. enero de 2016;47(1):45-68.
25. Zarif A, Thomas A, Vayro A. Chronic Pulmonary Aspergillosis: A Brief Review.
26. Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J*. abril de 2011;37(4):865-72.
27. Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, Morris J, Harris C, Rautemaa-Richardson R, et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. febrero de 2017;49(2):1601062.

28. Despois O, Chen SCA, Gilroy N, Jones M, Wu P, Beardsley J. Chronic Pulmonary Aspergillosis: Burden, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes at a Large Australian Tertiary Hospital. *J Fungi*. 25 de enero de 2022;8(2):110.
29. Maitre T, Cottenet J, Godet C, Roussot A, Abdoul Carime N, Ok V, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur Respir J*. agosto de 2021;58(2):2003345.
30. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. septiembre de 2011;20(121):156-74.
31. Denning DW. Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis*. abril de 1998;26(4):781-803.
32. Hope W, Walsh T, Denning D. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*. octubre de 2005;5(10):609-22.
33. Lamoth F, Calandra T. Let's add invasive aspergillosis to the list of influenza complications. *Lancet Respir Med*. octubre de 2018;6(10):733-5.
34. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. junio de 2020;63(6):528-34.
35. García Clemente M, Madrid Carbajal C, Iscar Urrutia M. Influenza, SARS-CoV-2 y aspergilosis pulmonar invasiva. *Arch Bronconeumol*. enero de 2021;57:11-2.
36. Shah MM, Hsiao EI, Kirsch CM, Gohil A, Narasimhan S, Stevens DA. Invasive pulmonary aspergillosis and influenza co-infection in immunocompetent hosts: case reports and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. junio de 2018;91(2):147-52.
37. Ramírez P, Garnacho-Montero J. Aspergilosis invasiva en el paciente crítico. *Rev Iberoam Micol*. octubre de 2018;35(4):210-6.
38. 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*. noviembre de 2012;38(11):1761-8.
39. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. junio de 2020;8(6):e48-9.
40. 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*. 1 de julio de 2020;202(1):132-5.
41. 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*. octubre de 2018;6(10):782-92.

42. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Rodríguez Carvajal M, Machado Casas JF, Jiménez Quintana MM, et al. Infecciones respiratorias por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. abril de 2015;39(3):149-59.
43. Blot SI, Taccone FS, Van Den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de julio de 2012;186(1):56-64.
44. 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*. junio de 2021;21(6):e149-62.
45. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi*. 18 de octubre de 2017;3(4):57.
46. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in Mortality Due to Invasive Mycotic Diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis*. septiembre de 2001;33(5):641-7.
47. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM. Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Curr Fungal Infect Rep*. junio de 2023;17(2):144-55.
48. Buil JB, Meijer EFJ, Denning DW, Verweij PE, Meis JF. Burden of serious fungal infections in the Netherlands. *Mycoses*. junio de 2020;63(6):625-31.
49. Pegorie M, Denning DW, Welfare W. Estimating the burden of invasive and serious fungal disease in the United Kingdom. *J Infect*. enero de 2017;74(1):60-71.
50. Denning D, Pleuvry A, Cole D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 1 de diciembre de 2011;89(12):864-72.
51. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al. Population-Based Survey of Filamentous Fungi and Antifungal Resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. julio de 2013;57(7):3380-7.
52. Rodríguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A, Gago S, Cuenca-Estrella M, León C, Miro JM, et al. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect*. febrero de 2015;21(2):183-9.
53. Lionakis MS, Levitz SM. Host Control of Fungal Infections: Lessons from Basic Studies and Human Cohorts. *Annu Rev Immunol*. 26 de abril de 2018;36(1):157-91.
54. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria actividad donación y trasplante. España 2023. 2023.

55. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* Infections in Transplant Recipients. Clin Microbiol Rev. enero de 2005;18(1):44-69.
56. Pérez-Cortés Villalobos A, Husain S. *Aspergillus* in Solid Organ and Stem Cell Transplant Patients: Emerging Options for Diagnosis and Management. En: Morris MI, Kotton CN, Wolfe C, editores. Emerging Transplant Infections [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 18 de enero de 2025]. p. 1-32. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-01751-4_44-1
57. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. N Engl J Med. 20 de octubre de 2005;353(16):1711-23.
58. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive Overview of the Structure and Regulation of the Glucocorticoid Receptor. Endocr Rev. 1 de agosto de 2014;35(4):671-93.
59. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. Med Mycol. enero de 2009;47(s1):S271-81.
60. Otu A, Kosmidis C, Mathioudakis AG, Ibe C, Denning DW. The clinical spectrum of aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. Infection. agosto de 2023;51(4):813-29.
61. Waqas S, Dunne K, Talento AF, Wilson G, Martin-Loeches I, Keane J, et al. Prospective observational study of respiratory *Aspergillus* colonization or disease in patients with various stages of chronic obstructive pulmonary disease utilizing culture versus nonculture techniques. Med Mycol. 4 de junio de 2021;59(6):557-63.
62. Barberan J, Alcazar B, Malmierca E, Garcia De La Llana F, Dorca J, Del Castillo D, et al. Repeated *Aspergillus* isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection? BMC Infect Dis. diciembre de 2012;12(1):295.
63. Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontán PM, Rodríguez-Fernández S, Rodríguez-Framil M, Barbeito-Castiñeiras G, Gayol-Fernández MC, et al. Clinical factors associated with pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed. enero de 2020;38(1):4-10.
64. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. Chowdhary A, editor. PLOS Pathog. 20 de agosto de 2020;16(8):e1008742.
65. Page ID, Byanyima R, Hosmane S, Onyachi N, Opira C, Richardson M, et al. Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation. Eur Respir J. marzo de 2019;53(3):1801184.

