



Correlación clínico radiológica sobre aspergilosis pulmonar en pacientes con neumonía por Sar-Cov 2

Internados en unidad de terapia intensiva durante junio-agosto 2021

Revista Médica de Tucumán
Vol. 27 / Agosto 2023
ISSN 1515-5579

Correspondencia:

Teléfono:
Dra. Acosta Klenec
+54 9 381 3317052

Correo electrónico:
eve.acostak@gmail.com

Autores: Dra. María Evelin Acosta Klenec, Dra. Nora Beatriz Pinello

RESUMEN

La aspergilosis invasora (AI) es una enfermedad grave que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, provocando mortalidad elevada, descrita hasta 90%, dependiendo del órgano afectado. Si bien la aspergilosis pulmonar invasiva (AP) generalmente se observa entre pacientes con sistemas inmunitarios muy deprimidos, recientemente se ha reconocido en aquellos con influenza y ahora en aquellos con COVID-19 denominándose a esta nueva entidad como CAPA (aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19), basándose el diagnóstico en laboratorios, marcadores solubles e imagenología.

Los objetivos fueron:

Determinar la frecuencia de aspergilosis pulmonar como complicación en pacientes con neumonía por Sar - Cov 2 internados en unidad de cuidados intensivos durante el periodo 01 de junio de 2021 al 31 de agosto de 2021. Correlacionar la imagenología de los pacientes sospechosos de infección fúngica con la serología

positiva de aspergilosis pulmonar. Determinar los factores de riesgo en el desarrollo de aspergilosis pulmonar como complicación en la población estudiada. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, días de evolución, uso de arm, uso de corticoides prolongados, compromiso imagenológico, galactomananos, tratamiento y sobrevida. La población estuvo constituida por 18 pacientes. El 89% presentó aspergilosis pulmonar como complicación. Se encontró asociación significativa entre el compromiso imagenológico y la serología positiva para aspergilosis, sin encontrarse asociación del uso de corticoides como factor de riesgo para el desarrollo de aspergilosis pulmonar como complicación así como tampoco como un factor determinante en la sobrevida del paciente grave con neumonía por sarcov2.

Palabras clave: Aspergilosis pulmonar. CAPA. COVID 19.

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis invasora (AI) es una enfermedad grave que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, provocando mortalidad elevada, descrita hasta 90%, dependiendo del órgano afectado, estatus de inmunidad del paciente, momento del diagnóstico y la terapia antifúngica utilizada.(1,2) Si bien existen más de 200 especies de *Aspergillus*, la mayor parte de las infecciones son producidas por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*. La frecuencia de una especie sobre otra depende de distintos factores pudiendo variar en diferentes centros hospitalarios.(2) Puede afectar a cualquier órgano; sin embargo, como el mecanismo más frecuente de adquisición de la infección es inhalatorio, lo más frecuente es el compromiso pulmonar seguido del rinosinusal. (2-5)

Si bien la aspergilosis pulmonar invasiva (AP) generalmente se observa entre pacientes con sistemas inmunitarios muy deprimidos, recientemente se ha reconocido en aquellos con influenza y ahora en aquellos con COVID-19.(1-4)

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 19 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Esta grave enfermedad respiratoria está asociada con una alta tasa de mortalidad, que varía según los países. () Entre las causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con COVID-19, la aspergilo-

Tabla 1. Resumen de criterios diagnósticos revisados de enfermedad fúngica invasora según consenso EORTC/MSG'

Factores del hospedero	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Receptor de TPH • Uso de corticosteroides por más de tres semanas • Uso de inmunosupresores • Inmunodeficiencia primaria
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): Nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad • Traqueobronquitis • Rinosinusitis <p>Sinusitis en estudio de imágenes con (al menos uno): Dolor agudo, escara nasal, compromiso de paredes óseas cavidad paranasal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección del sistema nervioso central (al menos uno): Lesiones focales o reforzamiento meníngeo • Candidiasis diseminada (al menos uno post-candidemia): Lesión en "ojo de buey en hígado/bazo o exudados en la retina
Criterios micológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Directos: tinciones o cultivos positivos • Indirectos: galactomanano o 1-3-βd-glucano
Infección probada	Tinción y/o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estén o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica
Infección probable	Factores de hospedero más criterios clínicos y criterios micológicos
Infección posible	Factores de hospedero más criterios clínicos sin criterios micológicos

sispulmonar invasiva (API) surgió como una complicación de mal pronóstico, especialmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI). (1,8)

