

## Aspergilosis Pulmonar Asociada a Covid-19: Una Mirada Retrospectiva

### *Pulmonary Aspergillosis Associated With Covid-19: A Retrospective Look*

Zelaya De León, Nazareno<sup>1</sup>; Duran, Lucas Gonzalo<sup>1,2</sup>; Petasny, Marcos<sup>1,2</sup>; Oliva, Melina Soledad<sup>3</sup>; Zorzano, Osinalde Paula<sup>1</sup>; Millan, Alejandra Vanesa<sup>1</sup>; Montenegro Fernández, Micaela Giselle<sup>1</sup>; Cruz, Magdalena<sup>1</sup>; Grassi, Nicolás Antonio<sup>1</sup>.

1. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero" de Bahía Blanca.
2. Departamento de Ciencias de la Salud – Universidad Nacional del Sur.
3. Servicio de Laboratorio Central, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero" de Bahía Blanca.

#### Resumen

Recibido:  
Diciembre  
2022

Aceptado:  
Abril  
2023

Dirección de  
correspondencia:

Zelaya De León,  
Nazareno

nazarenozelayadeleon  
@gmail.com

**Introducción:** La aspergilosis pulmonar invasiva es una infección fúngica oportunista. Durante la pandemia por SARS-CoV-2 su incidencia aumentó, dando origen a una nueva entidad, denominada "aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA)".

**Objetivo:** Describir las características clínicas de pacientes con aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 internados en terapia intensiva.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes de terapia intensiva con COVID-19, que requirieron asistencia ventilatoria mecánica (AVM) durante 2020-2021. Se definió CAPA según los criterios del Centro Europeo de Excelencia en Micología Médica. Se realizó un análisis multivariable para estimar los porcentajes y medias de las variables de interés. Se utilizó la prueba X<sup>2</sup> para medir asociación entre mortalidad y recuento de linfocitos T CD4, con CAPA. Para el análisis de medias se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un  $p < 0.05$ . Se utilizó el software SPSS-23.

**Resultados:** Se incluyeron 131 pacientes. El 11,5% (15/131) de los pacientes tuvieron aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19. Para pacientes sin y con CAPA, la media de APACHE-II fue de 15 y 13 ( $p=0.036$ ), la media de LIS-Murray fue 2.8 y 2.5 ( $p=0.036$ ), la media de días de AVM fue 19.9 y 27.6 ( $p=0.008$ ), la media de días en terapia intensiva fue 19.9 y 27.9 ( $p=0.012$ ) y la media de días de estancia hospitalaria fue 27.4 y 34.4 ( $p=0.045$ ).

**Conclusión:** A pesar de presentar predictores de gravedad más bajos, los pacientes con CAPA podrían tener mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica prolongada, más días en terapia intensiva y mayor estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** COVID-19; aspergilosis pulmonar invasiva; cuidado crítico.

#### Abstract

**Introduction:** Invasive pulmonary aspergillosis is an opportunistic fungal infection. During the SARS-CoV-2 pandemic, its incidence increased, giving rise to a new entity called "COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)".

**Objective:** To describe the clinical characteristics of patients with pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 admitted to intensive care.

**Methods:** Retrospective cohort study. Intensive care patients with COVID-19 who required mechanical ventilation (MVA) assistance during 2020-2021 were included. CAPA was defined according to the criteria of the European Center of Excellence in Medical Mycology. A multivariate analysis was performed to estimate the percentages and means of the variables of interest. The X<sup>2</sup> test was used to measure the association between mortality and CD4 T lymphocytes count, with CAPA. For the analysis of means, the Mann-Whitney U test was used. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. SPSS-23 software was used.

**Results:** 131 patients were included. 11.5% (15/131) of the patients had pulmonary aspergillosis associated with COVID-19. For patients without and with CAPA, the APACHE-II mean was 15 and 13 ( $p=0.036$ ), the LIS-Murray mean was 2.8 and 2.5 ( $p=0.036$ ), the mean AVM days were 19.9 and 27.6 ( $p=0.008$ ), the mean days in intensive care were 19.9 and 27.9 ( $p=0.012$ ) and the mean days of hospital stay were 27.4 and 34.4 ( $p=0.045$ ).

**Conclusion:** Despite presenting lower severity predictors, patients with CAPA could be more likely to require prolonged mechanical ventilation, more days in intensive care, and a longer hospital stay.