66. Nam HS, Jeon K, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis.* junio de 2010;14(6):e479-82.
67. Denning DW. Sarcoidosis and aspergillosis: a tough combination. *Eur Respir J.* junio de 2017;49(6):1700574.
68. García MB, Lledías JP, Pérez IG, Tirado VV, Pardo LF, Bellvís LM, et al. Primary Super-Infection of Hydatid Cyst—Clinical Setting and Microbiology in 37 Cases. *Am Soc Trop Med Hyg.* marzo de 2010;82(3):376-8.
69. Denning DW, Morgan EF. Quantifying Deaths from Aspergillosis in HIV Positive People. *J Fungi.* 27 de octubre de 2022;8(11):1131.
70. Adalja AA, Sappington PL, Harris SP, Rimmelle T, Kreit JW, Kellum JA, et al. Isolation of Aspergillus in three 2009 H1N1 influenza patients: Flu and Aspergillus. *Influenza Other Respir Viruses.* julio de 2011;5(4):225-9.
71. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, Olmedo M, Veintimilla C, Padilla B, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses.* febrero de 2021;64(2):132-43.
72. Ergün M, Brüggemann RJM, Alanio A, Dellièvre S, Van Arkel A, Bentvelsen RG, et al. Aspergillus Test Profiles and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. Hanson KE, editor. *J Clin Microbiol.* 18 de noviembre de 2021;59(12):e01229-21.
73. Quereshi S, Paralikar P, Pandit R, Razzaghi-Abyaneh M, Kon K, Rai M. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *Basicmedical Key.* 2016;
74. Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 31 de diciembre de 2022;31(166):220114.
75. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* junio de 2013;26(2):173-88.
76. Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Rev Chil Infectol.* 2018;35(5):531-44.
77. Gao Y, Soubani A. Advances in the Diagnosis and Management of Pulmonary Aspergillosis. *Adv Respir Med.* 14 de enero de 2020;87(6):231-43.
78. Guirao-Arrabal E, García-López C, Anguita-Santos F, de la Cruz-Sabido J, Chueca N, Ruíz-Escolano E, et al. Disseminated aspergillosis in an immunocompetent patient treated with corticosteroids: value of PCR for diagnosis. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* junio de 2019;32(3):273-5.

79. 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.* mayo de 2018;24:e1-38.
80. Aguado JM, Vazquez L, Fernandez-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum Galactomannan Versus a Combination of Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based *Aspergillus* DNA Detection for Early Therapy of Invasive Aspergillosis in High-Risk Hematological Patients: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 1 de febrero de 2015;60(3):405-14.
81. Badiie P, Alborzi A, Karimi M, Pourabbas B, Haddadi P, Mardaneh J, et al. Diagnostic potential of nested PCR, galactomannan EIA, and Beta-D-glucan for invasive aspergillosis in pediatric patients. *J Infect Dev Ctries.* 5 de abril de 2012;6(04):352-7.
82. Pontón J. Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. *Rev Iberoam Micol.* marzo de 2009;26(1):8-14.
83. Hsu AJ, Tamma PD, Zhang SX. Challenges with Utilizing the 1,3-Beta- D -Glucan and Galactomannan Assays To Diagnose Invasive Mold Infections in Immunocompromised Children. Humphries RM, editor. *J Clin Microbiol.* 18 de agosto de 2021;59(9):e03276-20.
84. Agarwal R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest.* marzo de 2009;135(3):805-26.
85. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, De La Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* junio de 2011;29(6):435-54.
86. McLaughlin J, Libre E, Morgan A, Djurkovic S. Disseminated invasive aspergillosis in an immunocompetent patient. *Cleve Clin J Med.* junio de 2019;86(6):369-70.
87. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* : Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? Weinstein RA, editor. *Clin Infect Dis.* 1 de febrero de 2016;62(3):362-8.
88. Barberán J, Mensa J. Aspergilosis pulmonar invasiva en el enfermo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Iberoam Micol.* octubre de 2014;31(4):237-41.
89. Inderpaul Singh. A Randomized Controlled Trial to Compare Clinical Outcomes With Oral Itraconazole Versus Oral Voriconazole in CPA [Internet]. 2024 ago. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04824417>
90. Normon S.A. Ficha Técnica Voriconazol Normon 50 mg y 200 mg comprimidos [Internet]. 2023 may. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80941/80941_ft.pdf

91. Normon S.A. Ficha Técnica Itraconazol Normon 100 mg cápsulas. [Internet]. 2022 ene. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65775/65775_ft.pdf
92. Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe AFAD, Schalekamp S, Van Der Velden WJFM, Kuiper EJ, et al. Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 24 de abril de 2019;68(9):1463-71.
93. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez De Oteyza J, Kwon M, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter*. 19 de mayo de 2023;36(3):236-58.
94. Zilberberg MD, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Burden of hospitalizations over time with invasive aspergillosis in the United States, 2004–2013. *BMC Public Health*. diciembre de 2019;19(1):591.
95. Tarka P, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tyszko P, Bogdan M, Kanecki K. Epidemiology of Pulmonary Aspergillosis in Hospitalized Patients in Poland During 2009–2016. En: Pokorski M, editor. *Advances in Pulmonary Medicine: Research and Innovations* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 2 de febrero de 2025]. p. 73-80. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1160). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/5584_2019_347
96. Cavallo M, Andreoni S, Martinotti MG, Rinaldi M, Fracchia L. Monitoring Environmental Aspergillus spp. Contamination and Meteorological Factors in a Haematological Unit. *Mycopathologia*. diciembre de 2013;176(5-6):387-94.
97. Vanderbeke L, Jacobs C, Feys S, Reséndiz-Sharpe A, Debaveye Y, Hermans G, et al. A Pathology-based Case Series of Influenza- and COVID-19–associated Pulmonary Aspergillosis: The Proof Is in the Tissue. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de agosto de 2023;208(3):301-11.

ANEXOS

Anexo 1. Comité ético.



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de los Investigadores Principales del estudio:

TÍTULO: Epidemiological scenario and climate influence of aspergillosis inpatients in the Spanish Health System (1997-2017).

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2020.353)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr. **JAVIER PARDO LLEDIAS**.

Como queda reflejado en el Acta: **23/2020 de 11 de septiembre de 2020**.

Lo que firmo en Santander, a **18 de septiembre de 2020**

SOLANAS
GUERRERO TOMASA
CONCEPCION -
16788024W

Firmado digitalmente por
SOLANAS GUERRERO
TOMASA CONCEPCION -
16788024W
Fecha: 2020.09.18 13:43:15
+02'00'

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm

Anexo 2. Variables analizadas en el tercer trabajo.

