



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ASPERGILOSIS PULMONAR ASOCIADA A  
COVID 19: UNA SERIE DE CASOS

Autor:

**Valentina Polanía Tovar**

Director

**Freddy Guevara**

**Javier Amaya**

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de especialista en la medicina crítica y cuidados intensivos

Bogotá - Colombia

2025

Características clínicas de la aspergilosis pulmonar asociada a COVID 19: una serie de  
casos

Autor

Valentina Polanía Tovar

Tutores

**Freddy Guevara**

**Javier Amaya**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Universidad del Rosario

Bogotá, Colombia

2025

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Especialización en medicina crítica y cuidado intensivo

Título de la investigación: Características clínicas de la aspergilosis pulmonar asociada a COVID 19: una serie de casos

Instituciones participantes: Fundación Santa Fé de Bogotá

Tipo de investigación: Serie de casos

Investigador principal: Valentina Polanía Tovar

Investigadores asociados: Yenny Cardenas

Asesor clínico o temático: Freddy Guevara

Asesor metodológico: Javier Amaya

## Contenido

1	Introducción .....	10
1.1	Planteamiento del problema .....	10
1.2	Justificación .....	11
2	Marco Teórico .....	12
3	Pregunta de investigación.....	23
4	Objetivos .....	23
4.1	Objetivo general .....	23
4.2	Objetivos específicos .....	24
5	Metodología .....	24
5.1	Tipo y diseño de estudio.....	24
5.2	Población y muestra.....	25
5.3	Definiciones de caso.....	25
5.4	Criterios de selección.....	27
5.4.1	Criterios de inclusión.....	27
5.4.2	Criterios de exclusión .....	27
5.5	Tamaño de muestra.....	28
5.6	Muestreo .....	28
5.7	Operacionalización de variables .....	28
5.8	Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos.....	40
5.8.1	Herramienta y proceso de recolección.....	40
5.8.2	Control de calidad de datos .....	40
5.8.3	Plan de procesamiento de muestras biológicas.....	41
5.9	Plan análisis de datos .....	42

5.10	Alcances y límites de la investigación.....	43
6	Aspectos éticos.....	43
6.1	Equipo de investigación.....	45
6.2	Categoría de la investigación.....	45
6.3	Proceso de obtención de consentimiento informado .....	45
6.4	Uso de datos personales.....	46
6.5	Riesgos y beneficios .....	46
6.6	Titularidad de la información .....	46
7	Resultados .....	47
7.1	Descripción de variables sociodemográficas.....	47
7.2	Descripción de características clínicas .....	47
7.3	Descripción de terapias administradas previo al diagnóstico de CAPA .....	49
7.4	Descripción de características asociadas al diagnóstico de CAPA .....	50
7.5	Tratamiento posterior al diagnóstico de CAPA.....	52
7.6	Desenlaces clínicos.....	52
8	Discusión.....	54
8.1	Características sociodemográficas.....	55
8.2	Características clínicas predisponentes para CAPA.....	56
8.3	Terapias administradas relacionadas con el desarrollo CAPA.....	58
8.4	Diagnóstico de CAPA y dificultades asociadas .....	59
8.5	Desenlaces y su comparación con estudios previos .....	63
8.6	Limitaciones y fortalezas.....	63
9	Conclusiones .....	64
10	Presupuesto.....	64
11	Cronograma .....	65

12	Referencias .....	66
13	Anexos .....	88
13.1	Anexo 1. Formato de recolección de datos.....	88

## **Resumen**

**Antecedentes:** La infección por COVID 19 se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones secundarias, incluyendo infecciones fúngicas oportunistas como la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA). Esta infección oportunista se ha vinculado con un aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos, especialmente aquellos que requieren ventilación mecánica prolongada y terapia con corticosteroides. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre CAPA en América Latina son escasos, lo que hace crucial estudiar sus características clínicas, diagnósticas y terapéuticas

**Objetivo:** Describir las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de pacientes adultos críticamente enfermos con aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, ingresados en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre el 1 de abril de 2020 y el 1 de abril de 2022.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos que incluyó a pacientes adultos diagnosticados con CAPA según los criterios de EORTC/MSG y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology. Se analizaron variables demográficas, clínicas, microbiológicas y terapéuticas. Los datos se recopilaron de historias clínicas y se analizaron utilizando estadísticas descriptivas.

**Resultados:** El estudio encontró una alta tasa de mortalidad (75%) entre los pacientes diagnosticados con CAPA. La mayoría de los pacientes presentaban múltiples comorbilidades y requirieron estancias prolongadas en la UCI, ventilación mecánica y soporte con vasopresor. El diagnóstico se basó principalmente en evidencia microbiológica obtenida de cultivos de secreciones del tracto respiratorio y pruebas de galactomanano. Se observaron retrasos en el inicio del tratamiento antifúngico, lo que resalta los desafíos diagnósticos asociados con CAPA. La infección por COVID 19 por sí misma, el uso de corticosteroides, el uso de ventilación mecánica prolongada y estancia hospitalaria prolongada en la unidad de cuidado intensivo pudieron haber contribuido a una mayor susceptibilidad para CAPA

**Conclusión:** El diagnóstico de CAPA se asocia con una alta mortalidad y estancias prolongadas en la UCI en pacientes críticamente enfermos con COVID 19. El diagnóstico

temprano sigue siendo un desafío debido a hallazgos clínicos y radiológicos no específicos, lo que requiere estrategias diagnósticas mejoradas y una mayor conciencia en el profesional de salud. Los hallazgos de este estudio enfatizan la necesidad de una mejor vigilancia epidemiológica, terapia antifúngica oportuna y la realización de estudios epidemiológicos más robustos para optimizar el manejo de CAPA en pacientes críticamente enfermos.

Palabras clave: COVID-19, aspergilosis pulmonar, CAPA, unidad de cuidados intensivos, infecciones fúngicas, cuidados críticos, terapia antifúngica.

### **Abstract:**

**Background:** COVID-19 has been associated with an increased risk of secondary infections, including opportunistic fungal infections such as COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA). This opportunistic infection has been linked to increased morbidity and mortality in critically ill patients, particularly those requiring prolonged mechanical ventilation and corticosteroid therapy. However, epidemiological data on CAPA in Latin America are scarce, making it crucial to study its clinical and diagnostic characteristics.

**Objective:** To describe the clinical, diagnostic, and therapeutic characteristics of critically ill adult patients with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis admitted to the intensive care unit of Fundación Santa Fe de Bogotá between April 1, 2020, and April 1, 2022.

**Methods:** The present study is a descriptive case series study that included adult patients diagnosed with CAPA based on EORTC/MSG and CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology criteria. Demographic, clinical, microbiological, and therapeutic variables were analyzed. Data were collected from electronic medical records and analyzed using descriptive statistics.

**Results:** The study found a high mortality rate (75%) among patients diagnosed with CAPA. Most patients had multiple comorbidities and required prolonged ICU stays, mechanical ventilation and vasopressor support. Diagnosis was based primarily on microbiological evidence obtained from cultures of respiratory tract secretions and galactomannan testing. Delays in initiating antifungal therapy were observed, highlighting the diagnostic challenges associated with CAPA. COVID 19 infection itself, corticosteroid use, use of prolonged

mechanical ventilation, and prolonged hospital stay in the intensive care unit may have contributed to increased susceptibility to CAPA.

Conclusion: The diagnosis of CAPA is associated with high mortality and prolonged ICU stays in critically ill patients with COVID 19. Early diagnosis remains a challenge due to non-specific clinical and radiological findings, requiring improved diagnostic strategies and increased healthcare professional awareness. The findings of this study emphasize the need for improved epidemiologic surveillance, timely antifungal therapy, and more robust epidemiologic studies to optimize the management of CAPA in critically ill patients.

Keywords: COVID-19, pulmonary aspergillosis, CAPA, intensive care unit, fungal infections, critical care, antifungal therapy.

# 1 Introducción

## *1.1 Planteamiento del problema*

La neumonía viral aumenta la susceptibilidad de infecciones por bacterias y por hongos. Un ejemplo de esto, son los pacientes que presentaron neumonía por influenza que tuvieron una mayor incidencia de coinfección fúngica desarrollando con aspergilosis pulmonar invasiva asociada a influenza (IAPA). Se evidenció que los pacientes con IAPA tenían peores desenlaces por aumento de la mortalidad [1,2]. El anterior escenario clínico no es ajeno a lo que ocurre en los pacientes con infección severa por COVID 19. Desde que inició la pandemia se ha descrito que los pacientes que desarrollan neumonía severa asociada a alteración en la regulación del sistema inmune, tormenta de citocinas y que requieren hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) son propensos a desarrollar múltiples complicaciones infecciosas secundarias que aumentan la mortalidad. Entre ellas, la aspergilosis pulmonar asociado a COVID 19 (CAPA) ha surgido como una entidad de alta relevancia porque se ha relacionado con aumento de mortalidad de los pacientes críticos [3–19]. Se ha documentado que la mortalidad de los pacientes es de 16 a 25% en comparación a los pacientes que no tienen CAPA [20,21] También, se ha descrito que se asocia a prolongación de la ventilación mecánica, prolongación de la estancia hospitalaria en la UCI, mayor requerimiento de soporte vasopresor y mayor requerimiento de antifúngicos especialmente si presentan CAPA con resistencia a los azoles [22–24].

A pesar de que el diagnóstico de CAPA se asocia a aumento de la mortalidad, su diagnóstico es un reto porque no es claro cuáles son las características que causan esta predisposición a esta infección micótica oportunista. No se sabe si la infección por COVID 19 es el factor principal para desarrollar CAPA o si existen otros contribuyentes como los pacientes con múltiples comorbilidades, el uso de corticoides, desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sobreinfección bacteriana, uso múltiple de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica prolongada que también predispongan al desarrollo de CAPA [25].

Aunque haya un aumento de la evidencia sobre CAPA por los múltiples estudios observacionales, en muchos países latinoamericanos, el conocimiento sobre su epidemiología, manifestaciones clínicas y desenlaces es insuficiente [13–15,17–19,26–29]. En Colombia, solo existe un solo reporte de caso publicado por Medina- Ahumada et al. y no existen más estudios que describan esta coinfección y su impacto en la mortalidad de los pacientes con COVID 19 [29]. Por lo anterior, es fundamental que se sigan realizando estudios observacionales, como series de casos, que permitan identificar las características clínicas de esta infección para brindar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno [13]. Se propone esta serie de casos con el objetivo de describir la evolución clínica, diagnóstica y terapéutica de pacientes mayores de edad con infección por COVID 19 y aspergilosis pulmonar invasiva que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

## **1.2** *Justificación*

El diagnóstico de CAPA se asocia a aumento de la mortalidad y su diagnóstico es un desafío clínico a nivel mundial [25]. La evidencia ha demostrado que esta coinfección oportunista por *Aspergillus spp* afecta principalmente a los pacientes críticos haciendo que haya un aumento de mortalidad, estancia hospitalaria en la UCI y ventilación mecánica invasiva prolongada [27,28,30,31].

Este estudio es relevante porque aporta evidencia local, ya que en Colombia solamente se cuenta con un solo reporte de caso publicado por Medina- Ahumada et al. y la mayoría de los estudios sobre CAPA provienen principalmente de Norteamérica y Europa [8,15,23,29,32–43]. Mejora la identificación de los casos ya que el diagnóstico de CAPA es difícil porque los criterios diagnósticos no se ajustan completamente a los pacientes con COVID 19 y hacer una descripción de las características clínicas permite evaluar la aplicabilidad de los criterios y mejorar la detección temprana [22]. Lo anterior, tendría un impacto en la práctica clínica, porque el conocimiento generado permitirá identificar tempranamente las características clínicas de los pacientes y así reducir la mortalidad. Podría

servir como guía para futuras investigaciones de mayor escala que estén dirigidas para estudiar los factores de riesgo, la prevención y el tratamiento de CAPA.

El presente estudio es viable y confiable porque se contó con la historia clínica completa de los pacientes, se realizaron pruebas microbiológicas y biomarcadores como galactomanano en suero, galactomanano en lavado broncoalveolar y cultivos de lavado broncoalveolar. Además, el equipo de investigadores tuvo acceso a las bases de datos hospitalarias con el equipo multidisciplinario experto en infecciones fúngicas en la unidad de cuidado intensivo.