**Keywords:** COVID-19; Invasive Pulmonary Aspergillosis; Critical Care.

## Introducción

Los virus pertenecientes a la familia de los Coronaviridae, son un grupo de patógenos capaces de causar enfermedades en humanos y animales. A fines del año 2019, las autoridades sanitarias de Wuhan, China, reportaron la aparición de un nuevo coronavirus, SARS CoV-2, como responsable de numerosas infecciones respiratorias. Con el aumento de su propagación a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud definió a esta enfermedad como COVID-19 y la caracterizó como pandemia.<sup>1</sup>

A nivel mundial se reportaron más de 500 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 6 millones de fallecidos por esta causa. En Argentina las cifras alcanzaron a más de 9 millones de casos y casi 130 mil fallecidos.<sup>2</sup>

El incremento de casos graves de COVID-19 desafió los sistemas de salud del mundo, ya que alrededor del 20% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva e ingreso a terapia intensiva (TI). En estos pacientes, se reportó un aumento en la incidencia de coinfección de SARS CoV-2 con otros patógenos respiratorios. Los agentes microbiológicos más frecuentes fueron bacterias y hongos.<sup>3</sup>

La aspergilosis pulmonar (AP) invasiva es una infección fúngica oportunista, que se desarrolla principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Se cree que la desregulación inmunitaria asociada al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la injuria del epitelio y la linfopenia secundaria a la infección por virus respiratorios pueden contribuir al desarrollo de AP.<sup>4</sup>

Se ha establecido una asociación entre la infección viral por influenza del tracto respiratorio y la aspergilosis: la incidencia de aspergilosis pulmonar asociada a la influenza (API) varía del 7 % al 30 % dentro de los 3 días posteriores al ingreso en la terapia intensiva y se asocia con una mortalidad de más del 50 %.<sup>5,6</sup> De manera similar, se ha informado que la aspergilosis ocurre en hasta un tercio de los pacientes con COVID-19 crítico dependiendo de las características de las cohortes y los criterios diagnósticos aplicados.<sup>7,8,9,10</sup> De esta forma, se ha dado origen a una nueva entidad, denominada "COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). Sin embargo,

el diagnóstico y la clasificación siguen siendo un desafío.

La especie de *Aspergillus* identificada con mayor frecuencia es *Aspergillus fumigatus*.<sup>3</sup> Sin embargo, el rescate microbiológico de CAPA representa un desafío, ya que las medidas de bioseguridad para la protección del personal de salud dificultan el acceso a métodos complementarios como la broncoscopia. Por otro lado, la detección de *Aspergillus spp* en muestras del tracto respiratorio superior, no distingue entre la colonización y la enfermedad invasiva.

Ante la ausencia de pautas diagnósticas unificadas, el European Center for Medical Microbiology estableció un consenso para definir CAPA pulmonar o traqueobronquial a través de los siguientes criterios: detección histopatológica o microscópica directa, o ambas, de elementos fúngicos consistentes con *Aspergillus spp*, que muestren crecimiento invasivo en tejidos con daño tisular asociado; o detección de *Aspergillus spp* en cultivos o microscopía en estudios histológicos o PCR a partir de material obtenido por aspiración estéril o biopsia pulmonar.<sup>10,11</sup>

Las revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha, establecen que la presencia de CAPA se asocia a peores resultados en relación a la morbimortalidad de los pacientes con COVID-19 internados en terapia intensiva.<sup>4,12</sup> Sin embargo, la información acerca de los factores que contribuyen a este resultado, es escasa. Kumar Baral et al. describen en su revisión que la diabetes, la hipertensión, la obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad renal son factores destacados de las infecciones.<sup>13</sup>

## Objetivos

- Describir las características clínicas de pacientes con CAPA en personas con COVID-19 internados en terapia intensiva (TI) del Hospital Municipal de Agudos de Bahía Blanca entre marzo de 2020 y octubre de 2021.
- Determinar la incidencia de CAPA en los pacientes con COVID-19 de nuestra cohorte y analizar su impacto en la morbimortalidad.