En muchos países europeos, los médicos informaron que los pacientes con SDRA desencadenado por el SARS-CoV-2 son propensos a la API incluso en ausencia de inmunodeficiencia previa. Los informes mostraron que entre el 19 y el 35% de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 tienen signos de coinfección por *Aspergillus*, que es alarmantemente alto. Se denominó a esta nueva entidad como CAPA (aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19). (7-10)

En la práctica clínica habitual, no es difícil plantear la sospecha diagnóstica de aspergilosis pulmonar invasiva (API) en pacientes con inmunosupresión grave o en aquellos que presentan enfermedades estructurales pulmonares en tratamiento prolongado con corticoides. (8) En estos casos, los factores de riesgo están bien definidos, y los criterios diagnósticos descritos por la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSGERC) (**Tabla 1**) nos facilitan un diagnóstico y tratamiento precoces. Sin embargo, es más difícil sospechar API en pacientes que no presentan los factores de riesgo clásicos ni la radiología típica de esta enfermedad. (8,9)

Los pilares diagnósticos se basan en los estudios de laboratorios, marcadores solubles, y la imagenología, siendo la adecuada interpretación de esta última, un pilar clave en el diagnóstico. La imagen de nódulos rodeados de halo que representan la hemorragia secundaria a la angioinvasión característica del hongo sugiere fuertemente el diagnóstico en un paciente con factores de riesgo. Es necesario considerar que los nódulos no son patognómicos de AI; de hecho, otras infecciones fúngicas, bacterianas o cuadros no infecciosos pueden manifestarse de manera similar. Más recientemente se ha reconocido que existen imágenes que son más precoces que el nódulo con halo y representan el compromiso pulmonar temprano, permitiendo identificar una fase bronquial de AI que puede visualizarse como bronquiectasias, árbol en brote o vidrio esmerilado. (11)

La presentación de la AP como complicación de la covid 19 parece ser distinta, por lo tanto, se han desarrollado nuevas reglas de diagnóstico.

En Bolonia, Italia, realizaron un estudio de cohorte multi-

céntrico prospectivo desde febrero hasta abril de 2020, entre 108 pacientes adultos con COVID-19 que estaban en ventilación mecánica. Todos los pacientes se sometieron a lavado broncoalveolar (BAL) y se obtuvieron niveles séricos y BAL de galactomanano (GM) de *Aspergillus*. La AP probable se definió de acuerdo con una definición de AP asociada a COVID-19 (CAPA) propuesta recientemente basada en la influenza que incluía infiltrados pulmonares más uno de los siguientes: índice de GM en suero > 0.5, índice de GM de BAL > 1.0, un cultivo positivo de *Aspergillus* de BAL, o un infiltrado cavitante; utilizando estos criterios de CAPA, se diagnosticó AP probable en 30 casos (27,7%). Estos ocurrieron una mediana de 4 días después de la intubación y 14 días desde los primeros síntomas de COVID-19. El único factor asociado significativamente con el diagnóstico de AP fue el uso de corticosteroides. La mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor en aquellos con probable AP que en aquellos sin ella (44 frente a 19%). La mortalidad aumentó 1,41 veces por cada punto de aumento en el índice BAL GM inicial. (2)

Dado que los pacientes con COVID-19 grave ahora reciben comúnmente dexametasona y antagonistas de citocinas, no es sorprendente que los pacientes estén desarrollando AP, además en estos pacientes hay varios factores que facilitan el desarrollo de coinfecciones fúngicas, como ser: largos períodos de internación en terapia intensiva, administración de corticoides y antibióticos de amplio espectro, epitelio respiratorio dañado, daño alveolar, desregulación inmunológica, parálisis inmunitaria local, comorbilidades, sequedad de la cavidad nasal provocada por el soporte de oxígeno. (5-9)