Por lo anterior, se puede afirmar que este estudio permitirá una mejor caracterización de los factores clínicos de los pacientes con CAPA en nuestro contexto colombiano, contribuyendo al diagnóstico, tratamiento para mejorar los desenlaces clínicos y generar mayor evidencia en futuras investigaciones

## 2 Marco Teórico

### **Antecedentes**

Los coronavirus son un grupo grande de virus de ácido ribonucleico (RNA) que infectan humanos y animales. Se han descrito siete tipos de coronavirus que afectan a los humanos y han sido identificados más comúnmente con los genes: 229E, OC43, NL63 y HKU1. Los coronavirus con los genes 229E y OC43 corresponden al 15 a 29% de las patologías virales respiratorias con baja virulencia [44,45]. Los coronavirus con los genes NL63, HKU1, el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (COVID 19), coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS COV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS COV) tiene una potencial patogénico más virulento que causa mayor mortalidad en los humanos [44,46]

La infección causada por COVID 19, fue reportada por primera vez en la provincia de Wuhan, Hubei, China, a finales del 2019 [47]. Desde este momento, se ha declarado una pandemia que ha causado la infección de más de 60 millones de pacientes y 1.4 millones de muertes [48]. La presentación clínica de esta infección es variable porque los pacientes pueden ser asintomáticos, pueden tener infecciones leves o desarrollar neumonía severa asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que requiere hospitalización en la

unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica [30,49]. La mortalidad de la infección por COVID 19 también es variable, depende de la parte del mundo y de la población a evaluar. En Colombia, la infección por COVID 19 ha causado la mortalidad del 2.25% de la población hasta la fecha [50,51]. En la UCI, se ha reportado una mortalidad de más del 26% [52].

Actualmente no existe un tratamiento efectivo para COVID 19 sino que el tratamiento clave para esta infección es el diagnóstico temprano, medidas de soporte respiratorio, hemodinámico, nutricional de ser necesario y la vacunación [53]. Se propuso administración de plasma convaleciente que demostró tener ciertos beneficios sobre COVID 19, porque la administración de anticuerpos que están dentro del plasma podría modificar la respuesta inflamatoria desencadenada en la fase temprana de la infección. Sin embargo, un ensayo clínico realizado en 103 pacientes con infección severa por COVID 19 publicado por la revista JAMA mostró que no había una mejoría significativa en el 51.9% de los pacientes comparados a los que recibieron el tratamiento estándar ( $p=0.26$ ) [54]. Se han propuesto terapias antivirales como remdesivir, umifenovir, favipiravir y ribavirin que demostraron algunos resultados positivos pero que aún requieren evidencia para hacer uso de estas terapias de forma rutinaria [55]. También, se habían planteado otros medicamentos como los antimaláricos como la hidroxicloroquina y la cloroquina, pero los estudios realizados no mostraron ningún beneficio [53]. De hecho, el único tratamiento que ha demostrado disminución en la mortalidad a los 28 días en los pacientes hospitalizados por neumonía severa por COVID 19 ha sido el estudio RECOVERY. Fue un estudio realizado en el Reino Unido, en donde 2104 pacientes recibieron dexametasona 6 mg/día por 10 días encontrando que la mortalidad fue 29.3% vs 41.4% de los pacientes que no recibieron [56].

Fisiopatológicamente, la COVID 19 va a desencadenar una respuesta inmune innata y adaptativa. A nivel local, se va a generar un reclutamiento de los macrófagos y monocitos que va a causar una liberación de citocinas activando a los linfocitos B y los linfocitos T. En la mayoría de los casos, esta respuesta puede combatir la infección, pero, en la minoría de los casos, se puede presentar una infección severa por la COVID 19. En el caso de la infección severa, se va a producir una respuesta inmune disfuncional, que va a causar una respuesta pulmonar descontrolada que va a desatar un compromiso sistémico haciendo que

el paciente se vuelva vulnerable a otras infecciones [57,58]. Se han reportado infecciones por otros virus, bacterias y por hongos en los pacientes con infección por COVID 19, entre ellas, la aspergilosis pulmonar invasiva asociada a COVID 19 (CAPA). El diagnóstico oportuno de estas infecciones concomitantes es importante para garantizar el tratamiento oportuno y disminuir mortalidad [59–61]

Se ha descrito que todas las neumonías virales aumentan la susceptibilidad de infecciones por bacterias y por hongos, incluyendo la aspergilosis pulmonar invasiva. Por ejemplo, los pacientes que presentaron neumonía por influenza tuvieron una asociación con aspergilosis pulmonar (IAPA), encontrando que los pacientes con IAPA tenían peores desenlaces [1,2]. El anterior escenario clínico no es ajeno a lo que ocurre en los pacientes con infección severa por COVID 19. Desde que inició la pandemia por COVID 19 en diciembre de 2019, se han descrito múltiples reportes de CAPA en los pacientes hospitalizados en la UCI y esta asociación se ha relacionado con aumento de mortalidad de los pacientes [3–7,62–66]. En una cohorte prospectiva de 108 pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se evidenció un aumento de mortalidad a los 30 días en los pacientes con CAPA que en los pacientes sin aspergilosis (44% versus 19%). Dos estudios han documentado que la mortalidad de los pacientes es de 16 a 25% en comparación a los pacientes que no tienen CAPA [20,21] También, se ha descrito que los pacientes con CAPA tienen peores desenlaces, especialmente si presentan CAPA con resistencia a los azoles [22–24].

A pesar de que el diagnóstico de CAPA se asocia a aumento de la mortalidad, no es claro cuáles son los factores que causan esta infección micótica. No se sabe si la infección por COVID 19 es el factor de riesgo principal para desarrollar CAPA o si existen factores de riesgo adicionales (el uso de corticoides o desarrollo de SDRA) que sean los culpables de la coinfección [25]. Otro problema, son los casos infradiagnosticados y el bajo diagnóstico por la ausencia de sospecha clínica, la dificultad para el diagnóstico y las pruebas de tamizaje, por tal razón, incidencia reportada es baja y se estima que es de 4% para COVID 19 [67–69]. La dificultad para la sospecha clínica e imagenológica se debe a la dificultad para diferenciar la aspergilosis pulmonar invasiva de la neumonía por COVID 19, porque ambas etiologías van a demostrar compromiso pulmonar con infiltrados pulmonares difusos bilaterales [70]. También, es difícil determinar la relevancia clínica de los cultivos positivos de *Aspergillus*

tomados de especímenes del tracto respiratorio, porque queda la duda si estos son colonización o son infección [71]

Este mismo escenario fue igual para otros coronavirus: para la infección por SARS COV, solamente se notificaron cuatro casos de aspergilosis pulmonar invasiva (API) que solamente fue diagnosticada las autopsias [72–74]. Ninguno de los cuatro pacientes tenía antecedentes de inmunosupresión, pero si habían recibido corticoides, ya que estos medicamentos hacían parte del tratamiento. Solamente uno de estos pacientes recibía ciclos de metilprednisolona y en la autopsia se evidenció aspergilosis invasiva con abscesos en múltiples órganos [74]. Para la infección por MERS COV, solamente se reportaron infecciones bacterianas, pero no se describieron infecciones por *Aspergillus* y esto podría deberse a que no se realizaban autopsias por razones religiosas, culturales o para prevenir contaminación para el profesional de la salud [46]. También, se ha descrito API para otros virus como influenza (ya mencionada previamente), virus sincitial respiratorio y parainfluenza, especialmente en los pacientes admitidos en la UCI [72,75–79]

### **Aspergilosis pulmonar invasiva**

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una infección causada por un hongo oportunista *Aspergillus spp* que compromete principalmente el tracto respiratorio inferior y su infección es causada por la inhalación de esporas [80–82]. Las esporas suelen encontrarse en la tierra, en el polvo, en las plantas, flores, agua, material de construcción y plantas en descomposición [80]. La transmisión de persona a persona es muy rara, pero es posible en ciertas condiciones. Solamente se ha descrito un caso en un paciente en el que se realizó un desbridamiento de una herida abdominal infectada. El procedimiento se realizó en la UCI y la infección fue causada por medio de contagio por aerosoles por contacto con las esporas que causó API [83]

La API se evita por el sistema inmune porque inhibe la adhesión epitelial y la germinación por medio de los mecanismos de inmunidad innata, los macrófagos alveolares y los polimorfonucleares. Si el sistema inmune no es capaz de mitigar la infección, es posible que haya una extensión local a las estructuras adyacentes o se disemine a otros órganos como el cerebro [84–86].

El *Aspergillus fumigatus*, pertenece a la familia *Trichocomaceae*, es la especie que más afecta a los humanos y se aísla con más frecuencia en pacientes inmunocomprometidos [26]. Se han descrito múltiples especies y se dividen en la sección *Fumigati* y de esta sección los más importantes son los *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus udawae*, *Aspergillus thermotutatus* y *Aspergillus fischeri*. La no *Fumigati* son *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus* [87–89]. La biología molecular va a ser la que va a identificar cada una de las especies [90–92] La producción de sus conidios son los responsables de la dispersión fúngica y la preservación de su genoma en condiciones adversas [26]

La prevalencia global es un estimado de 3,000,000 casos por año para aspergilosis pulmonar crónica y de 250,000 casos por año de API [93]. Los factores de riesgo han sido identificados y son: la neutropenia severa y prolongada, trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos, cáncer hematológico, tumores sólidos, tratamiento con esteroides, supresores de células T, falla orgánica múltiple (hospitalización en UCI) o deficiencias inmunes adquiridas o heredadas. También, los pacientes que tienen enfermedades pulmonares crónicas tienen predisposición a API porque se asocian a tener colonización por *Aspergillus* [94,95]. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) han mostrados cultivos de esputo positivos para *Aspergillus*. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar API por los siguientes factores: uso de terapia con corticoides por más de 3 meses o una dosis de corticoide mayor de 20 miligramos/día; uso de antibióticos o infecciones respiratorias como infección por virus [96–98]. Se ha visto una correlación entre la alteración del microbioma pulmonar en los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, fibrosis quística, infección por el virus H1N1, reacciones alérgicas pulmonares con API [99]. También se han descrito una relación entre la infección por *Aspergillus* y *Pseudomonas aeruginosa* [99,100]

La hospitalización en la UCI es un factor de riesgo importante para API y de los pacientes críticos los que mayor riesgo tienen de presentar API son los pacientes que tienen mayor número de comorbilidades [99]. Las comorbilidades más prevalentes son la enfermedad pulmonar crónica, la presencia de coagulopatías, falla cardiaca congestiva, diabetes, enfermedad hepática, falla renal, desequilibrio hidroelectrolítico, uso de corticoides, infección de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección por influenza

(especialmente H1N1), trasplante renal, sepsis, choque séptico, periodos prolongados de ventilación mecánica y pérdida de peso [97,101]. Se ha descrito que la incidencia es variable y corresponde a 0.3 a 19% de los pacientes críticos [10]. La API se ha asociado a un predictor de mortalidad en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas o por infección por influenza [76,102,103]

Los signos clínicos y los síntomas respiratorios no son específicos y el paciente puede presentar fiebre de intensidad variable, tos, producción de esputo, disnea, dolor torácico pleurítico, broncoespasmo y hemoptisis [104]. La fiebre se caracteriza por ser resistente a los antibióticos, este puede ser el único signo en las etapas tempranas de la enfermedad y no se va a presentar en los pacientes con inmunocomprometidos o los pacientes con corticoides [101]

La aspergilosis invasiva traqueobronquial (AIT) es rara y se presenta en el 7% de los casos. Se asocia a ulceraciones y lesiones tipo placa (pseudo membrana) que va a comprometer de forma extensa las vías aéreas inferiores y se asocia a necrosis de la mucosa [105]. Se presenta principalmente en pacientes con VIH, trasplante de pulmón y radioterapia [105–107].