## Materiales y Métodos

### Diseño de estudio

Se realizó un estudio analítico observacional de cohorte retrospectivo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Municipal de Agudos de Bahía Blanca durante el 2020-2021. Los datos se recolectaron a partir del Sistema Informático de Gestión Hospitalaria. Se confeccionó una base de datos autogestionada, incluyendo los pacientes que ingresaron a TI con diagnóstico U07.1 “COVID-19 VIRUS IDENTIFICADO” (CIE-10). Se registraron los datos desde el ingreso a TI hasta el fallecimiento o alta hospitalaria.

### Población

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años de edad, con diagnóstico de COVID-19 ingresados en TI en el período comprendido entre marzo 2020 y octubre 2021, que requirieron ventilación mecánica invasiva. Se excluyeron los pacientes que no llegaron a superar las 12 horas de internación en terapia intensiva.

### Definición operativa de las variables:

- COVID positivo: definido por prueba de RT-PCR SARS CoV-2, amplificación isotérmica de ácidos nucleicos de SARS CoV-2 o prueba de test rápido de antígeno SARS CoV-2 en hisopado nasofaríngeo, nexa epidemiológico según normativas del Ministerio de Salud de la Nación,

- CAPA positivo: Para la definición de CAPA se utilizaron los criterios diagnósticos del European Center for Medical Mycology: Detección histopatológica o microscópica directa, o ambas, de elementos fúngicos consistentes con *Aspergillus spp*, que muestren crecimiento invasivo en tejidos con daño tisular asociado; o detección de *Aspergillus spp* en cultivos o microscopía en estudios histológicos; o PCR a partir de material obtenido por aspiración estéril o biopsia pulmonar; o en caso de un valor de antígeno galactomananos en suero mayor a 0,5.

- Índice de masa corporal (IMC): definido por el valor de normopeso, sobrepeso, obesidad I, obesidad II, obesidad III.

- Comorbilidades: Las comorbilidades presentes pueden ser enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, diabetes y taba-

quismo.

- APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): Agrupado por una puntuación de 0-4 con mortalidad de 8%; de 5-9 con mortalidad de 8%; de 10-14 con mortalidad de 15%, de 15-19 con mortalidad 25%; de 20-24 con 40% de mortalidad; de 25-29 con mortalidad de 55%; de 30-34 puntos con 75% de mortalidad y con mas de 34 puntos con mortalidad de 85%.

- LISS-MURRAY: Definido por sin injuria pulmonar a valores menores de 0.1; moderada lesión pulmonar a valores entre 0.1-2.5 y SDRA a valores mayores de 2,5.

- SOFA (Score para evaluación de fallo orgánico secuencial): Mortalidad <10%, 15-20%, 40-50%, 50-60%, >80 y >90% para valores de puntuación de 0 a 6, 7 a 9, 10 a 12, 13 a 14, 15 y mayor a 15, respectivamente.

Además, se analizaron otras variables como el género, edad, días de asistencia ventilatoria mecánica (AVM), de internación hospitalaria y en terapia intensiva, necesidad de traqueostomía y recuento de linfocitos, entre otros.

### Análisis estadístico

Se estimaron los porcentajes y medias de las variables de interés en cada grupo. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para medir asociación entre el desenlace de mortalidad, necesidad de traqueostomía y CAPA positivo o negativo. Para el análisis de medias del recuento de linfocitos T-CD4, scores, días de AVM, de TI y totales, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un p valor menor a 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS-23.

### Resultados

Se incluyeron un total de 131 pacientes. El 66.4% (87/131) de los pacientes eran del género masculino mientras que el 33.6% restante del género femenino. La media de edad fue de  $59.58 \pm 11.1$  años en general. El 11,5% (15/131) cumplió con los criterios diagnósticos de CAPA. La mortalidad general fue de 63.4% (83/131).

### Comparación GENERAL grupo CAPA vs no CAPA:

En el análisis de los pacientes con CAPA y sin CAPA, la distribución para el género masculino fue de un 60% (9/15) versus 67.2% (73/116). La media de edad fue de 59,13 ( $\pm 7.98$ ) para el grupo CAPA versus 59,64 ( $\pm 11.48$ ) para el grupo no CAPA con un valor p de 0.0546. Al analizar la mortalidad de los pacientes se observó que el 60% (9/15) de los pacientes con CAPA fallecieron versus el 63,8% (74/116) de los pacientes no CAPA con un valor p=0.77.