La terapia precoz es una estrategia que considera el inicio de antifúngicos en la medida que se evidencian elementos diagnósticos de AI, lo que implica la vigilancia de los pacientes con biomarcadores, aislados o en combinación, como GM, BDG y/o RPC de *Aspergillus* bisemanal y realización de al menos TC de tórax una vez a la semana durante el período de riesgo de AI para la búsqueda activa de evidencias de EFI. Es de utilidad contar con un algoritmo decisional que plantee los pasos a seguir en las distintas posibilidades de combinación de resultados de marcadores e imágenes, que incluya el LBA para avanzar en el diagnóstico en casos de imágenes sospechosas y marcadores no concluyentes (Figura 1). En caso de resultados que sugieran AI, la primera elección de antifúngico es voriconazol. (11,12)

Por tanto, la detección precoz de CAPA podría ser una herramienta útil para optimizar la terapia de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 mediante la administración del tratamiento antifúngico apropiado. Sin embargo, el diagnóstico de CAPA o IPA sigue siendo difícil e

incluso infradiagnosticado. La prueba y el cultivo de galactomanano (GM) en líquido de lavado broncoalveolar (BAL) son las pruebas de diagnóstico más sensibles para IPA en la UCI. (12)

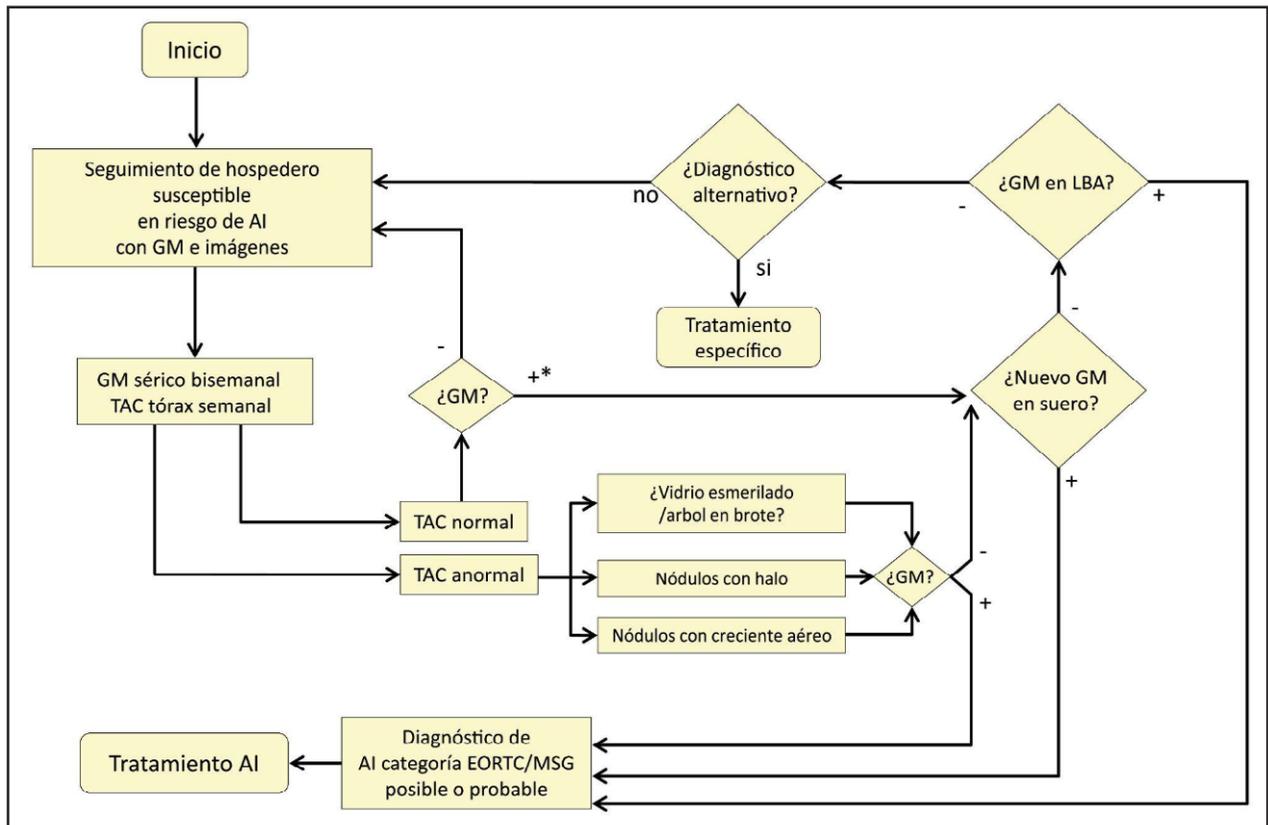


Figura 1: Algoritmo de evaluación de pacientes en riesgo de aspergilosis invasora con monitorización de galactomanano (GM) e imágenes de TAC de tórax. Según resultados se avanza en el proceso diagnóstico incluyendo realización de lavado bronco-alveolar (LBA) que descarta o confirma el diagnóstico según categoría EORTC/MSG con lo que se define la conducta terapéutica.

En nuestra institución hemos tenido un gran volumen de pacientes con covid 19 en unidad de cuidados intensivos, y hemos evidenciado la complicación con aspergilosis pulmonar como sobreinfección, por lo que nos parecía oportuno llevar a cabo el presente trabajo para evaluar la estadística de nuestro medio.

OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia de aspergilosis pulmonar como complicación en pacientes con neumonía por Sar - Cov 2 internados en unidad de cuidados intensivos durante el periodo 01 de junio de 2021 al 31 de agosto de 2021.
- Correlacionar la imagenología de los pacientes sospechosos de infección fúngica con la serología positiva de

aspergilosis pulmonar.