Se debe realizar tomografía de tórax cada vez que haya sospecha y solamente se debe hacer tomografía de tórax con contraste en caso de que las lesiones estén cerca de vasos sanguíneos o en presencia de hemoptisis [11,108,109]. La API tiene dos tipos de patrones radiológicos: la forma angioinvasiva y la forma invasiva de la vía aérea. La forma angioinvasiva se caracteriza por afectar a los pacientes inmunocomprometidos [109]. Se caracteriza por la penetración de las hifas dentro de las paredes de los vasos sanguíneos causando trombos de hongos [11,109]. Los hallazgos tomográficos clásicos son macro nódulos mayores de 1 centímetro y van a estar rodeados del signo del halo [11,108,109]. El signo del halo se define como una zona perimétrica de vidrio esmerilado y menos densa que el nódulo [109]. Este nódulo es un hallazgo temprano y se va a desaparecer entre los días 5 a 10 y lo que refleja es una hemorragia perilesional [110]. No es un signo específico porque se ha observado en infecciones por moho, infecciones bacterianas, bronquiolititis obliterante con neumonía en organización, granulomatosis con poliangeitis, metástasis y lesiones focales pulmonares [31]. La forma invasiva de la vía aérea es predominante en los pacientes no neutropénicos y se evidencia engrosamiento de las paredes bronquiales con nódulos centrolobulillares [31]. El

patrón típico es de árbol en gemación que refleja diseminación endobronquial de la infección. Este patrón es común en infecciones por bacterias y por otros hongos [111,112]. El rol de la tomografía es para evaluar si el paciente se beneficia de confirmación micológica para API y para iniciar terapia preventiva [101]

La fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar es importante para el diagnóstico de aspergilosis y se debe realizar en los pacientes con sospecha de API [108]. El lavado usualmente se realiza en bronquios segmentarios o subsegmentarios de la zona más afectada de la tomografía y se utiliza solución salina. A la muestra se debe hacer un examen citológico, tinción de Gram, galactomanano, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para *Aspergillus*. Otras tinciones pueden realizarse de acuerdo con la clínica del paciente y sirven para descartar infecciones concomitantes con otros microorganismos [113].

A nivel microbiológico, se debe hacer una confirmación de la presencia del *Aspergillus* para poder hacer un diagnóstico preciso. Los exámenes disponibles son: la visión bajo el microscopio, cultivos, galactomanano, B-d-glucano, detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la histopatología [101]. El primer paso para un análisis microbiológico son las muestras de esputo, aspiración traqueal y lavado bronco alveolar. El problema es que el rendimiento es muy bajo pero la sensibilidad puede mejorar utilizando calco flúor blanco [114]. *Aspergillus* muestra hifas septadas, ramificadas, en ángulo agudo que los diferencia de los *Mucorales* pero no de los hialohipomicetos no *Aspergillus* [101]. El cultivo es el estándar de referencia para el diagnóstico y debe realizarse siempre, especialmente cuando el material es insuficiente [11] En caso de sospecha de crecimiento atípico o sospecha de resistencia, se debe realizar secuenciación del ADN por medio de espectrometría de masas o por pruebas moleculares. Se han descrito resistencia a polienos y azoles por lo que se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad a los pacientes que no estén respondiendo a terapia [11,108]

Otra prueba que se puede realizar es el examen de detección de galactomanano. El galactomanano es un componente polisacárido de la pared del *Aspergillus*. Este examen se puede tomar en sangre o/y en el lavado broncoalveolar. Los resultados son expresados como un índice en comparación con un control [101]. Se ha descrito falsos positivos por reactividad cruzada con otros microorganismos en sangre y en lavado broncoalveolar por *Fusarium* spp.

Paecilomyces spp. Penicillium spp. Acremonium spp. Alternaria sp.p Wangiella dermatidis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatidis. También, se ha visto con el uso de antibióticos betalactámicos, mucositis, uso de Plasmalyte y la enfermedad de injerto contra huésped [115]. La sensibilidad es de 60 a 80% en los pacientes con cáncer hematológico y en los pacientes no neutropénicos la sensibilidad es menor de 50%. La especificidad es mayor de 90% en la mayoría de los estudios. A pesar de que no haya un punto de corte, se considera que un valor aislado mayor de 0.5 o un valor mayor de 0.7 con dos pruebas mayores de 0.5, se pueden catalogar como positivas [11,108].

El 1-3 beta D glucano hace parte de la pared del hongo incluyendo el *Aspergillus*, *Candida* spp, *Pneumocystis jirovecii* pero excluye *Mucorales* y *Cryptococcus*. No suele realizarse de rutina porque carece de especificidad [11]

Por último, la reacción en cadena de polimerasa para *Aspergillus* en sangre o en lavado broncoalveolar se puede utilizar como prueba diagnóstica. La sensibilidad es de 70 a 90% y tiene un valor predictivo negativo alto. Tiene reacción cruzada con *Penicillium* spp, *Fusarium* spp y *Rhizopus oryzae*. Se puede utilizar cuando no hay cultivos positivos [116]

El diagnóstico debe hacerse de forma temprana para tener mejores desenlaces en los pacientes. Sigue siendo un diagnóstico difícil, pero existen criterios que se basan en los hallazgos clínicos, radiológicos y micológicos. Es necesario tener en cuenta que *Aspergillus* puede colonizar el tracto respiratorio haciendo que el aislamiento en las muestras del tracto respiratorio no sean sinónimo de infección y de requerimiento de tratamiento. Por tal razón, es necesario que se realice una tomografía de tórax y realizar múltiples exámenes de laboratorios (ya mencionados) para poder confirmar el diagnóstico [101].

### **Definiciones de CAPA para estudios clínicos y diagnóstico**

CAPA se define como aspergilosis pulmonar invasiva que precede a la infección por COVID 19. Los pacientes que tiene síntomas clínicos de COVID 19 con una prueba positiva para COVID 19 (antígeno y RT PCR), que desarrollan una insuficiencia respiratoria que requieren hospitalización en la UCI, se consideran en riesgo de desarrollar CAPA. Se han realizado múltiples guías y consensos para poder hacer diagnóstico de esta coinfección [117]. Por esta

razón, se crearon criterios para realizar definiciones de caso de acuerdo con los hallazgos clínicos, radiológicos y micológicos. El primero en realizar estos criterios fue la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y el Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (EORT/MSG). A nivel clínico, todos los pacientes deben tener una de las siguientes características: neutropenia severa, antecedente de trasplante alogénico de células madre/órganos sólidos, uso de terapia con corticoides (0.3 miligramos/kilogramo/día por >3 meses), malignidad hematológica, inmunodeficiencia congénita/adquirida/heredada, o tratamiento con inmunosupresores de células T o B. A nivel radiológico que tiene que tener uno de los siguientes hallazgos: lesiones densas, bien circunscritas con o sin signo del halo, signo del aire creciente, cavitaciones o consolidación lobar o segmentaria. A nivel micológico, exponen tres definiciones de caso: probada, probable y posible. El caso probado se define cuando hay evidencia histopatológica o microscópica de hifas septadas con evidencia de daño tisular o cultivo positivo de tomado de material estéril. El caso probable cuando hay una prueba directa positiva de cultivo por microscopia en esputo, aspirado endotraqueal y lavado bronco alveolar; o hay dos o más reacciones en cadena de la polimerasa positivas para *Aspergillus* spp en lavado bronco alveolar o suero; o hay una prueba indirecta positiva de galactomanano en suero o en lavado bronco alveolar. El caso posible se cumple cuando hay presencia de factores del huésped y características clínicas en ausencia de hallazgos micológicos [118]

La Sociedad Americana de Tórax (ATS) creó un nuevo algoritmo clínico para diagnosticar Aspergilosis pulmonar invasiva en los pacientes críticos y lo hizo porque es difícil que los pacientes hospitalizados en la UCI puedan cumplir con alguna de las categorías propuestas por la EORTC/MSG. Existen múltiples razones por las cuales un paciente crítico no podría cumplir con los criterios propuestos: la imposibilidad de realizar biopsias ya que estarían contraindicadas de acuerdo con la gravedad del paciente; las definiciones de probable o posible están solamente validadas para los pacientes inmunocomprometidos; los hallazgos imagenológicos son inespecíficos y la detección de galactomanano tiene bajo rendimiento en los pacientes no neutropénicos. Por lo tanto, se plantearon los criterios solamente para los pacientes críticos que fueron desarrollados por CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology y AspICU que posteriormente modificó sus criterios realizando nuevos

algoritmos que son el AspICU modificado y AspICU modificado del grupo de estudio de micosis alemán/belga [12].

Para CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology todos los pacientes que tienen una prueba positiva para COVID 19 por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT PCR) en las primeras dos semanas de admisión al hospital y admisión a la UCI o prueba positiva para COVID 19 por RT PCR en las primeras 72 a 96 horas después de la admisión a la UCI, están en riesgo para desarrollar infecciones, especialmente infecciones oportunista, por el requerimiento de tratamiento con corticoides, el estado crítico del paciente y el uso de antibióticos de amplio espectro [76,119]. Esta iniciativa creó criterios clínicos, radiológicos y micológicos para hacer una definición de caso con mejor exactitud. A nivel clínico, los pacientes tienen que cumplir con una de las siguientes características: fiebre refractaria a pesar de 3 días de tratamiento antibiótico, dolor pleurítico, disnea o hemoptisis. A nivel radiológico deben tener hallazgos radiológicos anormales en tomografía de tórax o radiografía de tórax. A nivel micológico lo definen como caso posible, caso probable y caso probado. El caso posible es una muestra positiva para pruebas con validación incompleta con mejoría clínica con antifúngicos. Requiere nódulos o infiltrados pulmonares documentados preferiblemente en tomografía de tórax y evidencia micótica (microscopia, cultivos o galactomananos positivos) en muestras que no corresponden al lavado bronco alveolar. El caso probable se define como la evidencia microscópica de elementos fúngicos en el lavado bronco alveolar, cultivo de lavado bronco alveolar positivo, índice sérico de galactomanano  $>0.5$  de razón de densidad óptima o lavado bronco alveolar con galactomanano positivo  $>1$  o 2 razón de densidad óptima; o más pruebas de reacción en cadena de la polimerasa positivas séricas o en lavado bronco alveolar; o reacción en cadena de la polimerasa positiva única para *Aspergillus* en sérica o en lavado bronco alveolar [120].

Posteriormente, la ATS, se realizó modificaciones para los pacientes con COVID 19 porque estos pacientes comparten los factores de riesgo para API clásicamente reportados. Por lo tanto, se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa, la serología y biomarcadores de angioinvasión para el diagnóstico de CAPA creando otros criterios que fueron los de la iniciativa AspICU [76,119]. Para AspICU los pacientes tienen que tener una de las siguientes características clínicas: fiebre refractaria a pesar de 3 días de tratamiento antibiótico, fiebre

recurrente de al menos 48 horas a pesar de tratamiento antimicrobiano, dolor pleurítico, disnea, hemoptisis o empeoramiento de la falla respiratoria a pesar de terapia antimicrobiana y soporte ventilatorio. A nivel radiológico deben tener hallazgos radiológicos anormales en la radiografía o tomografía de tórax. A nivel micológico se exponen tres definiciones de caso: probada, putativa, colonización. La probada se define como la evidencia histopatológica o microscópica de hifas septadas con evidencia de daño tisular o cultivo positivo de tomado de material estéril. La putativa se define como cultivo positivo de muestra tomada del aparato respiratorio inferior en un paciente con factores de riesgo del huésped como: neutropenia grave, neoplasia hematológica/oncológica tratada con agentes citotóxicos, terapia con corticosteroides (equivalente a prednisona, >20 miligramos/día, inmunodeficiencia congénita/adquirida o cultivo semicuantitativo positivo del lavado bronco alveolar en ausencia de crecimiento bacteriano. Y la colonización cuando no se cumple ninguno de los criterios necesarios para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva [12].

Posteriormente, la ATS, se realizó modificaciones para los pacientes con COVID 19 porque estos pacientes comparten los factores de riesgo para API clásicamente reportados. Por lo tanto, se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa, la serología y biomarcadores de angioinvasión para el diagnóstico de CAPA creando los criterios AspICU modificado que incorpora la reacción en cadena de la polimerasa, serología y biomarcadores de angioinvasión [76,119].