Tipo de variables	Definición
Generalidades	
Centro hospitalario	El centro hospitalario donde estuvo ingresado el paciente.
Unidad de alta	El servicio en que haya estado ingresado el paciente y que es quien firma el informe clínico de alta hospitalaria.
Diagnóstico hematológico	Si tiene un proceso hematológico activo especificar cuál en este apartado.
Fecha de ingreso	La fecha en que ingresa en el hospital.
Fecha de alta	La fecha en que es dado de alta del hospital.
Edad	La edad del paciente al momento del ingreso.
Sexo	Si es hombre o mujer.
Comorbilidades y factores de riesgo	
Diabetes Mellitus	Si al momento del ingreso estaba diagnosticado de diabetes mellitus.
Hepatopatía	Si presenta hepatopatía previa al ingreso.
Enfermedad Renal Crónica	Filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal durante al menos 3 meses.
VIH	Diagnosticado previamente o durante el ingreso de infección por VIH.
Trasplante de órgano sólido	Si ha recibido algún tipo de trasplante de órgano sólido (pulmón, hígado, riñón o corazón).
Tipo de trasplante	Especificar el tipo de trasplante.
Tiempo desde el trasplante	El tiempo transcurrido desde el trasplante.
Neoplasia	Si tiene o ha tenido neoplasia (excluyendo pacientes hematológicos).
Neoplasia activa	Especificar si la neoplasia está activa o curada.
Neutropenia	Neutropenia grave en los 30 días previos o durante el ingreso ($< 500 \text{ mcl}$).
EPOC	Diagnóstico de EPOC al momento del ingreso.
Otra enfermedad respiratoria	Si presenta otra enfermedad respiratoria crónica.
Ventilación Mecánica No Invasiva	Si utiliza en su domicilio algún tipo de ventilación no invasiva o la ha precisado durante el ingreso.

Corticoides inhalados	Si ha utilizado corticoide inhalado como terapia en los 3 meses previos o durante el ingreso.
Corticoides sistémicos	Si ha utilizado corticoide sistémico en los 30 días previos o durante el ingreso.
Dosis corticoide	Especificar tipo de corticoide y dosis en mg/día.
Inmunosupresores	Si se encuentra en tratamiento con algún inmunosupresor no corticoideo.
Tipo de inmunosupresor	Especificar el tipo de inmunosupresor.
Motivo del inmunosupresor	Especificar motivo (trasplante, enfermedad autoinmune...).
Gripe	Si ha tenido infección por influenza durante el ingreso o en 30 días previos.
Tipo de gripe	Especificar el tipo de virus influenza.
SARS-CoV-2	Si ha tenido infección por SARS-CoV-2 los 30 días previos.
Infección respiratoria	Si presentaba otro tipo de infección respiratoria.
Diagnóstico de infección	Si la presentaba, especificar cuál.
Antibioterapia en 3 meses previos	Si ha recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos al ingreso.
Datos clínicos y analíticos	
Disnea	Si ha presentado disnea.
Hemoptisis	Si ha presentado hemoptisis.
Fiebre	Si ha presentado fiebre.
Tos	Si ha presentado tos.
Expectoración	Si ha presentado expectoración.
Pérdida de peso	Si ha presentado pérdida de peso.
Dolor torácico	Si ha presentado dolor torácico.
Lesión osteoarticular	Si ha presentado lesión osteoarticular.
Lesión cutánea	Si ha presentado lesión cutánea.
Clínica urológica	Si ha presentado clínica urológica.
Clínica neurológica	Si ha presentado clínica neurológica.
Clínica ORL	Si ha presentado clínica otorrinolaringológica.
Leucocitos	Si tenía leucocitosis (leucocitos >10.000 / μ L) en analítica de ingreso.
Neutrófilos	Si tenía neutrofilia (neutrófilos >7.500/ μ L) en analítica de ingreso.

Linfocitos	Si tenía linfocitosis (linfocitos >5.000/ μ L) en analítica de ingreso.
Eosinófilos	Número máximo de eosinófilos durante el ingreso.
VSG	Valor de la VSG en analítica de ingreso.
Proteína C Reactiva	Valor de la proteína C reactiva en analítica de ingreso.
Procalcitonina	Valor de la procalcitonina en analítica de ingreso.
IgE	Número máximo de IgE durante el ingreso.
Diagnóstico	
Tipo de aspergilosis	Pulmonar, cutánea, ótica, articular, gastrointestinal, sinusitis, diseminada u otro.
Aspergilosis pulmonar	Clasificar en colonización, ABPA, APC y API.
Aspergilosis pulmonar crónica	Clasificar el tipo de APC: cavitaria, fibrosante, necrotizante o aspergiloma.
TC	Si se ha realizado TC durante el ingreso.
Localización TC	Torácico, abdominal, cerebral, musculoesquelético, ORL, otra localización.
Descriptivo TC	En caso de tener alteración, definirla.
RMN	Si se ha realizado RMN durante el ingreso.
Localización RMN	Torácico, abdominal, cerebral, musculoesquelético, ORL, otra localización.
Descriptivo RMN	En caso de tener alteración, definirla.
Fibrobroncoscopia	Si se ha realizado fibrobroncoscopia durante el ingreso.
BAL	Si se ha realizado lavado broncoalveolar durante el ingreso.
Espuito	Si se ha realizado cultivo de esputo durante el ingreso.
Anatomía patológica	Si se ha realizado estudio anatomopatológico (incluyendo necropsia) durante el ingreso.
Precipitinas	Si se ha realizado análisis de precipitinas durante el ingreso.
Galactomanano	Si se ha realizado análisis de galactomanano durante el ingreso.
Hemocultivo	Si se ha realizado hemocultivo durante el ingreso.
Cultivo de orina	Si se ha realizado cultivo de orina durante el ingreso.
Cultivo cutáneo	Si se ha realizado cultivo cutáneo durante el ingreso.
Cultivo osteoarticular	Si se ha realizado cultivo osteoarticular durante el ingreso.

Cultivo abdominal	Si se ha realizado cultivo intraabdominal durante el ingreso.
Aspergillus aislado	Especificar el <i>Aspergillus</i> aislado.
Otra infección fúngica asociada	Si ha presentado otra infección fúngica asociada.
Tratamiento	
UCI	Si ha precisado ingreso en UCI durante el ingreso.
Motivo de ingreso en UCI	Si el motivo de ingreso en UCI ha sido la aspergilosis.
Tiempo en UCI	Días de estancia en UCI.
Antifúngico utilizado	Especificar antifúngico utilizado.
Duración del tratamiento	Especificar la duración del tratamiento antifúngico.
Resistencias	Especificar si se ha realizado análisis de resistencias.
Mortalidad y supervivencia	
Éxito	Si el paciente ha fallecido durante el ingreso o en los 3 meses siguientes.
Relación con aspergilosis	Si la muerte está relacionada con la aspergilosis.
Necropsia	Si se ha realizado el diagnóstico en la necropsia.
Fecha de diagnóstico	La fecha en que se diagnosticó de APC.
Fecha última vez visto	Última fecha en que fue visto con vida.
Fecha de fallecimiento	Fecha de fallecimiento del paciente.
Mortalidad a 3 meses	Mortalidad a 3 meses en pacientes con APC.
Mortalidad a 12 meses	Mortalidad a 12 meses en pacientes con APC.
Mortalidad a 60 meses	Mortalidad a 60 meses en pacientes con APC.