En cuanto al análisis de recuento de linfocitos totales se observó que la media en el grupo CAPA fue de 811,89 versus 685,05 del no CAPA y con los linfocitos T-CD4 se observó un recuento de 186,78 versus 178,26 respectivamente con valores p de 0.057 y 0.582 respectivamente.

### Scores y análisis por grupos

Se analizaron diferentes scores pronósticos en ambos grupos (CAPA vs no CAPA). Al analizar el score APACHE II, el grupo CAPA presentó una media de 13.40 ( $\pm 3.54$ ) versus una media de 15,81 ( $\pm 4.63$ ) en el grupo no CAPA, para el score de LIS-Murray se obtuvo una media de 2,83 ( $\pm 0.38$ ) versus 2,60 ( $\pm 0.46$ ) respectivamente, y para el score SOFA se obtuvo una media 5.33 ( $\pm 1.83$ ) puntos en el grupo CAPA versus 6.34 ( $\pm 1.82$ ) puntos en el grupo no CAPA. Los valores p obtenidos fueron de 0.036, y 0.053 respectivamente.

### Días requeridos y análisis por grupos

Los pacientes que pertenecían al grupo CAPA requirieron 27.67 ( $\pm 10.94$ ) días de ventilación mecánica versus 19,99 ( $\pm 15.58$ ) del grupo no CAPA (p=0.008). La internación en terapia intensiva se prolongó hasta una media de 27,93 ( $\pm 11.81$ ) versus 19,97 ( $\pm 15.58$ ) días respectivamente (p=0.012). Por último, la media de días totales de internación hospitalaria fue de 34.47 ( $\pm 14.78$ ) versus 27,43 ( $\pm 20.01$ ) obteniéndose un valor p de 0.045.

El resto de las características clínicas se evidencian en la Tabla 1.

## **Discusión**

A partir del análisis estadístico de esta cohorte se estimó una mortalidad general por COVID-19 del 63,4%, similar a lo reportado en los boletines epidemiológicos del Ministerio de Salud de la Nación. En relación a CAPA, se estimó una incidencia del 11,5%. Sin embargo, el diagnóstico de esta entidad se vio limitado por la falta de accesibilidad a la realización de broncoscopias, ya sea por el nivel de complejidad del centro hospitalario, como por la condición clínica de los pacientes. Por esta razón creemos que la incidencia de CAPA podría ser mayor que la reportada en este estudio.<sup>14</sup>

Por otro lado, los pacientes con CAPA presentaron puntajes de APACHE II y LIS-Murray más bajos que aquellos sin CAPA. Si bien se ha reportado que las escalas pronósticas presentaron baja sensibilidad cuando se aplica en los pacientes con COVID-19, este resultado alejaría la posibilidad de que CAPA se presente con mayor frecuencia en pacientes con fallo multiorgánico severo y/o injuria pulmonar severa.<sup>15</sup>

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes con CAPA, el 40% de los pacientes tenía diagnóstico de hipertensión arterial, el 40% presentaba diabetes mellitus, el 46,7% era tabaquista, y el 93,4% tenía índice de masa corporal compatible con sobrepeso/obesidad, sin diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo sin CAPA. Esto podría indicar que las comorbilidades del paciente se asocian mayormente con la probabilidad de contraer COVID-19 grave, y no con el desarrollo de CAPA durante la internación.<sup>16</sup>

A pesar de que se ha reportado que la linfopenia representa un factor predictivo de riesgo para el desarrollo de enfermedad invasiva por hongos, en nuestra cohorte, los pacientes con CAPA presentaron recuentos de linfocitos totales y recuentos de linfocitos T-CD4 mayores que los pacientes sin CAPA, sin una diferencia estadísticamente significativa. Este resultado, reforzaría la teoría de que además de la disminución del número total de linfocitos, la infección por SARS CoV-2, puede estar acompañada de una alteración en la función de los linfocitos, dando como consecuencia un estado de inmunodepresión celular.

Tabla 1.