Para AspICU modificado los pacientes tienen que cumplir con una de las siguientes características clínicas: fiebre refractaria a pesar de 3 días de antibiótico, fiebre persistente por al menos 48 horas a pesar de terapia antimicrobiana, dolor pleurítico, disnea, hemoptisis y empeoramiento de falla respiratoria a pesar de soporte ventilatorio. A nivel radiológico debe tener hallazgos radiológicos anormales en la radiografía o tomografía de tórax. A nivel micológico se definen tres casos: caso probado, caso putativo, caso probable. El caso probado se define como la evidencia histopatológica o microscópica de hifas septadas con evidencia de daño tisular o cultivo positivo de tomado de material estéril. El caso putativa se define como la presencia de un espécimen positivo de una muestra del tracto respiratorio inferior con factores de riesgo del huésped: neutropenia severa, malignidad hematológica/oncológica, malignidad tratada con agentes citotóxicos, corticoides a altas dosis o inmunodeficiencias

congénitas/adquiridas; o cultivo semicuantitativo positivo en lavado bronco alveolar o reacción en cadena de la polimerasa positiva en ausencia de crecimiento fúngico. El caso probable es un caso putativo con un biomarcador sérico positivo [3]

Para AspICU modificado del grupo de estudio de micosis alemán/belga, el paciente debe cumplir con una de las siguientes características clínicas: fiebre refractaria a pesar de 3 días de antibiótico, fiebre persistente por al menos 48 horas a pesar de terapia antimicrobiana, dolor pleurítico, disnea, hemoptisis y empeoramiento de falla respiratoria a pesar de soporte ventilatorio. A nivel radiológico debe tener hallazgos radiológicos anormales en la radiografía o tomografía de tórax. A nivel micológico se definen dos casos: el caso probado y putativo. El caso probado se define como la evidencia histopatológica o microscópica de hifas septadas con evidencia de daño tisular o cultivo positivo de tomado de material estéril y el caso putativo se define como cultivo de lavado bronco alveolar positivo o galactomanano en lavado bronco alveolar  $>1$  de índice de razón óptica o galactomanano sérico  $>0.5$  de índice de razón óptica [76].

Los anteriores criterios sirven para brindar un diagnóstico oportuno para dar inicio al tratamiento temprano que impactará en el desenlace del paciente [30].

### **3 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la evolución clínica, diagnóstica y terapéutica de pacientes mayores de edad con infección por COVID 19 asociada a aspergilosis pulmonar invasiva ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá entre el periodo transcurrido del 01 de abril del 2020 hasta 01 abril del 2022?

### **4 Objetivos**

#### **4.1 *Objetivo general***

Describir las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de pacientes mayores de edad con infección por COVID 19 y aspergilosis pulmonar invasiva ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá entre 01 de abril del 2020 hasta 01 abril del 2022

#### **4.2 *Objetivos específicos***

1. Describir las características las características demográficas, incluyendo edad, sexo y comorbilidades presentes de los pacientes con infección por COVID 19 y API en la serie de casos.
2. Describir los métodos diagnósticos utilizados para identificar la API en pacientes con infección por COVID 19, incluyendo hallazgos clínicos, radiológicos, cultivos microbiológicos y biomarcadores serológicos según las guías diagnósticas EORTC/MSG y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology para realizar la definición de caso
3. Describir los tratamientos administrados previo al diagnóstico de CAPA y posterior al diagnóstico de CAPA
4. Describir los enlaces clínicos incluyendo el uso de vasopresores, la duración de la ventilación mecánica, la duración de estancia hospitalaria en la UCI y la mortalidad

## **5 Metodología**

### **5.1 *Tipo y diseño de estudio***

Estudio observacional descriptivo de serie de casos en el que se incluyeron pacientes que ingresaron a la UCI del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) entre 01 de abril del 2020 hasta 01 abril del 2022 que desarrollaron CAPA durante su estancia en la unidad. Se

recolectaron variables demográficas, clínicas y paraclínicas relacionadas con la evolución, tratamiento y desenlace de los pacientes incluidos en la serie de casos.

## **5.2 Población y muestra**

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en la UCI con infección por COVID 19 que durante la estancia hospitalaria cumplan con los criterios diagnósticos de CAPA según las guías EORTC/MSG y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology durante el periodo comprendido entre abril del 2020 a abril del 2022 hospitalizados en la institución Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB).

## **5.3 Definiciones de caso**

Se definen los pacientes con infección viral por COVID 19 a aquellos que tengan una prueba positiva para antígeno y/o reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Se definen los casos de CAPA de acuerdo con el cumplimiento de los criterios estipulados por la guía diagnóstica utilizada EORTC/MSG y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology.

Los criterios de **EORT/MSG** expone tres esferas para el diagnóstico de CAPA:

- **A nivel clínico:** el cumplimiento de una de las siguientes características: neutropenia severa, antecedente de trasplante alogénico de células madre/órganos sólidos, uso de terapia con corticoides (0.3miligramos/kilogramo/día por >3 meses), malignidad hematológica, inmunodeficiencia congénita/adquirida/heredada, o tratamiento con inmunosupresores de células T o B.
- **A nivel radiológico:** uno de los siguientes hallazgos: lesiones densas, bien circunscritas con o sin signo del halo, signo del aire creciente, cavitaciones o consolidación lobar o segmentaria.
- **A nivel micológico:**

- El **caso probado** se define cuando hay evidencia histopatológica o microscópica de hifas septadas con evidencia de daño tisular o cultivo positivo de tomado de material estéril.
- El **caso probable** cuando hay una prueba directa positiva de cultivo p microscopia en esputo, aspirado endotraqueal y lavado bronco alveolar; o hay dos o más reacciones en cadena de la polimerasa positivas para *Aspergillus spp* en lavado bronco alveolar o suero; o hay una prueba indirecta positiva de galactomanano en suero o en lavado bronco alveolar.
- El **caso posible** se cumple cuando hay presencia de factores del huésped y características clínicas en ausencia de hallazgos micológicos [118]

Los criterios diagnósticos para la guía CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology:

- **A nivel clínico:** se debe hacer cumplimiento con una de las siguientes características: fiebre refractaria a pesar de 3 días de tratamiento antibiótico, dolor pleurítico, disnea o hemoptisis.
- **A nivel radiológico:** hallazgos radiológicos anormales en tomografía de tórax o radiografía de tórax.
- A nivel micológico:
  - El **caso posible** es una muestra positiva para pruebas con validación incompleta con mejoría clínica con antifúngicos. Requiere nódulos o infiltrados pulmonares documentados preferiblemente en tomografía de tórax y evidencia micótica (microscopia, cultivos o galactomananos positivos) en muestras que no corresponden al lavado bronco alveolar.
  - El **caso probable** se define como la evidencia microscópica de elementos fúngicos en el lavado bronco alveolar, cultivo de lavado bronco alveolar positivo, índice sérico de galactomanano >0.5 de razón de densidad óptima o lavado bronco alveolar con galactomanano positivo >1 o 2 razón de densidad óptima; o más pruebas de reacción en cadena de la polimerasa positivas

séricas o en lavado bronco alveolar; o reacción en cadena de la polimerasa positiva única para *Aspergillus* en sérica o en lavado bronco alveolar.

- El **caso probado** es la evidencia histopatológica o microscópica de hifas septadas con evidencia de daño tisular o cultivo positivo de tomado de material estéril [120].

## **5.4 Criterios de selección**

### **5.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Casos confirmados de infección por COVID 19 mediante prueba de RT-PCR o prueba de antígeno.
- Diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva asociada al episodio de infección por COVID 19 utilizando la definición de caso definidos por hallazgos clínicos, radiológicos, cultivos microbiológicos y biomarcadores serológicos según las guías diagnósticas utilizadas que fueron EORTC/MSG y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology).
- Pacientes ingresados entre las fechas especificadas 01 de abril del 2020 a 01 abril del 2022
- Pacientes con registros médicos completos que permitan la evaluación de la evolución clínica, diagnóstica y terapéutica.

### **5.4.2 Criterios de exclusión**

- Diagnóstico incierto de CAPA o falta de criterios clínicos, radiológicos o microbiológicos
- Pacientes con otro tipo de infecciones fúngicas invasivas concomitantes que puedan confundirse con CAPA
- Historias clínicas incompletas que no permitan evaluar la evolución del paciente
- Pacientes embarazadas al momento de ingreso a la UCI.

### 5.5 *Tamaño de muestra*

Considerando la naturaleza y el diseño del estudio se considera que no se requiere cálculo de tamaño de muestra. Sin embargo, se resalta que los casos reportados estarán sujetos a los criterios de elegibilidad planteados en la sección 5.4.

### 5.6 *Muestreo*

El muestreo en este estudio de serie de casos se realizó de manera no probabilística, seleccionando casos de manera consecutiva en el periodo comprendido entre el 01 abril de 2020 y el 01 de abril de 2022. La selección de los pacientes se hizo revisando los registros médicos de la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 que ingresaron a la UCI en el rango de tiempo definido. Los criterios de inclusión fueron definidos para identificar casos que presentaran características específicas de interés para el estudio. La inclusión de los pacientes al estudio también tuvo en cuenta el resto de criterios de elegibilidad mencionados en la sección 5.4.

### 5.7 *Operacionalización de variables*

*Tabla 1. Operacionalización de variables*

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
1. Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso a la unidad de cuidados intensivos	Cuantitativa	Continua	Años
2. Sexo	De acuerdo a lo registrado en la historia clínica	Categorico	Nominal	0: Mujer 1: Hombre

3. Índice de masa corporal total (IMC)	Es la medida que relaciona el peso y la estatura. Se realiza el cálculo dividiendo el peso en kilogramos entre la estatura en metros cuadrados	Cuantitativa	Continua	kg/m <sup>2</sup>
4. Peso	Es la medida de la masa de una persona	Cuantitativa	Continua	Kg
5. Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico de diabetes mellitus confirmado por historia clínica al ingreso.	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
6. Hipertensión arterial	Diagnóstico de hipertensión arterial confirmado por historia clínica al ingreso.	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
7. Cáncer	Diagnóstico de cáncer previo confirmado por historia clínica al ingreso.	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
8. Autoinmunidad	Diagnóstico de autoinmunidad previo confirmado por historia clínica al ingreso.	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
9. Dislipidemia	Diagnóstico de dislipidemia confirmado por historia clínica al ingreso.	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
10. Obesidad	De acuerdo al índice de masa corporal	Cuantitativa	Ordinal	0: Normal 1: Sobrepeso 2: Obesidad grado I 3: Obesidad grado II 4: Obesidad grado III

11. Enfermedad renal crónica	Diagnóstico por historia clínica	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
12. Enfermedades pulmonares	Diagnóstico de cualquier enfermedad pulmonar confirmada por historia clínica (ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica)	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
13. Enfermedades cardiacas	Diagnóstico de cualquier enfermedad cardiaca confirmada por historia clínica (ejemplo: falla cardiaca, enfermedad coronaria)	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
14. Enfermedades hepáticas	Diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad hepática por historia clínica	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
15. Tabaquismo	Consumo de nicotina en forma de cigarrillo en la actualidad	Categorico	Nominal	0: No 1: Si 2: Exfumador < 10 años
16. Inmunodeficiencia	Diagnóstico de cualquier enfermedad que cause inmunodeficiencia (por ejemplo: enfermedades infecciosas como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, inmunodeficiencias primarias, desnutrición crónica, etc.)	Categorico	Nominal	0: No 1: Si

17. Tiempo de síntomas para COVID 19	Periodo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa	Continua	Días
18. Tipo de prueba diagnóstica utilizada para COVID 19	Mencionar si el diagnóstico fue realizado por RT PCR o antígeno para COVID 19	Categorico	Nominal	1. RT PCR 2. Antígeno para COVID 19
19. Síndrome de dificultad respiratoria	De acuerdo a los hallazgos en el examen físico, gases arteriales y radiografía de tórax según los criterios de Berlín	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
20. SOFA de ingreso a la UCI	Su siglas en inglés corresponden a Sequential Organ Failure Assessment score. Es un puntaje que sirve como predictor para determinar el riesgo de mortalidad al ingreso a la unidad de cuidado intensivo	Cuantitativa	Continua	Puntuación
21. Fiebre refractaria a a las 72 horas de antibiótico	Elevación de la temperatura corporal por encima del rango normal debido a una respuesta fisiológica por encima de 38.3 grados centígrados durante tres días a pesar del uso de antibiótico por más de 72 horas	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
22. Fiebre persistente por al menos 48 horas a pesar del uso de antibióticos	Elevación de la temperatura corporal por encima del rango normal debido a una respuesta fisiológica por encima de 38.3 grados	Categorico	Nominal	0: No 1: Si

	centígrados durante 48 horas a pesar del uso de antibiótico por más de tres días			
23. Dolor pleurítico y disnea	Dolor torácico durante la respiración que está asociado a dificultad respiratoria	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
24. Hemoptisis	Expectoración de sangre proveniente del aparato respiratorio inferior	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
25. Neutropenia severa	Valores de neutrófilos en sangre menores de 500 células por milímetros cúbicos. Muestra tomada en sangre	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
26. Cambios de las características de la producción de secreciones	Cambios en la cantidad y de la coloración de secreciones del tracto respiratorio	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
27. Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro	Uso de antibióticos por más de 7 días que sean para bacterias resistentes	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
28. Empeoramiento de la falla respiratoria a pesar de terapia antimicrobiana y soporte ventilatorio	A pesar del uso de ventilación mecánica y el uso de terapia antimicrobiana efectiva el paciente tiene deterioro de parámetros ventilatorios e índices de oxigenación	Categorico	Nominal	0: No 1: Si