Anexo 3. Vista parcial de la base de datos en SPSS. La primera imagen muestra parte de las variables utilizadas en el análisis. La segunda imagen muestra cómo se han completado las variables.

Aspergiosis CRÓNICAS final APC separado.aar [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Colas	Almacenar	Medida	Bot
27	Trasplante	Nominal	8	0	Trasplante de órgano sólido	1, 3, 5, ...	Ninguno	25	Inquirir	Nominal	Con todo
28	TipTrasplante	Nominal	8	0	Tipo de trasplante	1, Pulmón...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
29	TransplTrasplante	Nominal	8	0	Transpl de pulmón al trasplante	Ninguno	Ninguno	7	Inquirir	Nominal	Con todo
30	Neoplasia	Nominal	8	0	Tipo de neoplasia	1, Oncológico...	Ninguno	11	Inquirir	Nominal	Con todo
31	Neo	Nominal	8	0	Neoplasia según si es cáncer	1, Activo...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
32	Químico	Categoría	80	0	Especificar qué se toma	Ninguno	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
33	Neurología	Nominal	8	0	Neurología	1, 3, 5, ...	Ninguno	7	Inquirir	Nominal	Con todo
34	EPDC	Nominal	8	0	EPDC	1, 3, 5, ...	Ninguno	7	Inquirir	Nominal	Con todo
35	Orina	Categoría	200	0	Orina enfermedad respiratoria	Ninguno	Ninguno	21	Inquirir	Nominal	Con todo
36	VMB	Nominal	8	0	Identificar VMB/CA No inv...	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
37	CI	Nominal	8	0	Comorbilidad	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
38	CI	Nominal	8	0	Comorbilidad	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
39	ImuV1	Categoría	40	0	Bruto comorbilidad	Ninguno	Ninguno	12	Inquirir	Nominal	Con todo
40	S	Nominal	8	0	Neumopatías	1, 3, 5, ...	Ninguno	4	Inquirir	Nominal	Con todo
41	Tipos1	Nominal	8	0	Tipo de inmunosupresor	1, 3, 5, ...	Ninguno	11	Inquirir	Nominal	Con todo
42	Tipos2	Nominal	8	0	Tipo de inmunosupresor	1, 3, 5, ...	Ninguno	11	Inquirir	Nominal	Con todo
43	Químico	Categoría	70	0	Detallar qué inmunosupresor	Ninguno	Ninguno	11	Inquirir	Nominal	Con todo
44	Medic1	Categoría	20	0	Medic por el que toma inmunosupresor	Ninguno	Ninguno	16	Inquirir	Nominal	Con todo
45	Grage	Nominal	8	0	Grage	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
46	TipGrage	Nominal	8	0	Tipo de grage	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
47	Costo	Nominal	8	0	Costo	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
48	Infec1	Nominal	8	0	Infeción respiratoria	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
49	Infec2	Categoría	80	0	Diagnóstico microbiológico inf...	Ninguno	Ninguno	16	Inquirir	Nominal	Con todo
50	Inf	Nominal	8	0	Antibiograma último 3 meses	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo
51	Costo2	Categoría	250	0	Comorbilidad 2	Ninguno	Ninguno	78	Inquirir	Nominal	Con todo
52	Banco	Nominal	8	0	Banco	1, 3, 5, ...	Ninguno	8	Inquirir	Nominal	Con todo

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:DN

Aspergiosis CRÓNICAS final APC separado.aar [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

1 Centro Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUVV) Visible: 114 de 114 variables

	Trasplante	TipTrasplante	TransplTrasplante	Neoplasia	Neo	Químico	Neurología	EPDC	Orina	VMB	CI	CI	ImuV1	S	Tipos1	Tipos2	Químico	Medic1	Grage	Costo	Infec1	Infec2	Inf	Costo2	Banco
1	No			No neoplasia			No	No	Substancia residual	No	No	No	No	No			No								
2	Si	Pulmón	58	No neoplasia			No	No	Filicaria pulmonar idiopática	No	No	Si	Proclonina 1 mg	Si	Modofenolona	Grifonea									
3	No			Oncológico	Activo	Activo...	No	No		No	No	No	No	No			No								
4	Si	Pulmón	14	No neoplasia			No	No	EPDC	No	No	Si	Proclonina 10 mg	Si	Modofenolona	Furóndina									
5	No			No neoplasia			No	No	SARS	No	No	No	No	No			No								
6	No			No neoplasia			No	No	Filicaria pulmonar	No	Si	No	No	No			No								
7	No			No neoplasia			No	Si	Substancia	No	Si	No	No	No			No								
8	No			No neoplasia			No	No		No	No	Si	Metoprolol...	Si	Acti-150	Orina									
9	No			Oncológico	No se sabe	Carcinoma...	No	No		No	No	Si	Metoprolol...	No			No								
10	No			No neoplasia			No	No	Substancia	No	No	Si	Proclonina 10 mg	Si	Acti-150										
11	No			No neoplasia			No	No	Substancia	No	No	No	No	No			No								
12	No			No neoplasia			No	No	Substancia	No	No	Si	Proclonina 10 mg	Si	Acti-150										
13	Si	Pulmón	75	No neoplasia			No	Si	Brucella...	No	No	Si	Proclonina 1 mg	Si	Modofenolona										
14	No			No neoplasia			No	Si	Brucella...	No	Si	Si	Metoprolol...	No			No								
15	No			No neoplasia			No	No	Substancia	No	Si	No	No	No			No								
16	Si	Pulmón	9	No neoplasia			No	No	Filicaria pulmonar idiopática	No	No	Si	Proclonina 10 mg	Si	Cefepima...	Substancia									
17	No			Oncológico	Carcinoma	Activo...	No	Si		No	Si	No	No	No			No								
18	No			Oncológico	Activo	Carcinoma...	No	No		No	No	No	Carbamazep...	No			No								
19	No			No neoplasia			No	No	Acti...	No	Si	Si	Proclonina 10 mg	Si	Metoprolol...	Orina									
20	No			No neoplasia			No	Si		No	Si	No	No	No			No								
21	Si	Pulmón	9	No neoplasia			No	Si		No se sabe	No se...	Si	Proclonina 10 mg	Si	Modofenolona	Taxol...									