- Determinar los factores de riesgo en el desarrollo de aspergilosis pulmonar como complicación en la población estudiada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de corte transversal. La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de neumonía por Sar-Cov 2 internados en unidad de terapia intensiva del sanatorio 9 de julio en el periodo comprendido entre el 01 de junio de 2021 al 31 de agosto de 2021.

Previo a la recolección de los datos se solicitó permiso a las autoridades correspondientes, garantizando la confidencialidad de los datos utilizados.

La recolección de los datos se realizó en el marco de la atención de tercer nivel a los pacientes, realizada durante su estadía en la unidad de terapia intensiva, utilizando el algoritmo AsplCU, teniendo en cuenta las siguientes variables:

- **EDAD:** definido como el periodo de tiempo entre el nacimiento de la persona y el momento del estudio realizado, expresado en años.
- **SEXO:** característica genotípica del paciente, definido en masculino y femenino.
- **DÍAS DE EVOLUCIÓN:** definido como los días de enfermedad por covid 19 que cursa el paciente, tomando como día 1 el día de HNF con resultado positivo hasta el día que ingresa en la unidad.
- **ARM:** definido como la necesidad del paciente de requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, definido como sí o no al momento del estudio.
- **USO DE CORTICOIDES POR MÁS DE TRES SEMANAS:** definido como la administración de corticosteroides en el paciente estudiado, ya fuera dexametasona o hidrocortisona por un periodo de tres o más semanas, caracterizado por sí o no.
- **COMPROMISO IMAGENOLÓGICO:** definido como la presencia de al menos uno de las siguientes características en tac: nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad; traqueobronquitis; rinosinusitis; infección del sistema nervioso central.
- **GALACTOMANANOS:** definido como la presencia de tinciones o cultivos positivos indirectos, caracterizados por sí o por no.
- **TRATAMIENTO:** definido por la administración de voriconazol al paciente en estudio, caracterizado en sí o no.
- **SOBREVIDA:** definido por la respuesta al tratamiento suministrado, sí en el caso de que el paciente haya logrado sobrellevar la enfermedad, y por no en el caso que el paciente haya obitado como consecuencia de su patología. Criterios de exclusión: se excluyeron todos aquellos pacientes con sospecha de neumonía por Sar-Cov 2 con hisopado nasofaríngeo PCR negativa.