29. Tratamiento de inmunosupresoras de células T o B	Uso de medicamentos que suprimen la función de las células T o B	Categorico	Nominal	0: No 1: Si
30. Definición de caso de acuerdo con las guías para EORT/MSG	Mencionar cuál es la definición de caso de CAPA de acuerdo con el cumplimiento de criterios de la guía EORT/MSG descritas en la sección 5.3.1	Categorico	Nominal	1. Probable 2. Probada 3. Posible
31. Definición de caso de acuerdo con las guías para CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology	Mencionar cuál es la definición de caso de CAPA de acuerdo con el cumplimiento de criterios de la guía CAPA- European Excellence Centre for Medical Mycology descritas en la sección 5.3.1	Categorico	Nominal	1. Probable 2. Probada 3. Posible
32. Tiempo transcurrido durante la hospitalización en la unidad de cuidado intensivo para el diagnóstico de CAPA	Mencionar el tiempo en día desde la hospitalización en la unidad de cuidado intensivo hasta el diagnóstico de CAPA	Cuantitativa	Continua	Días
33. Tipo de especie de Aspergillus spp. Aislada en cultivos	Mencionar la especie aislada en los cultivos positivos	Categorico	Nominal	1. Aspergillus fumigatus 2. Aspergillus flavus 3. Aspergillus niger 4. Aspergillus nidulans 5. Aspergillus oryzae

34. Lugar de aislamiento de Aspergillus spp	Mencionar el sitio donde se aisló Aspergillus spp	Categorico	Nominal	1. Aspirado traqueal 2. Lavado broncoalveolar
35. Fibrobroncoscopia	A los pacientes a los que se les realizó el procedimiento, se debe mencionar los hallazgos	Categorica	Nominal	Variable tipo texto
36. Galactomanano sérico	Polisacárido de la pared celular de Aspergillus spp. Utilizado como biomarcador en el diagnóstico de aspergilosis invasiva en sangre	Cuantitativa	Continua	Expresada en valores de razón de densidad óptica
37. Galactomanano en lavado broncoalveolar	Polisacárido de la pared celular de Aspergillus spp. Utilizado como biomarcador en el diagnóstico de aspergilosis invasiva en lavado broncoalveolar	Cuantitativa	Continua	Expresada en valores de razón de densidad óptica
38. Hallazgos radiológicos en la tomografía de tórax o en radiología de tórax	Describir los hallazgos encontrados en la tomografía de tórax o en la radiografía de tórax que sean sospechosos de CAPA de acuerdo con las guías <b>EORT/MSG</b> [118]	Categorico	Nominal	1. Inespecíficos 2. Lesiones densas, bien circunscritas con o sin signo del halo 3. Signo del aire creciente 4. Cavidad
39. Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Periodo transcurrido desde el ingreso al egreso de la UCI	Cuantitativa	Continua	Días

40. Ventilación mecánica	Requerimiento de intubación orotraqueal	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
41. Días de ventilación mecánica	Número de días de ventilación mecánica	Cuantitativa	Continua	Número de días
42. Uso de vasopresores	Mencionar si fue necesario el uso de vasopresores	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
43. Noradrenalina	Mencionar si se hizo uso de noradrenalina	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
44. Vasopresina	Mencionar si se hizo uso de vasopresina	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
45. Dobutamina	Mencionar si se hizo uso de dobutamina	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
46. Levosimendán	Mencionar si se hizo uso de levosimendan	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
47. Milrinone	Mencionar si se hizo uso de milrinone	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
48. Azul de metileno	Mencionar si se hizo uso de azul de metileno	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
49. Adrenalina	Mencionar si se hizo uso de adrenalina	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
50. Recuento de leucocitos	Recuento de leucocitos en sangre al ingreso a la unidad de cuidado intensivo en sangre	Cuantitativa	Continua	Células por campo

51. Recuento de neutrófilos	de	Recuento de neutrófilos en sangre al ingreso a la unidad de cuidado intensivo en sangre	Cuantitativa	Continua	Células por campo
52. Recuento de linfocitos	de	Recuento de linfocitos en sangre al ingreso a la unidad de cuidado intensivo en sangre	Cuantitativa	Continua	Células por campo
53. Hemoglobina		Proteínas transportadoras de oxígeno presente en los eritrocitos. Se mide según su concentración en sangre	Cuantitativa	Continua	Gramo/decilitro
54. Plaquetas		Recuentos de plaquetas en sangre al ingreso a la unidad de cuidado intensivo en sangre	Cuantitativa	Continua	Células por campo
55. Creatinina		Producto de desecho generado por el metabolismo de la creatina en los músculos en sangre	Cuantitativa	Continua	Miligramos/decilitro
56. Nitrógeno ureico		Cantidad de nitrógeno de la sangre que proviene de la urea y es eliminado por los riñones medidos en sangre	Cuantitativa	Continua	Miligramos / decilitro
57. Bilirrubinas		Producto de degradación de la hemoglobina en los eritrocitos tomados en sangre	Cuantitativa	Continua	Miligramos/decilitro
58. Aspartato aminotransferasa sérica (AST)		Es una enzima que se encuentra en el hígado, corazón y músculos. Se	Cuantitativa	Continua	U/L

	cuantifica sus niveles en sangre			
59. Alanino aminotransferasa sérica (ALT)	Es una enzima que se encuentra en el hígado, riñones, músculos y corazón. Se cuantifican los niveles en sangre	Cuantitativa	Continua	U/L
60. Dímero D	Niveles de dímero D en sangre al ingreso a la unidad de cuidado intensivo en sangre	Cuantitativa	Continua	Miligramos/decilitro Si es al ingreso
61. Ferritina	Niveles de ferritina en sangre	Cuantitativa	Continua	Microgramos/Litro
62. Troponina	Medición de niveles de troponina en sangre	Cuantitativa	Continua	Miligramos/decilitro
63. Deshidrogenasa láctica (LDH)	Medición de niveles de deshidrogenasa láctica en sangre	Cuantitativa	Continua	Miligramos/decilitro
64. PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (PAFI)	Medida calculada que busca relacionar la función pulmonar y la oxigenación efectiva. Se deriva de la toma de gases arteriales y la presión de FIO <sub>2</sub> administrada al paciente.	Cuantitativa	Continua	mmHg
65. Lactato	Cuantificación de niveles en sangre de lactato en sangre	Cuantitativa	Continua	mmol/L
66. Proteína C reactiva (PCR)	Biomarcador inflamatorio producido por el hígado. Cuantificación de niveles en sangre	Cuantitativa	Continua	mg/L

67. Uso de corticoides	Administración de corticoides	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
68. Mención del protocolo utilizado para hacer uso de un corticoide diferente a la dexametasona	Mencionar si se utilizó otro corticoide diferente a dexametasona de acuerdo a protocolos para tratamiento coadyuvante de choque séptico	Categorico	Nominal	1.APPROCHS 2.CORTICUS 3.ADRENAL 4. HYPRESS
69. Otros corticoides utilizados	Mencionar corticoide adicional utilizado a parte de los protocolos mencionados previamente a la variable previa	Categorico	Nominal	0. No aplica 1. Metilprednisolona 2. Prednisolona 3. Prednisona 4. Betametasona
70. Dosis total de corticoide utilizado en miligramos totales de prednisolona	Cuantificar la cantidad de corticoide utilizado durante toda la hospitalización y calcular la totalidad de dosis administrada en miligramos del paciente según la equivalencia a prednisolona	Cuantitativa	Nominal	Mg
71. Dosis de prednisolona en mg/kg/día	Cuantificar la dosis total de prednisolona en miligramos según peso administrado por día	Cuantitativa	Nominal	Mg/kg/días
72. Días de duración de corticoides	Cantidad de días de corticoides utilizados	Cuantitativa	Continua	Días
73. Choque séptico	Presencia de choque séptico	Categorico	Nominal	0. No 1. Si

74. Sobreinfección bacteriana	Mencionar si el paciente tuvo sobreinfección bacteriana con aislamiento de gérmenes en panel de sepsis, panel de neumonía, panel gastrointestinal, hemocultivos, urocultivo o cultivos de aspirado endotraqueal	Categorico	Nominal	Variable tipo texto
75. Antibióticos	Uso de antibióticos	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
76. Mención del antibiótico utilizado	Mencionar el antibiótico utilizado durante la hospitalización	Categorico	Nominal	Variable tipo texto
77. Tiempo para el inicio de antifúngico	Mencionar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CAPA hasta la administración del antifúngico	Cuantitativa	Continua	Días
78. Mención del antifúngico utilizado	Mencionar el antifúngico utilizado durante la hospitalización	Categorico	Nominal	Variable tipo texto
79. Uso de terapia de reemplazo renal	Mencionar si el paciente necesitó terapia de reemplazo renal (hemodiafiltración veno venosa continua o intermitente)	Categorico	Nominal	0. No 1. Si
80. Desenlace	Mencionar cual fue el desenlace final de paciente hasta la muerte o el egreso	Categorico	Nominal	0. Muerto 1. Vivo

## ***5.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos***

### ***5.8.1 Herramienta y proceso de recolección***

La herramienta de recolección de datos fue construida en base a la tabla de variables explicada en secciones previas. La recolección se llevó a cabo utilizando una hoja de cálculo de Google (Google Sheet) asociada a la cuenta de la investigadora principal (VP). Esta herramienta permitió la entrada de datos manual y colaborativa en tiempo real por el equipo investigador. Las medidas de seguridad incluyeron acceso restringido mediante autenticación de dos factores solo para los investigadores garantizando la protección y confidencialidad de la información. La recolección de la información demográfica y clínica de los pacientes fue realizada durante el periodo del 01 de abril del 2020 a 01 abril del 2022. Para efectos del análisis estadístico la investigadora principal se encargó de anonimizar la base de datos recolectada.

#### ***5.8.1.1 Prueba piloto de la herramienta***

Se realizó un estudio piloto inicial con dos pacientes para evaluar la viabilidad y efectividad de la herramienta de recolección de datos. Los datos y procedimientos del piloto fueron revisados y ajustados según fue necesario por el equipo metodológico antes de proceder con la recolección de datos completa.

### ***5.8.2 Control de calidad de datos***

Para asegurar la calidad de los datos, se implementaron los siguientes procedimientos de control de calidad:

- **Revisión Periódica:** La investigadora principal revisó los datos ingresados mensualmente para identificar y corregir posibles errores relacionados con la historia clínica de cada paciente.
- **Verificación Cruzada:** El experto temático llevó una revisión de la coherencia de los datos recolectados a la mitad del periodo de recolección y al final de la recolección de los datos para asegurar su exactitud.

- **Capacitación:** Se llevaron a cabo reuniones de entrenamiento entre las dos investigadoras que recolectaron datos para preparar el proceso de recolección y prever posibles dificultades en la recolección de datos correctamente

### ***5.8.3 Plan de procesamiento de muestras biológicas***

Para hacer diagnóstico de COVID 19 se tomó una muestra tipo hisopado nasofaríngeo para realizar la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT PCR). La muestra se tomó utilizando un hisopado nasofaríngeo insertando un hisopo en las dos fosas nasales posteriores y se frotó suavemente para obtener células epiteliales. Posteriormente, se colocó el hisopo en un tubo con medio de transporte viral estéril hacia el laboratorio de microbiología donde es procesada. La RT PCR para COVID 19 utilizada es SARS COV 2 R-GENE de BioMerieux que identifica genes conservados de COVID 19, el gen N y el gen RdRp que garantizan una alta especificidad y sensibilidad. Este kit proporciona resultados en menos de 4 horas. Para el antígeno, también se toma una muestra de hisopado nasofaríngeo, también se utilizó el kit de bioMérieux utilizando el BIOFIRE SPOTFIRE system. Este método utiliza RT PCR para detectar múltiples patógenos respiratorios incluyendo COVID 19.