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:DN

Anexo 4. Imágenes



Imagen 1. Cultivo de *Aspergillus* spp. en placa.

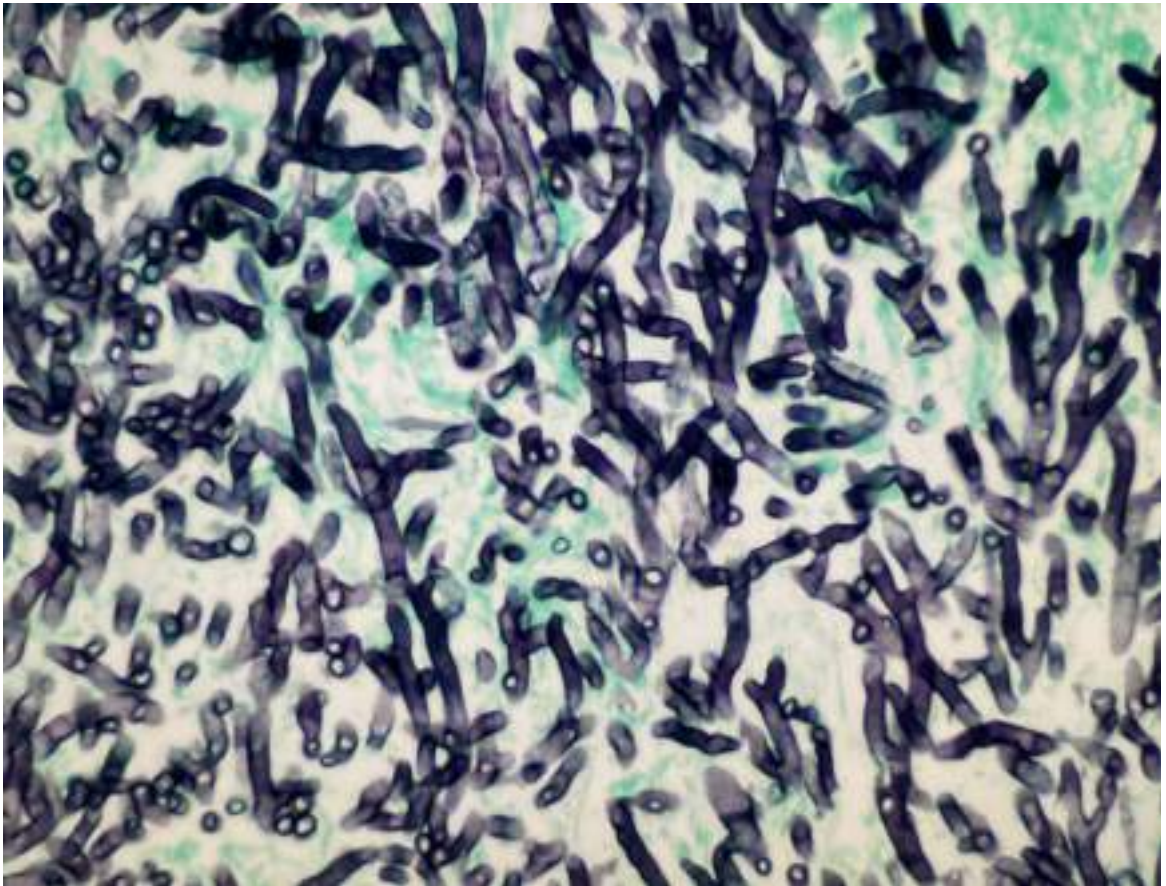


Imagen 2. Visión microscópica tras tinción de Grocott que muestra invasión tisular por hifas de *Aspergillus* spp.



Imagen 3. Visión directa por otoscopio que muestra otitis externa causada por *Aspergillus* spp. Cortesía de Dr. Gil y Dr. Batuecas (Servicio de ORL del CAUSA).