Tabla 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ASPERGILOSIS PULMONAR ASOCIADA A COVID-19 (CAPA)			
	Pacientes con COVID-19 (n = 131)		p valor
	CAPA (n=15)	no CAPA (n=116)	
Edad (años)	59.13 ± 7.98	59.64 ± 11.48	0.546
Sexo			0.578
Femenino (%)	40	32.8	
Masculino (%)	60	67.2	
IMC			0.262
Normopeso (%)	6.7	22.4	
Sobrepeso (%)	20	21.6	
Obesidad I (%)	46.7	33.6	
Obesidad II (%)	26.7	16.4	
Obesidad III (%)	0	6	
Comorbilidades			
Hipertensión (%)	40	51.7	0.395
Diabetes (%)	40	31	0.486
Tabaquismo (%)	46.7	29.3	0.174
EPOC (%)	0	9.5	0.214
Puntaje de gravedad			
APACHE II	13.40 ± 3.54	15.81 ± 4.63	0.036
SOFA	5.33 ± 1.83	6.34 ± 1.82	0.053
LIS MURRAY	2.60 ± 0.38	2.83 ± 0.46	0.036
Linfocitos totales (/μL)	685 ± 249.21	811 ± 318.59	0.057
Linfocitos CD4 (/μL)	178.26 ± 85.00	186.78 ± 98.79	0.582
Días AVM	27.67 ± 10.94	19.99 ± 15.58	0.008
Días TI	27.93 ± 11.81	19.97 ± 15.58	0.012
Días totales	34.47 ± 14.78	27.43 ± 20.01	0.045
Traqueostomía (%)	60	37.1	0.089
Mortalidad (%)	60	63.8	0.775

Por último, cabe destacar que los pacientes con CAPA presentaron más días de ventilación mecánica invasiva, más días de internación en TI y más días de internación hospitalaria total, con diferencias estadísticamente significativas para todas las variables frente al grupo sin CAPA. Si bien este resultado no se acompañó de un aumento en los requerimientos de traqueostomía por ventilación mecánica prolongada, o un aumento en la mortalidad, representó un hallazgo de alta relevancia clínica en el contexto de pandemia. Durante los picos de contagios por SARS CoV-2 se pusieron en jaque todos los sistemas de salud a nivel mundial, debido a la falta de disponibilidad de camas en salas de internación y principalmente de terapia intensiva. Como consecuencia de este escenario, un porcentaje de pacientes no tuvo la posibilidad de recibir atención de calidad y orientada a las necesidades particulares, llevando a un aumento de la mortalidad en este grupo de personas.

## Conclusiones

La búsqueda sistematizada de CAPA, podría tener un impacto en la disminución de los días de ventilación mecánica, días de internación en TI, y días de internación hospitalaria. De esta manera, no solo facilita la accesibilidad de los pacientes críticos a una unidad de terapia intensiva en el contexto de pandemia, sino también, podría tener un impacto en los costos económicos ligados a la atención de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Permpaung N et al. Coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, vol. 74, no 1, p. 83-91.
2. Información epidemiológica [Internet]. Argentina.gov.ar. 2020. Available from: <https://www.argentina.gov.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>.
3. Lai C-C, Yu W-L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020 Sep.
4. Mitaka H, Kuno T, Takagi H, Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta analysis. *Mycoses*. 2021 May 6.
5. Koehler P et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Dec.
6. Wauters J et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med*. 2012;38:1761–1768.
7. 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*. 2020;8:e48–e49.
8. Brown LAK, Ellis J, Gorton R, De Stone N. Surveillance for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe*. 2020;1:e152.
9. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ*. 2020:m1036.
10. Schauwvlieghe AFAD 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.
11. Vergara-Maestre DA. Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19: Nuevos consensos en criterios diagnósticos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. Enero, 2022.
12. Chong WH, Neu KP. The Incidence, Diagnosis, and Outcomes of COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): A Systematic Review. *Journal of Hospital Infection*. 2021 Apr.
13. Kumar B et al. Comparative risk assessment of COVID-19 associated mucormycosis and aspergillosis: A systematic review. *Health science report*. 18 August 2022.
14. Machado Met al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses* [Internet]. 2021 Feb 1;64(2):132–43 [lildbi/tesis/sevilla-francisco-jesus2016.pdf](https://doi.org/10.1111/tesis/sevilla-francisco-jesus2016.pdf)
15. Bartoletti M et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, vol. 73, no 11, p. e3606-e3614.
16. García C; Urrutia I. Influenza, SARS-CoV-2 and Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Archivos de bronconeumología*, 2020, vol. 57, p. 11-12.
17. Waldeck, F et al. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients—a retrospective bicentric cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2020, vol. 39, no 10, p. 1915-1923.