Los lavados bronco-alveolares (BAL) tomados por fibrobroncoscopia, se realizaron introduciendo solución salina estéril en el árbol bronquial y recuperando el líquido para su análisis. Los aspirados traqueales se realizaron introduciendo una sonda por el tubo orotraqueal. Las muestras fueron transportadas al laboratorio de microbiología en menos de 2 horas para preservar la integridad y viabilidad microbiológica de la muestra. Se realizó un examen microscópico directo con la tinción Gram para identificar la presencia de otros microorganismos diferentes al hongo en cuestión y para evaluar la calidad de la muestra. Posteriormente, las muestras se cultivaron en tubos de agar Sabouraud más cloranfenicol (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Francia) a 30°C y 35°C durante un máximo de 21 días. La identificación de los hongos se realizó con microscopia por parte del servicio de microbiología del hospital Fundación Santa Fe de Bogotá. La interpretación de los datos fue: positivo o negativo. El resultado positivo se define como el aislamiento de *Aspergillus* spp en muestra de lavado bronco alveolar o aspirado traqueal y negativo cuando no se realizó el aislamiento microbiológico del hongo.

El galactomanano se tomó a partir de las muestras de BAL y suero se midió con un ensayo inmunoenzimático tipo sándwich y los valores cuantitativos se proporcionaron como índice de razón óptica (ODI). Para la recolección de muestras en suero, se tomaron 5 mililitros en un tubo sin anticoagulante, se permite que la muestra se coagule y luego se centrifuga para separar del suero. Se mantuvo la muestra refrigerada entre 2 a 8 grados Celsius y se utilizaron contenedores estériles para evitar contaminación. Posteriormente, se agregó 100 microlitros de tampón de pretratamiento y se calentó a 120 grados Celsius durante 6 a 8 minutos. Se utilizó el ensayo inmunoenzimático tipo sándwich (Platelia Aspergillus™; Bio- Rad Laboratories, Hércules, California, Estados Unidos). Se consideró positivo si presentaba un índice de razón óptica mayor de 0.5. Para la recolección de muestras en BAL, se utilizó la solución salina esteril almacenando en un tubo estéril y sellado, se añadió 100 microgramos de tapón de pretratamiento, se calentó a 120 grados Celsius durante 6 a 8 minutos. También, se utilizó el ensayo inmunoenzimático tipo sándwich (Platelia Aspergillus™; Bio- Rad Laboratories, Hércules, California, Estados Unidos). Se considera que la prueba es positiva cuando el índice es mayor de 1.

### ***5.9 Plan análisis de datos***

Considerando el diseño previamente explicado se realizó un análisis descriptivo enfocado en describir la evolución clínica, diagnóstica y terapéutica de los pacientes con CAPA ingresados en la UCI de la FSFB. Las variables se dividieron en varias categorías:

- **Sociodemográficas:** edad, peso, sexo, índice de masa corporal y comorbilidades.
- **Clínicas:** días de síntomas de COVID 19, prueba utilizada para la confirmación diagnóstica de COVID 19, la puntuación de SOFA de ingreso a la UCI, resultados de laboratorios y gases arteriales.
- **Relacionadas con el diagnóstico de CAPA:** los síntomas de CAPA, resultados de las evaluaciones de las dos guías diagnósticas utilizadas, tiempo hasta el diagnóstico de CAPA y requerimiento de terapia de reemplazo renal.
- **Relacionadas con el tratamiento:** uso de vasopresores, tipo de tratamiento antibiótico utilizado, uso de corticoides, uso de antifúngico.

- **Resultados clínicos:** uso de vasopresores, días de ventilación mecánica, estancia en UCI y mortalidad.

El análisis descriptivo de las variables se realizará utilizando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, como la edad y el tiempo de estancia en UCI, y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, como el sexo, las comorbilidades y el tipo de tratamiento. El análisis fue realizado con el software estadístico R (V 4.3.3). Considerando el diseño del estudio, los valores faltantes fueron cotejados con la información de la historia clínica antes de determinar que dicho valor no pudo ser obtenido.

### ***5.10 Alcances y límites de la investigación***

La descripción detalla de los pacientes con CAPA ayuda a caracterizar las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas utilizadas. También, ayuda a identificar los patrones comunes de la enfermedad. Se pueden describir los métodos utilizados para el diagnóstico de CAPA (cultivos, galactomanano sérico, galactomanano en BAL, reacción en cadena de la polimerasa del hongo, hallazgos radiológicos, tratamientos utilizados antes del diagnóstico y tratamiento posterior al diagnóstico). Se puede describir la dificultad del diagnóstico para la definición de caso que es variable según las guías vigentes. Es útil para detallar los antifúngicos utilizados y la identificación de desenlaces clínicos como complicaciones infecciosas y mortalidad. Ayuda a generar hipótesis para estudios futuros sobre la identificación de factores de riesgo, la eficacia del tratamiento o impacto de CAPA en la mortalidad.

Los límites de la investigación son por la naturaleza del estudio de serie de casos, en donde hay una ausencia de grupo control. No es posible hacer una comparación de pacientes con y sin CAPA. Al tratarse de un grupo pequeño de pacientes, no se puede hacer una generalización de los resultados o análisis estadísticos robustos.

## **6 Aspectos éticos**

La investigación se llevó a cabo respetando los estándares éticos y científicos internacionales, incluyendo el Código de Núremberg, el Informe Belmont y la Declaración de Helsinki (2013), los cuales regulan los estudios en seres humanos dentro del ámbito médico. Para garantizar el cumplimiento de estas normativas, únicamente participaron profesionales con la formación, educación y certificaciones necesarias en las áreas científica y ética. El desarrollo del estudio estuvo a cargo de especialistas en el área de la salud que aplicaron los cuatro principios éticos fundamentales de la medicina, asegurando la correcta gestión y preservación de los datos recopilados, en concordancia con los lineamientos científicos vigentes

En cuanto a la protección de los participantes, se respetaron los artículos 9 y 24 de la Declaración de Helsinki: “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal”. Estos artículos establecen la obligación del médico de velar por la vida, el bienestar, la dignidad, la integridad, el derecho a la privacidad y la confidencialidad de la información personal de quienes participan en estudios médicos. Además, se adoptaron todas las medidas de precaución necesarias para resguardar la identidad de los sujetos y proteger sus datos personales

De igual manera, la investigación cumplió con las regulaciones nacionales establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Según lo estipulado en su artículo 11, este estudio fue clasificado como sin riesgo que implica la documentación a través de registros clínicos retrospectivamente y donde no se realizan intervenciones o modificaciones intencionadas de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas, o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Previo al inicio del estudio, se obtuvo la aprobación oficial del Comité Corporativo de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Asimismo, la divulgación de los resultados se realizó conforme a los principios de la Declaración de

Helsinki. Cabe destacar que en los instrumentos utilizados para la recolección de información no se incluyeron datos personales que permitieran la identificación de los participantes

### ***6.1 Equipo de investigación***

El departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá tiene un recorrido de más de 10 años en área de investigación. Cuenta con orientación docente, recursos económicos y recursos académicos para la responder preguntas de investigación para el beneficio de los pacientes. Se han creado múltiples grupos de investigación conformados por médicos especialistas, subespecialistas, rurales y estudiantes en formación.

Por lo anterior, este proyecto de investigación se realizó bajo la supervisión del Doctor Freddy Guevara jefe del servicio de infectología y la Doctora Yenny Cárdenas intensivista y jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. De igual modo, tendrá el acompañamiento de Javier Amaya médico con maestría en epidemiología clínica

### ***6.2 Categoría de la investigación***

Como se mencionó previamente, según resolución No 8430 de 1993 la investigación es **sin riesgo** por su naturaleza descriptiva.

### ***6.3 Proceso de obtención de consentimiento informado***

Al tratarse de un estudio de naturaleza observacional y descriptiva, se definió en conjunto con el comité de ética en investigación de la FSFB que no era necesaria la utilización de consentimiento informado porque la investigación se basó en datos clínicos recolectados previamente durante la atención médica rutinaria. Sin embargo, como medida de protección de la identidad de los pacientes se garantizó la anonimización de la información haciendo cumplimiento de las normativas de protección de datos personales. Además de esto, es una investigación sin riesgo donde la participación no implica riesgos adicionales para los sujetos.

#### **6.4 *Uso de datos personales***

Los investigadores cumplieron con la Ley 1581 de 2012 [121] de protección de datos personales recolectados promoviendo la privacidad, intimidad y confidencialidad de la información de cada uno de los pacientes. En ningún momento se contempló la entrega de resultados del estudio a los pacientes o a terceras partes.

#### **6.5 *Riesgos y beneficios***

Al tratarse de un estudio de naturaleza observacional descriptivo y sin intervenciones realizadas, no existen riesgos que puedan afectar la salud física de los sujetos de investigación o al equipo de investigadores. Por otro lado, existen riesgos para la salud mental relacionados con la revelación de datos sensibles, sin embargo, estos riesgos han sido mitigados en esta investigación utilizando estrategias como la anonimización de los pacientes, verificaciones de seguridad de acceso a la información y descripción de los procedimientos de control de calidad de información.

Por otro lado, esta investigación esta investigación representa unos beneficios potenciales considerables como: i) proporciona datos valiosos para mejorar el conocimiento de la enfermedad disponible para el personal médico encargado de la atención en la UCI a nivel local y regional que ayude a mejorar los desenlaces en salud; ii) proporciona información valiosa para la formulación de nuevas hipótesis de investigación relacionadas con factores de riesgo de mal pronóstico de la enfermedad y tratamientos eficientes; iii) a nivel institucional también ayuda a conocer el perfil de los pacientes ingresados a la institución con la enfermedad para eventos futuros y finalmente, iv) aporta al desarrollo formativo de investigación relevante por parte del equipo investigador con miras a la mejoría de la calidad de la atención en salud.

#### **6.6 *Titularidad de la información***

Los derechos morales de los resultados académicos se consideran propiedad de los investigadores del proyecto y los derechos patrimoniales que se puedan derivar de esta investigación pertenecen a la Universidad del Rosario.

## **7 Resultados**

En este estudio de serie de casos se describieron las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes ingresado a la UCI con diagnóstico de CAPA.

### ***7.1 Descripción de variables sociodemográficas***

Se incluyeron un total de 8 pacientes, todos los pacientes fueron de sexo masculino y la edad promedio fue de 56.9 años (DE=16.5) con un rango de edad entre 37 y 86 años. El peso de los pacientes oscila entre 70 a 109kg con un promedio de 90kg. El IMC promedio fue de 29.9  $kg/m^2$  (DE=3.02), con un mínimo de 25.4  $kg/m^2$  y un máximo 33.9  $kg/m^2$ , es decir, que el 100% de los pacientes estaba en rango de sobrepeso u obesidad al momento de ingresar al hospital.

Las comorbilidades más frecuentes de la serie de casos fueron: la hipertensión arterial que estuvo presente en el 62.5% (n=5) y dislipidemia presente en 62.5% (n=5) de los casos. Seguido de obesidad presente en el 37.5% (n=3) de los casos, cáncer en el 25% (n=2) de los casos, diabetes mellitus tipo 2 en el 12.5% (n=1) de los casos y enfermedades cardíacas en el 12.5% (n=1). De los pacientes que tuvieron cáncer, uno tuvo cáncer de tiroides y el otro de próstata. Ambos pacientes se encontraban en estudios de remisión. Solo el 25% (n=2) de pacientes que tuvieron enfermedades pulmonares, en donde uno tuvo asma y el otro EPOC.

### ***7.2 Descripción de características clínicas***

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de COVID 19 con antígeno o RT PCR. Al 62.5% (n=5) de los paciente se les realizó el diagnóstico con antígeno de COVID 19 y al 37.5% (n=3) de los pacientes se les realizó el diagnóstico con RT PCR para COVID 19. Todos

presentaron síntomas respiratorios al momento del diagnóstico y el tiempo promedio al ingreso hospitalario de síntomas respiratorios fue de 7.8 días (DE= 3.15) con un mínimo de 4 días y un máximo de 12 días.

Al ingreso a la UCI, el grupo de pacientes tuvo un puntaje SOFA promedio de ingreso de 7.25 puntos (DE=1.28) con un mínimo de 5 puntos y un máximo de 9 puntos, lo que indica que ingresaron con falla orgánica y la mortalidad se encuentra entre 20 a 30% [122]. Todos los pacientes desarrollaron neumonía multilobar severa por COVID 19 asociado SDRA, razón por la cual, todos requirieron ventilación mecánica invasiva al ingreso a la UCI y se realizó ciclos de pronación siguiendo el protocolo PROSEVA [123]. El 100% de los pacientes recibieron dexametasona a una dosis de 6 mg/día siguiendo el protocolo RECOVERY por 10 días [124].