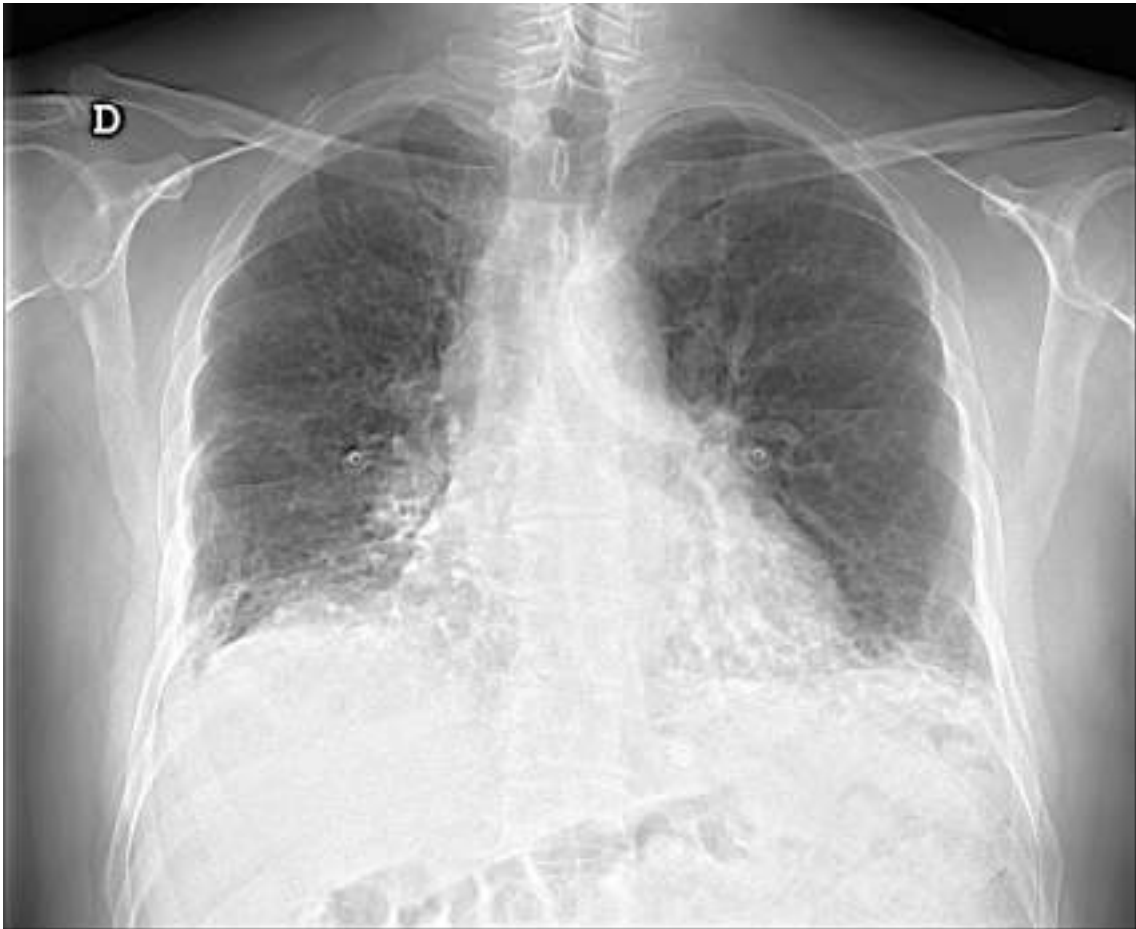


Imagen 4. Radiografía de tórax (proyección PA) de varón con ABPA. Se aprecian bronquiectasias en lóbulos inferiores.

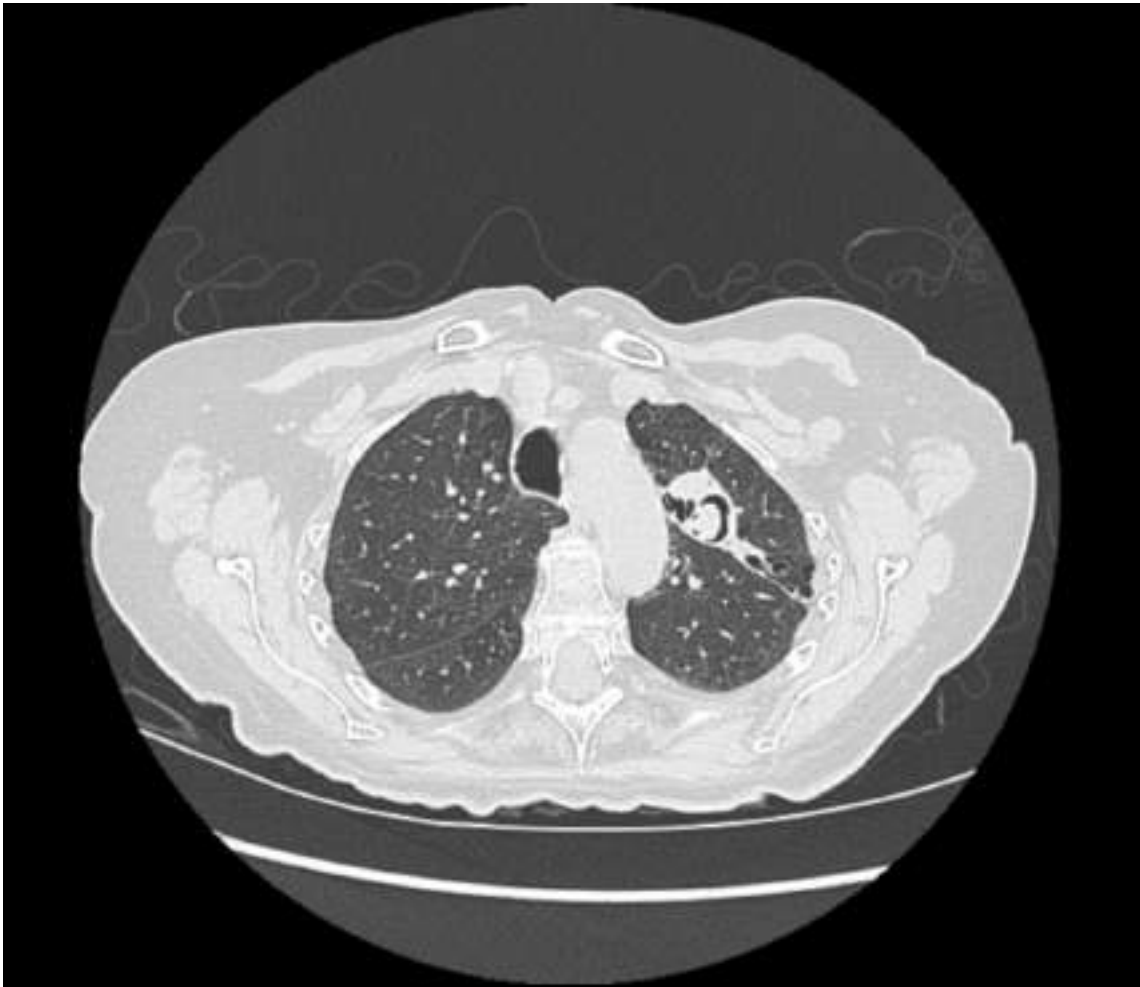


Imagen 5. Tomografía computarizada torácica en corte axial que muestra aspergiloma simple con la característica semiluna aérea.