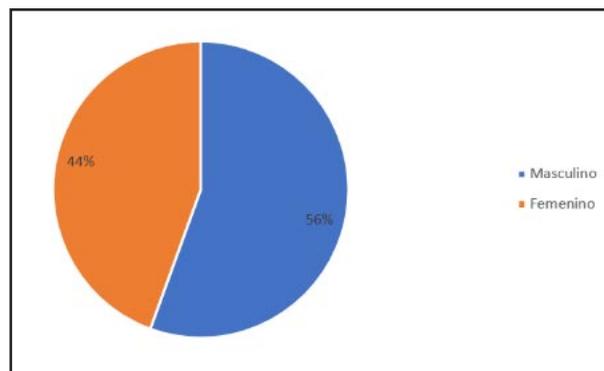
Procesamiento de datos: los datos fueron cargados y ana-

lizados con el programa Excel. Se realizó un análisis descriptivo de las variables bajo estudio y de asociación entre las variables que resultaron de interés mediante Test Exacto, se fijó un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

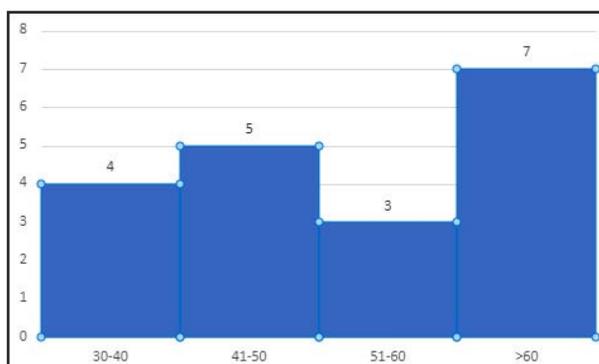
La población estuvo constituida por 18 pacientes con neumonía por Sar-Cov 2 internados en Unidad de terapia intensiva en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2021 al 31 de agosto de 2021. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Gráfico 1: Distribución de frecuencia según sexo en el grupo estudiado (n=18)



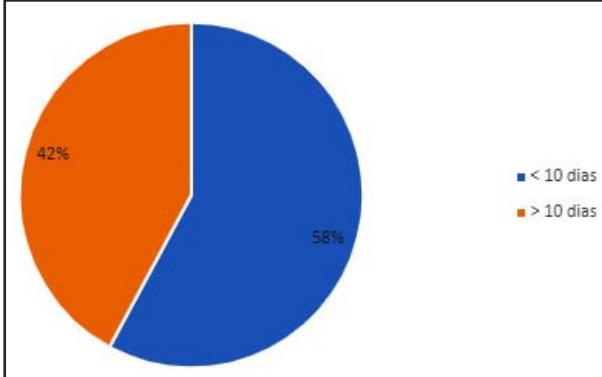
Se observa que el 56% (10) de la población corresponde al sexo masculino.

Gráfico 2: Distribución según edad en el grupo estudiado (n=18)



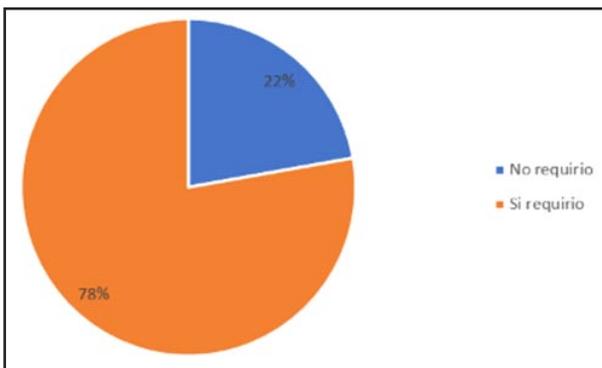
Se observa que el grupo etario con mayor frecuencia fue el de mayores de 60 años (7) seguido del grupo de 41 a 50 años (5).