Los laboratorios de ingreso a UCI mostraron alteraciones hematológicas, hepáticas, renales e inflamatorias. Para el caso de los resultados del hemograma, se encontró un promedio de leucocitos fue de 9,500 células por microlitros (DE =1,730) y de neutrófilos fue de 8,390 células por microlitro (DE= 1,681.9). Para el caso de los linfocitos el recuento promedio fue de 597.5 células/microlitro (DE= 245.05) y un rango de 400 y 1,100 lo que indica la presencia de linfopenia en el 87.5% (n=7) de los pacientes. Ninguno de los pacientes presentó hallazgos de anemia (media=15.28 g/dL [DE=2.08]) o trombocitopenia clínicamente relevante (media=218,500 plaquetas/ $\mu$ L [DE=67,726.3]).

Respecto al perfil hepático, el promedio de bilirrubina total fue de 0.76 mg/dL (DE=0.31). Para las transaminasas, la AST presentó un promedio de 66.25 U/L (DE= 34.91) y la ALT mostró una media de 81.37 U/L (DE= 53.65) lo que indica que hubo lesión hepática en el 50% (n=4) de los pacientes. En relación con la función renal, la creatinina tuvo un promedio de 1.37 mg/dL (DE=1.08) y un y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) con una media de 43.62 mg/dL (DE=34.64) lo que indica que hubo presencia de lesión renal aguda en 37.5% (n=3) de los pacientes.

Los marcadores inflamatorios y de daño tisular mostraron que la PCR, tuvo un valor promedio de 9mg/L (DE=5.49), donde el 87.5% (n=7) tuvo valores por encima de 10mg/L indicando respuesta inflamatoria significativa. El dímero D tuvo una media de 691.25 ng/mL, (DE= 336.25) donde el 75% (n=6) de los pacientes tuvieron valores considerados como

elevados. La troponina presentó una media de 14.21 mg/dL (DE= 10.84) encontrando que el 25% (n=2) tuvieron daño miocárdico. La ferritina tuvo una media elevada de 1385.37 ng/mL, (DE= 985.48) y lactato deshidrogenasa (LDH) mostró una media de 438.62 U/L (DE= 171.84)

El 50% (n=4) presentaron trastorno moderado de la oxigenación (100 – 200mmHg), el 25% (n=2) presentaron trastorno severo de la oxigenación (PAFI menor 100mmHg). La PAFI tuvo un promedio de 157.5 (DE= 55. 86) y valores que fluctuaron entre 85 y 250mmHg. El lactato tuvo una media de 1.62 mmol/L (DE=0.52) lo que refleja en general una adecuada perfusión tisular.

### **7.3 Descripción de terapias administradas previo al diagnóstico de CAPA**

El 100% de los pacientes presentaron complicaciones dadas por choque séptico con requerimiento de soporte vasopresor. El 87.5% (n=7) requirieron doble soporte vasopresor. Solamente un paciente requirió soporte con dobutamina. El 100% de los pacientes requirieron noradrenalina, el 87.5% (n=7) requirieron noradrenalina y vasopresina. El origen del choque en el 100% de los casos fue por sobreinfección bacteriana. El 50% (n=4) de los pacientes tuvieron infección bacteriana de origen hematológico y los gérmenes aislados fueron *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Burkholderia cepacea*, *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Solamente un paciente presentó fungemia por *Candida albicans*. El 50% (n=4) tuvieron neumonía viral con sobreinfección bacteriana con aislamiento de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en el panel de neumonía y un paciente tuvo aislamiento de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus cloacae* en lavado broncoalveolar. El 100% de los pacientes recibieron terapia antimicrobiana empírica y dirigida por aislamientos. Los antibióticos utilizados fueron ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, meropenem, ceftazidime avibactam, vancomicina, daptomicina, metronidazol, daptomicina, fluconazol y caspofungina. A todos los pacientes se les administró terapia antimicrobiana por más de 7 días.

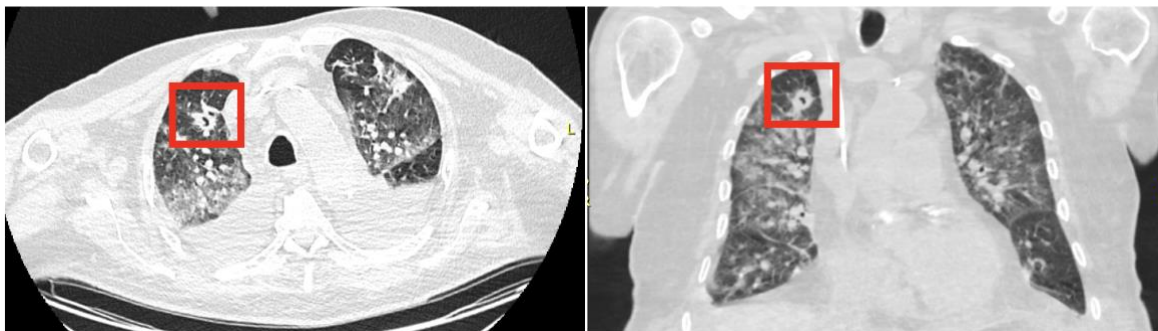
El 100% recibieron otros corticoides adicionales a la dexametasona como tratamiento adyuvante para el choque séptico. El 75% (n=6) de los pacientes recibieron esquema

completo de hidrocortisona 50 miligramos cada 6 horas por 5 días, después 50 miligramos cada 12 horas el día 6 a 8 y después 50 miligramos cada día del día 9 al día 11 siguiente el protocolo estudio CORTICUS [125] y un paciente recibió hidrocortisona más fludrocortisona siguiendo el protocolo del estudio APROCHSS que indica administrar 50 miligramos de hidrocortisona cada 6 horas y fludrocortisona 50 microgramos cada día por 7 días [124]. Dos pacientes recibieron dosis de metilprednisolona, uno de ellos por broncoespasmo y el otro para tratamiento coadyuvante de EPOC exacerbado. La duración promedio del tratamiento con corticoides fue de 18.6 días (DE=6.2) donde el 50% de los pacientes recibieron corticoides por más de 15 días. La dosis acumulada promedio de prednisolona fue de 733.3mg (DE=144.7). El 75% (n=6) recibió una dosis superior a 737.7mg, lo que indica una dosis elevada que, si se ajusta por peso, la dosis media fue de 0.46mg/kg/día (DE=0.14mg/kg/día). En esta variable, se registraron valores mínimos de 0.3mg/kg/día y máximos de 0.7mg/kg/día. El 25% (n=2) recibieron dosis superiores de 0.3mg/kg/día lo que sugiere que tuvieron dosis inmunosupresora [126]

#### **7.4 Descripción de características asociadas al diagnóstico de CAPA**

Los síntomas de CAPA fueron: fiebre persistente por más de 48 horas y 72 horas a pesar de tratamiento antimicrobiano, cambio de las características de las secreciones del tracto respiratorio en la producción y el color, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro y empeoramiento parámetros ventilatorios e índices de oxigenación mientras los pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica invasiva en el 100% de los casos. Solamente uno de los pacientes presentó hemoptisis. Por los síntomas mencionados, se hizo sospecha de gérmenes oportunistas entre ellos *Aspergillus spp* razón por la cual se solicitaron muestras del tracto respiratorio inferior. Al 75% (n=6) se les tomó aspirado traqueal y al 25% (n=2) se le tomó lavado broncoalveolar. Al 87.5% (n=7) se aisló *Aspergillus spp*. La cepa más común fue *Aspergillus fumigatus* en el 75% (n=6) de los casos. Solamente a un paciente se hizo aislamiento de *Aspergillus flavus* y un solo paciente no tuvo aislamiento del hongo. A tres pacientes se les realizó galactomanano sérico donde solamente dos pacientes tuvieron resultados positivos mayores de 0.5 razón de densidad óptica. En cuanto a galactomanano en BAL, este solo se realizó en tres pacientes y tuvieron resultados negativos.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, el 25% (n=2) de los pacientes tuvieron hallazgos sugestivos de aspergilosis pulmonar invasiva por presencia de cavitaciones. Uno de los pacientes tuvo una cavitación apical derecha y el otro tuvo múltiples cavitaciones en el segmento basal posterior (**Figuras 1 y 2**). El resto de los pacientes tuvieron hallazgos inespecíficos en la tomografía de tórax.



**Figura 1.** Alteraciones parenquimatosas pulmonares descritas en relación con cambios por edema pulmonar. No se observan bronquiectasias, distorsión de la arquitectura pulmonar o hallazgos que sugieran fibrosis. La imagen señalada en el cuadro rojo muestra el nódulo cavitado en el lóbulo superior derecho que sugiere proceso infeccioso de etiología micótica



**Figura 2.** Patrón radiológico clásico en paciente con sospecha de COVID 19. Compromiso parenquimatoso por neumonía multilobar de etiología viral conocida. Derrame pleural bilateral con atelectasias del parénquima pulmonar subyacente. La imagen señalada en el cuadro rojo muestra focos de cavitación en el interior de la consolidación pulmonar basal izquierda en topografía del segmento basal posterior.

El diagnóstico se realizó utilizando como referencia los criterios de las guías EORT/MSG [118] y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology [120] encontrando que existen diferentes definiciones de caso de acuerdo con la guía que se evaluó el paciente. Según la guía EORT/MSG el 25% (n=2) fueron casos probados y 75% (n=6) casos probables. Según CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology hubo 62.5% (n=5) casos posibles, 25% (n=2) casos probados y 12.5% (n=1) casos probables.

El tiempo transcurrido desde el ingreso a la unidad de cuidado intensivo hasta el diagnóstico de CAPA fue de aproximadamente 9.8 días (DE= 3.96 días), con una mediana de 10 días y un rango intercuartílico de 7.5 días. El tiempo mínimo de diagnóstico fue de 5 días y el tiempo máximo de diagnóstico fue de 15 días.

### ***7.5 Tratamiento posterior al diagnóstico de CAPA***

Los pacientes recibieron tratamiento antifúngico, donde el 87.5% (n=7) recibieron tratamiento con voriconazol y solamente un paciente recibió tratamiento con caspofungina que se inició de forma empírica. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CAPA hasta el inicio del tratamiento fue en promedio de un solo día (DE=1 día) y un rango de 0 a 3 días. Al 37.5% (n=3) pacientes se les inició el día del diagnóstico, al 25% (n=2) pacientes se les inició el día uno del diagnóstico, al 12.5% (n=1) pacientes se le inicio el día dos del diagnóstico y al 12.5% (n=1) pacientes se les inició el día tres del diagnóstico.

### ***7.6 Desenlaces clínicos***

Por último, de los pacientes analizados seis fallecieron y dos sobrevivieron, lo que significa que el 75% de los pacientes tuvieron desenlaces fatales. Haciendo una diferenciación entre el grupo de fallecidos y no fallecidos para la descripción, la edad promedio de los pacientes fallecidos fue de 63.2 años (DE=13.8) con un rango de edad entre 45 a 86 años. Los que sobrevivieron fueron más jóvenes con una edad promedio de 38 años (DE=1.41). Los fallecidos tuvieron un peso promedio de 89.3kg (DE=15.8) para un IMC promedio de 29.8 (DE=3.53) mientras que los que sobrevivieron tuvieron un IMC promedio de 30.37 (DE=1.2). En cuanto a las comorbilidades, el 83.3% (n=5) de los pacientes tuvieron hipertensión arterial, el 66.7% (n=4) de los pacientes tuvieron dislipidemia, el 33.3% (n=2)

de los pacientes tuvieron obesidad y el 16.7% (n=1) de los fallecidos tenían diabetes mellitus tipo 2.