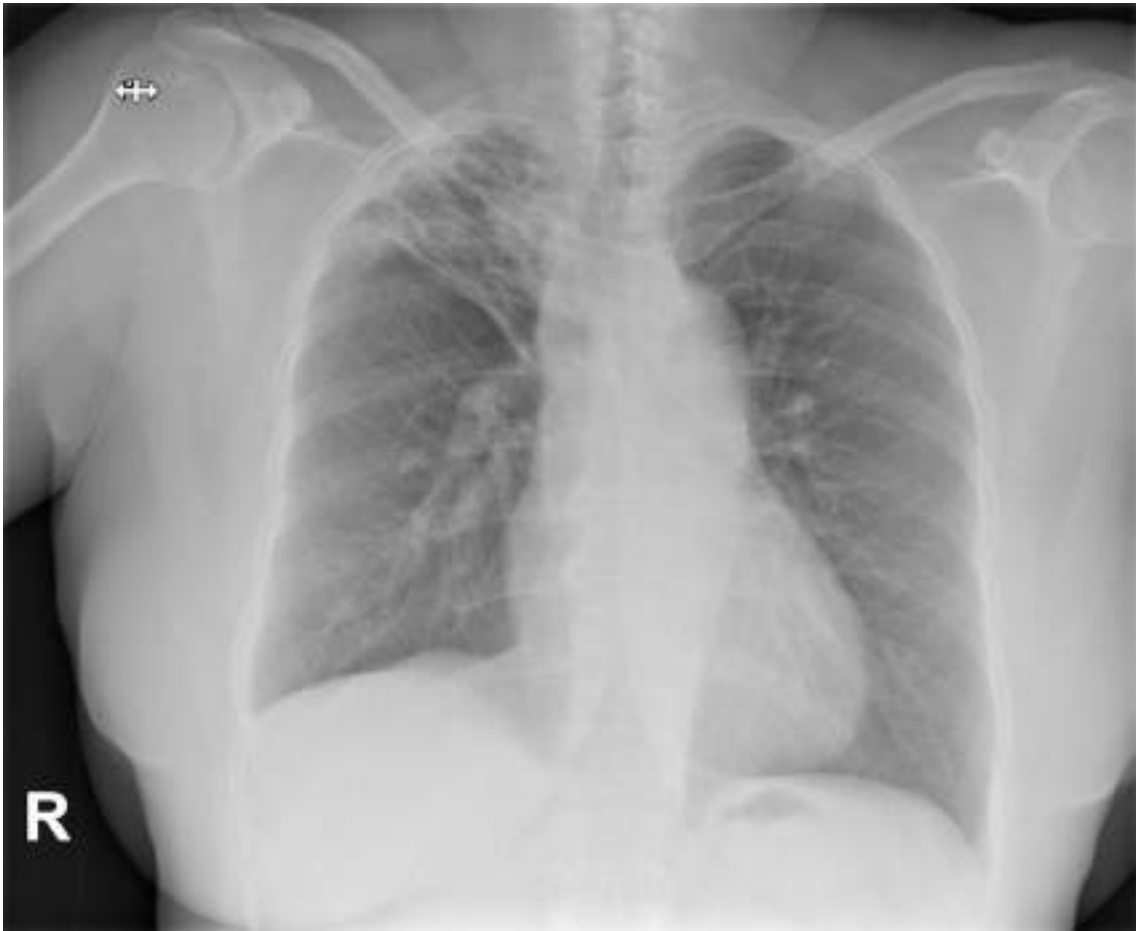


Imagen 6. Radiografía de tórax (proyección PA) que muestra aspergilosis pulmonar cavitaria crónica con afectación en lóbulo superior derecho.



Imagen 7. Tomografía computarizada torácica en corte axial que muestra varias cavidades con bola fúngica en su interior en un paciente con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica con afectación de lóbulo superior derecho.

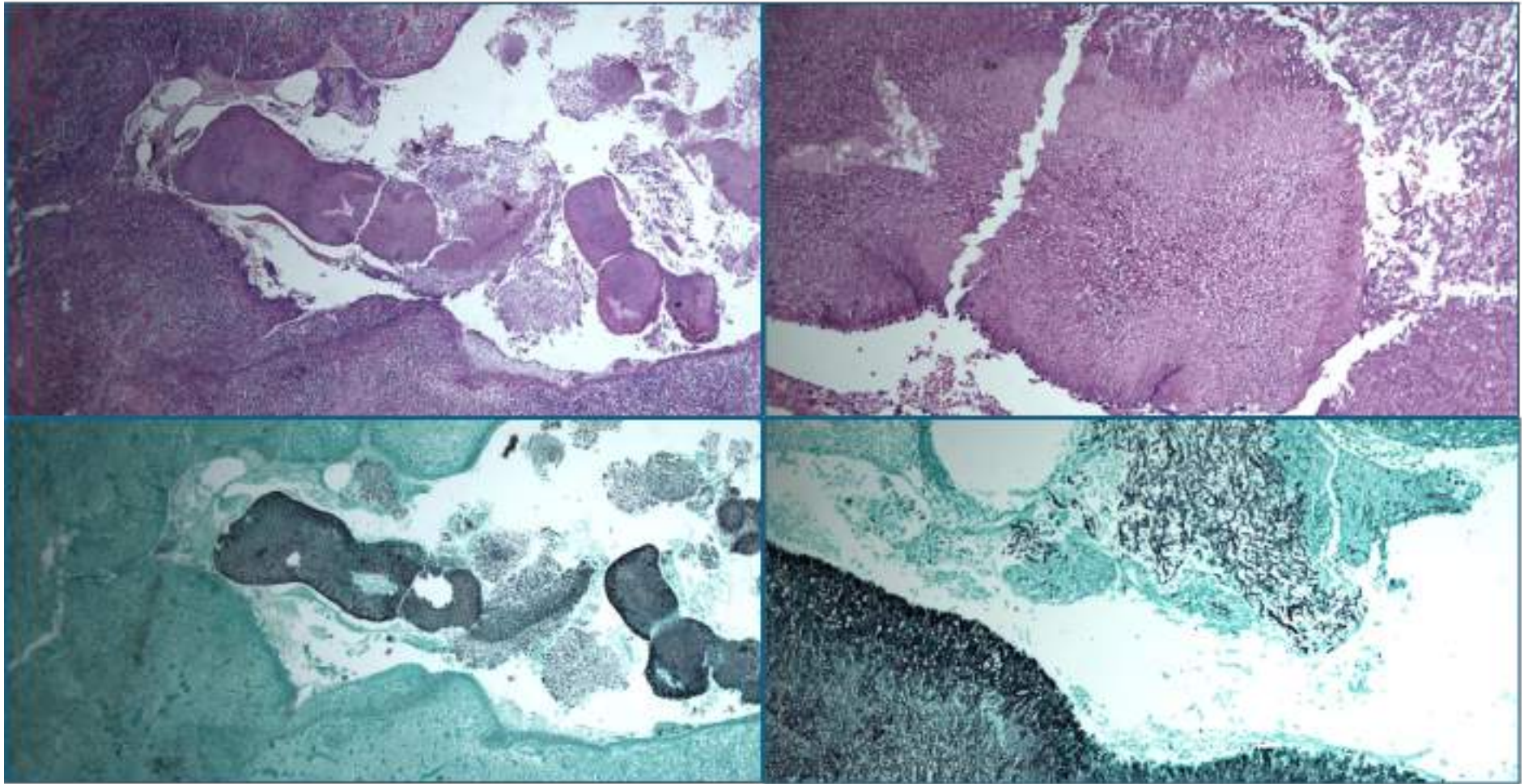


Imagen 8. Imágenes de histología, superiores con tinción hematoxilina eosina (x2 y x10), inferiores con tinción Grocott (x2 y x10), de lesión pulmonar con estructuras fúngicas que forman colonias en el centro de la lesión cavitada. Se observan hifas tabicadas que se ramifican a 45°.