Gráfico 3: Distribución de frecuencia según evolución de días de Covid 19 al momento de su ingreso a UTI (n=18)



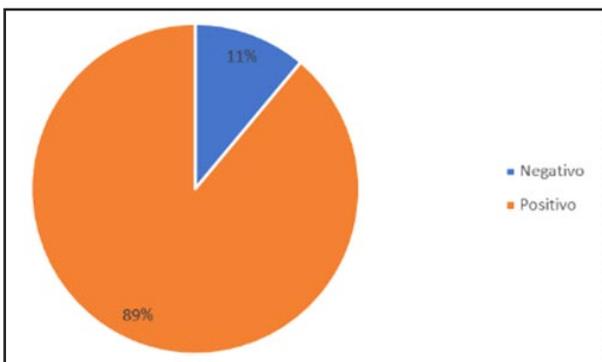
Se observa que el 11.5% (11) de la población llevaba menos de 10 días de evolución de la enfermedad al momento de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

Gráfico 4: frecuencia que requerimiento de ingreso a ARM en la población estudiada (n=18)



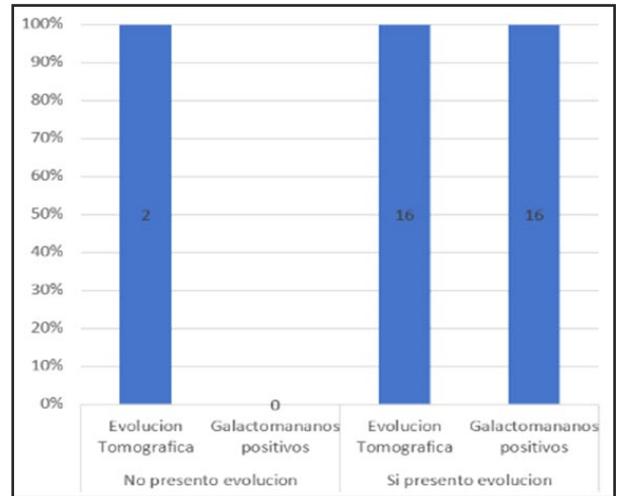
Se observa que el 78% (14) requirieron asistencia respiratoria mecánica durante su estadía en UTI.

Gráfico 5: frecuencia de aspergilosis pulmonar como complicación en la población estudiada (n=18)



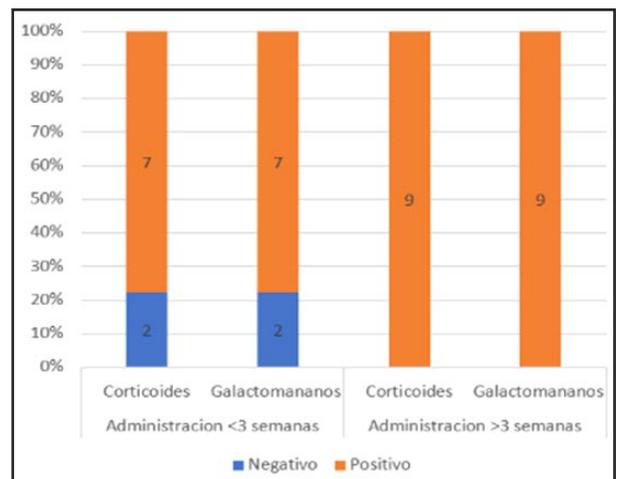
Se observa que el 89% (16) presentaron aspergilosis pulmonar como complicación aguda sobreagregada a la infección por Sar Cov 2.