Imagen 9. Radiografía de tórax (proyección PA) en aspergilosis pulmonar fibrosante crónica con infiltrados dispersos en ambos hemitórax.



Imagen 10. Tomografía computarizada torácica en corte sagital en paciente con aspergilosis pulmonar fibrosante crónica. Se aprecia extensa fibrosis con predominio en lóbulo superior y varias bullas dispersas.



Imágenes 11 y 12. Radiografías de tórax de aspergilosis pulmonar necrotizante crónica y su evolución en 30 días. Se observa la aparición de áreas de condensación necrotizante en ambos lóbulos superiores.

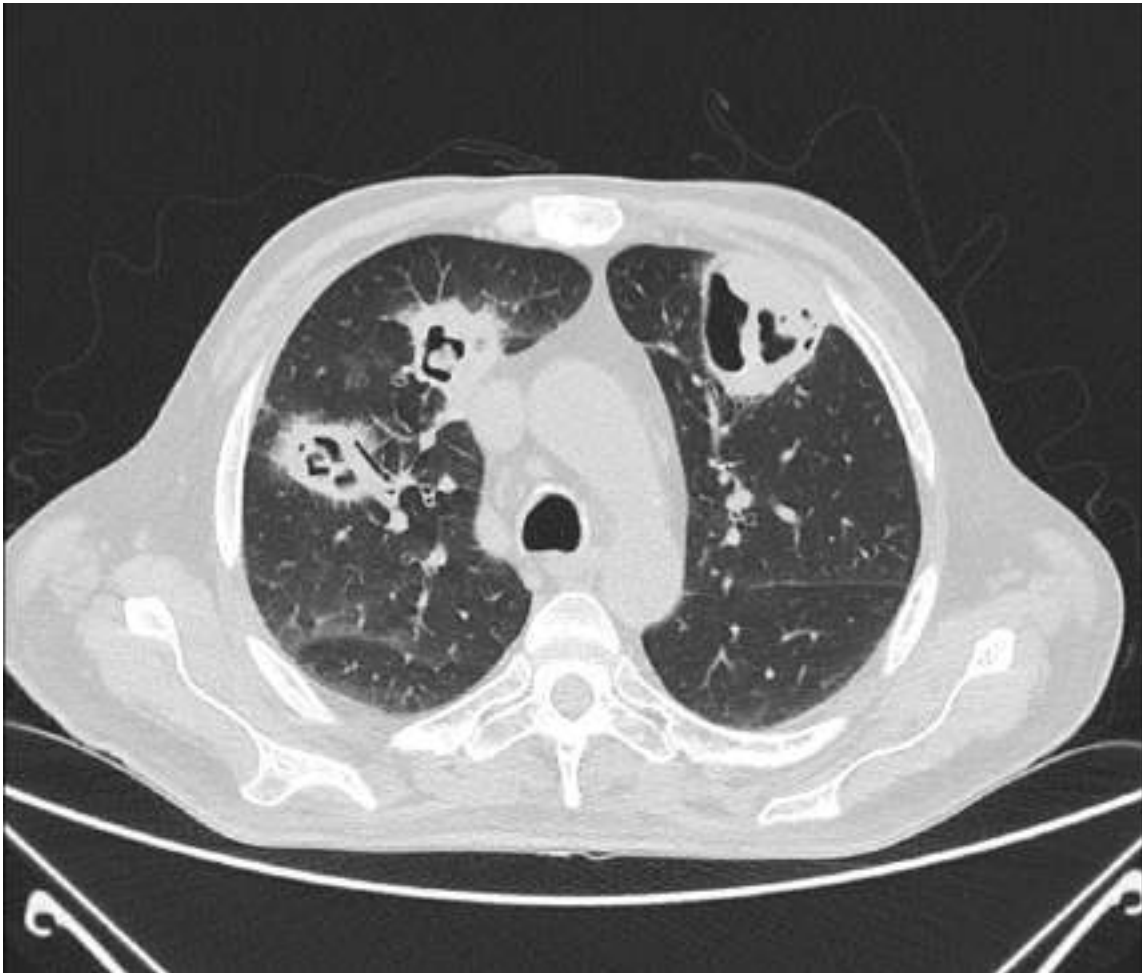


Imagen 13. Tomografía computarizada torácica en corte axial correspondiente al mismo paciente de la imagen 12 donde se aprecian 2 cavidades en lóbulo superior derecho y otra en lóbulo superior izquierdo con áreas de necrosis perilesional y aspergiloma en su interior.



Imagen 14. Tomografía computarizada torácica en corte axial en aspergilosis pulmonar invasiva donde se aprecian múltiples lesiones en distintos cortes axiales, con nódulos y cavidades necrotizantes.



Imagen 15. Radiografía de tórax (proyección PA) en aspergilosis pulmonar en paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo por virus influenza. Se aprecian condensaciones parcheadas en ambos hemitórax, más llamativa en lado derecho.



RESUMEN EN CASTELLANO Y EN INGLÉS

La aspergilosis pulmonar es una infección fúngica que afecta principalmente a personas con alguna susceptibilidad, con una incidencia que ha aumentado en las últimas décadas debido a factores como el clima y determinadas condiciones particulares de los pacientes. Con una presentación clínica compleja, el diagnóstico temprano y adecuado es complicado. A pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad asociada a esta enfermedad sigue siendo elevada, especialmente en los subtipos más agresivos. Conseguir datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio es esencial para optimizar tanto estrategias diagnósticas como de tratamiento, reduciendo así su impacto global.

Pulmonary aspergillosis is a fungal infection that mainly affects individuals with certain susceptibilities, with an incidence that has increased in recent decades due to factors such as climate and specific patient conditions. Its complex clinical presentation makes early and accurate diagnosis challenging. Despite advances in treatment, mortality associated with this disease remains high, particularly in its more aggressive subtypes. Gathering epidemiological, clinical, and laboratory data is essential to optimize both diagnostic and treatment strategies, thereby reducing its global impact.