Gráfico 6: Distribución de la presencia de aspergilosis-pulmonar determinada por galactomananos positivos según compromiso tomográfico (n=18)



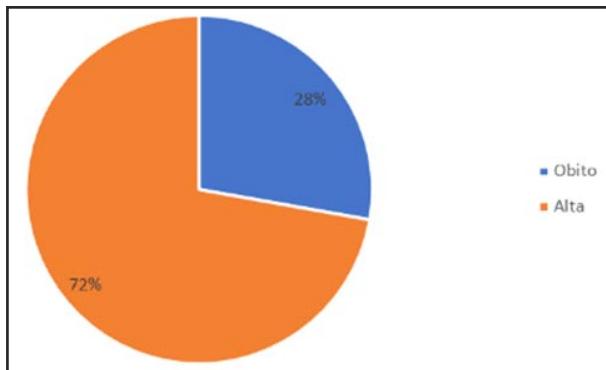
Se observa que del total de pacientes que presentaban evolución tomográfica con los patrones descritos con anterioridad, el 100% resultó luego con serología de galactomananos positiva como diagnóstico de aspergilosis pulmonar, encontrándose asociación significativa entre estas dos variables (Test exacto de Fisher 0.0065)

Gráfico 7: Distribución de la presencia de aspergilosis pulmonar determinada por galactomananos positivos según uso prolongado de corticoides (n=18)



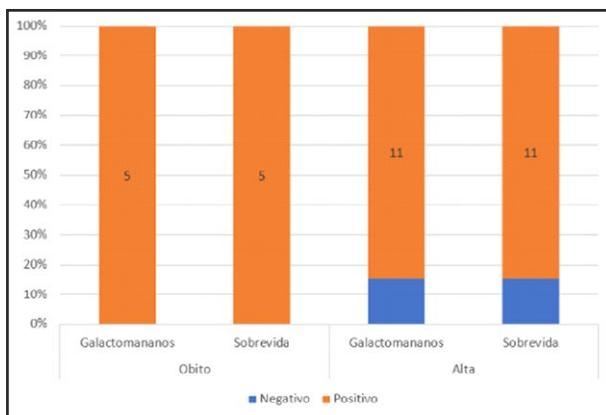
No se encontró asociación significativa entre el uso de corticoides y el desarrollo de aspergilosis pulmonar como complicación de Covid 19. (Test exacto de Fisher 0.47)

Gráfico 8: Distribución de la sobrevida en la población estudiada (n=18)



Se puede observar que el 72 % (13) fueron dados de alta de manera exitosa luego de su estadía en UTI

Gráfico 9: Distribución de la sobrevida según aspergilosis pulmonar (n=18)



Se puede observar que del total de pacientes con aspergilosis pulmonar que recibieron tratamiento específico, 11 de ellos fueron dados de alta de manera exitosa. El 100 % de los pacientes que no presentaron aspergilosis pulmonar como complicación pudo ser dado de alta de manera exitosa. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre estas dos variables (Test exacto de Fisher 1)

DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron 18 pacientes, 2 pacientes fueron excluidos por presentar HNF COVID-19 al momento del examen aunque presentaban imagenología compatible con neumonía por Sar-Cov2. Se encontró una población distribuida casi equitativamente de acuerdo al sexo, con predominancia del sexo masculino (56%). El 38.8% (7) de la población estudiada pertenecía al grupo etario >60 años, datos que se corresponden con los antecedentes estudiados, esto se debe a que la neumonía

por Sar-Cov2 suele afectar de manera más grave en esta etapa de la vida.

Puede observarse que más de la mitad de la población en estudio (61.1%) se encontraba dentro de los 10 primeros días de evolución de COVID-19 al momento de su ingreso en UTI. Del total de pacientes, el 78% (14) requirieron ARM durante su internación, un porcentaje mucho más alto en comparación con otros estudios estadísticos realizados en el territorio Argentino consultados, sin embargo, coincide con estudios a nivel mundial. (1-4,6,9)

De los pacientes estudiados, 16 de los 18 (89%) presentó aspergilosis pulmonar como complicación, confirmada por serología de Galactomananos en minibal/suero. De los pacientes con resultados positivos, el 100% presentaba las alteraciones descritas previamente en la tomografía axial computada de tórax, encontrándose una asociación significativa entre estas dos variables (p=0.0065). Pudiendo tomarse el estudio imagenológico como un predictor positivo para la búsqueda de aspergilosis como complicación en pacientes con neumonía por Sar Cov 2. En cuanto al uso de corticoides por un periodo mayor a tres semanas, no encontramos relación en el presente estudio entre esta variable y la aparición de aspergilosis pulmonar como complicación (p=0.47), dato no coincidente con los antecedentes consultados, pudiendo deberse esto a que el número de pacientes que recibió corticoides por períodos prolongados fue muy chico (9), aunque sí evidenciamos que en el grupo de pacientes que recibió corticoides EV por un periodo menor a 3 semanas disminuyó la incidencia de aspergilosis. (9-12)

Del total de pacientes estudiados, el 72% (13) fueron dados de alta de manera exitosa. De este total de pacientes externados, el 84.6% (11) habían presentado aspergilosis pulmonar documentada y tratada de manera efectiva. No se encontró asociación entre la presencia de aspergilosis como un factor de riesgo de mortalidad en la población estudiada.

CONCLUSIÓN

De acuerdo al presente estudio podemos concluir en el uso efectivo de la tomografía computada de tórax y su correcta interpretación como predictor de aspergilosis pulmonar, haciendo más efectivo el tratamiento precoz hasta obtener los resultados de serología en suero y minibal. Se podría continuar una línea de investigación de la cual pueda generarse una escala imagenológica efectiva y efi-

caz en la determinación de la aspergilosis pulmonar como complicación de la neumonía por COVID-19 en pacientes en unidades de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFÍA CITADA:

- 1 García Clemente M, Madrid Carbajal C, Iscar Urrutia M. [Influenza, SARS-CoV-2 and Invasive Pulmonar y Aspergilosis]. Archivos de Bronconeumología. 2021 Jan;57:11-12. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.09.012. PMID: 34629631; PMCID: PMC7521215.
- 2 D. Graziani Noriega, A. Ampuero López. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Volume 12, Issue 64,2018,Pages 3780-3783,ISSN 0304-5412. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.10.005>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218302324>)
- 3 G. Burghi, V. Lemiale, H. Bagnulo, E. Bódega, E. Azoulay. Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente hematológico en las unidades de cuidados intensivos. Revisión de la literatura médica. Medicina Intensiva. Volume 34, Issue 7,2010.Pages 459-466. ISSN 0210-5691.<https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.010>
- 4 María Fernanda Benedetti, Katherine Hermida Alava, Judith Sagardia, Roberto Corella Cadena, Diego Laplume, Paula Capece, Gladys Posse, Alejandro David Nusblat, María Luján Cuestas. COVID-19 associated pulmonar y aspergilosis in ICU patients: Report of five cases from Argentina. Medical Mycology Case Reports,Volume 31,2021,Pages 24-28,ISSN 2211-7539.<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.11.003> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211753920300622>)
- 5 Graziani Noriega, D., & Ampuero López, A. (2018). Protocolo diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(64), 3780–3783.[doi:10.1016/j.med.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.med.2018.10.005)
- 6 Marta García Clemente, Tamara Hermida Valverde, Oihana Leizaola-Irigoyen, Ana Isabel Enríquez Rodríguez, Miguel Arias Guillén, Mauricio Telenti Asensio, Enrique García Carus, Teresa Peláez García. ¿Puede ser la infección por SARS-CoV-2 un factor de riesgo de aspergilosis pulmonar?. Archivos de Bronconeumología. Volume 57, Supplement 1,2021,Pages 72-73,ISSN 0300-2896. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.028> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289620302416>)
- 7 Jesús Fortún, Yolanda Meije, Gema Fresco, Santiago Moreno,Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Volume 30, Issue 4,2012,Pages 201-208,ISSN 0213-005X. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X12000316>)
- 8 Paula Ramírez, José Garnacho-Montero, Aspergilosis invasiva en el paciente crítico. Revista Iberoamericana de Micología. Volume 35, Issue 4, 2018, Pages 210-216. ISSN 1130-1406. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.001> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140618300573>)
- 9 Marta García Clemente, Claudia Madrid Carbajal, Marta Iscar Urrutia. Influenza, SARS-CoV-2 y aspergilosis pulmonar invasiva. Archivos de Bronconeumología, Volumen 57, Supplement 1, 2021, Pages 11-12,ISSN 0300-2896. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.09.012> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030028962030346X>)