El tiempo promedio de síntomas para COVID 19 en los fallecidos fue de 8.3 días (DE=3.44), en cambio para los vivos el tiempo promedio fue de 6 días (DE= 1.41). También, se observaron algunas diferencias entre el grupo de pacientes con CAPA en los marcadores inflamatorios y de severidad para COVID 19. Encontrando que el grupo de pacientes que falleció tenía valores elevados de ferritina (media de 1555.17 [DE= 1103.62] en fallecidos vs media de 876[DE= 128.69] en vivos), troponina (media de 16.1[DE=11.63] en fallecidos vs media de 8.56[DE=7.57]), LDH (media de 470.5 [DE= 187.99] de fallecidos vs media de 343[DE= 74.95] de vivos) y la PCR (media de 17.3 [DE= 5.73] de fallecidos vs media de 11.75 [DE= 1.06] de vivos). En el cuadro hemático, se encontró que el 33.3% (n= 2) pacientes fallecidos presentaron linfopenia y el 50% de los que sobrevivieron presentaron linfopenia; el 33.3%(n=2) de los pacientes fallecidos tuvieron trombocitopenia y ninguno de los sobrevivientes la presentó.

En cuanto a la puntuación promedio del SOFA de ingreso fue de 7 puntos para ambos grupos (media de 7.33 [DE= 9.82] de fallecidos vs media de 7 [DE= 2.83] de vivos). En cuanto al uso de corticoides como medida coadyuvante para el choque séptico, el tiempo promedio de duración de corticoides en fallecidos tuvo una media de 17.5 días (DE= 6.89) en fallecidos vs media de 22 días (DE= 1.41 días) en vivos. La dosis acumulada de corticoides medida en mg/kg de prednisolona tuvo una media de 8.33mg/kg (DE= 2.66mg/kg) para los fallecidos y para los vivos tuvo una media de 8.5mg/kg (DE=0.71mg/kg). La dosis total en términos de prednisolona tuvo un promedio de 711.88mg (DE= 161.92mg) en los fallecidos y en los sobrevivientes fue una dosis total promedio de 797.73mg (DE= 67.22mg). Ahora, realizando el análisis de la dosis diaria de prednisolona ajustada por peso (mg/kg/días), en los pacientes que fallecieron, la dosis media fue de 0.5mg/kg/día (DE= 0.14mg/kg/día) y los sobrevivientes tuvieron una dosis media de 0.35mg/kg/días (DE= 0.07mg/kg/día).

El tipo de definición de caso para CAPA más común en los fallecidos según la guía EORT/MSGa fue el caso probable en un 66% (n=4), seguido de dos casos probados (33%). Para la guía CAPA European Excellence Centre for Medical Mycology el 50% (n=3) cumplió con criterios de caso posible, 33% (n=2) cumplió criterios de caso probado y un paciente

cumplió criterios de caso probable (16.6%). El 50% (n=3) de los pacientes fallecidos tuvo aislamiento de *Aspergillus fumigatus* en aspirado traqueal y en dos pacientes se hizo aislamiento de la cepa en el BAL. Solamente uno de los fallecidos tuvo galactomanano sérico positivo. El tratamiento antifúngico más utilizado en los fallecidos fue el voriconazol en el 83.3% (n=5) de los casos y uno utilizó caspofungina que fue iniciada de forma empírica. El tiempo de diagnóstico al tratamiento antifúngico para los fallecidos fue de 4.4 días (DE=4.56) y para los que sobrevivieron, el tiempo promedio fue de 3 días.

Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva, con un promedio de duración de 23.67 días (DE= 14.72). Los fallecidos tuvieron una media de 28.5 días (DE= 16.98) vs los vivos con una media de 15 días (DE= 7.07). La estancia hospitalaria promedio en la UCI para todos los pacientes fue de 29.58 días (DE=19.54), para los fallecidos fue de 35.67 días (DE=21.9) y para los sobrevivientes fue de 13.5 días (DE= 2.12). El 83.3% (n=5) necesito terapia de reemplazo renal y todos los pacientes que necesitaron este soporte fallecieron.

## 8 Discusión

En Colombia, la infección causada por COVID 19 ha generado mortalidad del 2.25% de la población hasta la fecha y la mortalidad en la UCI ha sido de aproximadamente el 26% [50–52]. Se ha demostrado que las coinfecciones y las superinfecciones por virus, bacterias y hongos impactan aún más en los desenlaces clínicos de los pacientes con COVID 19 [127]. Los nuevos estudios han reportado que la incidencia de sobreinfección bacteriana y fúngica en la UCI es de 13.5 a 44% [128–130]. Durante la pandemia hubo pocos estudios que reportaban coinfecciones por hongos, especialmente por *Aspergillus spp* ya que es una coinfección esperada en pacientes inmunosuprimidos. Esta coinfección que es poco sospechada en inmunocompetentes, es de difícil diagnóstico con alta morbimortalidad [122,131].

Desde que se describió por primera vez la coinfección por *Aspergillus spp* en pacientes con infección por COVID 19 en China, se han escrito múltiples reportes de caso o series de caso haciendo que sea difícil conocer la incidencia exacta [16,35,42,69,130,132,133]. Sin embargo, existen algunas estimaciones realizadas por Chong et al. en la que se calcula que la incidencia en la UCI de esta coinfección es de aproximadamente el 2.5 a 47.2% y esta variación fue atribuida a la diferencia en los criterios utilizados para hacer la definición de

caso [134–136]. Otra causa de la variación en la prevalencia es la dificultad en el diagnóstico de CAPA es la asociación entre COVID 19 y SDRA porque los hallazgos clínicos y radiológicos son muy similares, lo que genera poca sospecha clínica [134]

La presente serie de casos, se describieron 8 pacientes que tuvieron CAPA. En este estudio de serie de casos se describieron ocho pacientes hospitalizados en la UCI y que cumplieron criterios diagnósticos para CAPA. Se proporcionó una descripción detallada de las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de este grupo de pacientes.

### ***8.1 Características sociodemográficas***

La edad mayor de 60 años, el sexo masculino y un IMC elevado fueron características estuvieron presentes en nuestra serie de casos. De acuerdo con una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales, donde la mayoría de estudios fueron europeos, CAPA estuvo asociado con edad avanzada (mayores de 60 años) y EPOC [137]. En un estudio brasileño (14 pacientes CAPA)[138] y español (28 pacientes CAPA) [33] identificaron este mismo patrón en el que la población mostró una edad avanzada. Este hallazgo es concordante con la edad de los pacientes observados en este estudio. No se encontró evidencia significativa que asociara IMC o el sexo masculino con CAPA [137]. Este hallazgo es confirmado por un metaanálisis más reciente realizado por Giola et al. encontró que existe una distribución similar entre sexos e IMC [134]. Sin embargo, llama la atención que la mayoría de estudios tienen como sexo predominante el sexo masculino y esto probablemente fue porque los hombres tuvieron una presentación más grave de COVID 19 [36–39,139].

Los antecedentes más comunes en la serie de casos fue la hipertensión arterial y dislipidemia. En el estudio realizado por Calderón – Parra et al. se encontró que el tabaquismo activo (OR 3.58 [95% IC 1.67-7.7]), la falla renal crónica (OR 2.6 [95% IC 0.35-20.3]), las enfermedades respiratorias (OR 1.26 [95% IC 0.33-4.78],  $p=0.043$ ) y el uso crónico de corticoides (OR 49.61 [95% IC 1.56 – 278.9],  $p= >0.0001$ ) son las comorbilidades más frecuentes y son factor de riesgo para CAPA [33]. A pesar de que este estudio no realizó un análisis estadístico bivariado por el diseño elegido y la cantidad de pacientes, si se puede observar que las comorbilidades más frecuentes en la población incluida difieren de lo reportado por la literatura. Este hallazgo puede estar relacionado con el perfil epidemiológico

específico de la población colombiana, con la limitación en la muestra e incluso podría derivar en nuevas oportunidades de investigación

También, las guías EORT/MSG y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology utilizadas para definición de caso de CAPA también exponen factores de riesgo clásicos que debe tener el huésped para ser propenso a esta coinfección por CAPA. En nuestro estudio no se identificó que ningún tuviera alguno de estos factores de riesgo. Esto concuerda con estudios descritos en la literatura tampoco han encontrado la presencia de los factores clásicos del huésped y que la mayoría de los pacientes que desarrollaron CAPA son inmunocompetentes. Lo descrito previamente refuerza la necesidad de realizar estudios que identifiquen factores de riesgo del huésped en los pacientes críticos.

## ***8.2 Características clínicas predisponentes para CAPA***

En cuanto a las características clínicas, se ha descrito que la infección por COVID 19 en sí misma puede predisponer a los individuos a CAPA. La causa fisiopatológica es el daño de la barrera natural del pulmón que genera una sobreproducción de citocinas y suprime la inmunidad celular [140]. También, hay una alteración en el aclaramiento mucociliar que es uno de los mecanismos fisiopatológicos que fue encontrado en otras neumonías virales, como en la neumonía por influenza, concluyendo que la neumonía viral se asocia con aspergilosis pulmonar y genera peores desenlaces en los pacientes [1,2].

Todos los pacientes incluidos en este estudio desarrollaron neumonía grave por COVID 19 y tuvieron un SOFA promedio de ingreso a la UCI de 7.25 puntos (DE=1.28). Estos hallazgos concuerdan con los estudios publicados en Pakistán (100 pacientes CAPA) [141] y en el estudio realizado en Turquía (43 pacientes CAPA) [142] que encontraron que la ventilación mecánica y puntuación elevada de SOFA (mayor a 5 puntos) son factores predisponentes para CAPA.

En cuanto al uso de la ventilación mecánica, un metaanálisis realizado por Chen et al. encontró que en 14 estudios de cohorte, el 100% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva con una duración mayor de 7.28 días tienen mayor posibilidad de desarrollar CAPA [143]. También, en el estudio MYCOVID realizado por Gangneux et al.

encontraron que un periodo prolongado de ventilación mecánica (>14 días) está asociado con CAPA [144]. En esta serie de casos, se encontró que todos los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva con una duración de ventilación mecánica prolongada con un promedio de 23.67 días (DE= 14.72) que son factores descritos asociados a CAPA. La explicación fisiopatológica es que la ventilación mecánica empeora la inflamación de la mucosa bronquial y el parénquima pulmonar haciendo que se reduzca el aclaramiento mucociliar lo que promueve la API [143].

En nuestro estudio, todos los pacientes desarrollaron SDRA por neumonía grave por COVID 19. Está descrito que los pacientes con SDRA tienen la tendencia de desarrollar infecciones pulmonares que afecta el 20 a 40% de los pacientes en la UCI. El mecanismo fisiopatológico es explicado por la disfunción del sistema inmune pulmonar que genera un estado paradójico pro inflamatorio que daña el tejido pulmonar y el daño en la función de los macrófagos y las células dendríticas aumentando el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas [143]. Por la respuesta inflamatoria generada por el SDRA, va a haber alteraciones hematológicas de inflamación y aumento de PCR que se pudo evidenciar en los pacientes del presente estudio [143]

Todos los pacientes de este estudio presentaron alteraciones hematológicas, hepáticas, renales, marcadores inflamatorios y de daño tisular. En un estudio realizado en China (78 paciente CAPA) encontraron que la trombocitopenia (HR 1.98[95% CI 1.16 a 3.37],  $p=0.012$ ) es un factor de riesgo para CAPA [145]. Sin embargo, en esta serie de casos, solamente dos pacientes presentaron este hallazgo. En un estudio alemán (47 pacientes CAPA) encontraron que el conteo de leucocitos ( $p=0.112$ ), neutrófilos ( $p=0.781$ ) y PCR ( $p=0.167$ ) no estuvieron asociado con el desarrollo de CAPA [34]. Por tal razón, es probable que las alteraciones en todos los exámenes de laboratorios encontrados en la serie de casos, están más relacionados con la severidad de COVID 19 asociado a SDRA que con CAPA. La explicación fisiopatológica es la tormenta de citocinas causa lesión epitelial sistémica [146]. Esto se va a ver reflejado en alteraciones en el hemograma, la función cardíaca, las pruebas hepáticas, los azoados, marcadores inflamatorios y de daño tisular que son evidenciados en nuestro estudio [147].

En cuanto a la relación entre los índices de oxigenación y la ocurrencia de CAPA, otros estudios han encontrado que no existe una relación causal [148]. Por lo tanto, es posible que las alteraciones en los índices de oxigenación de los pacientes de la serie caso son explicadas al compromiso pulmonar inicial por la neumonía viral y la fibrosis asociada a SDRA [147]. De hecho, se considera que el deterioro de estos índices se debe a la extensión de las lesiones pulmonares causadas por la progresión en la severidad de COVID 19 que puede llevar a la muerte [36,38,39,138,139,149].

### ***8.3 Terapias administradas relacionadas con el desarrollo CAPA***

En este estudio, todos los pacientes tuvieron choque séptico grave por sobreinfección bacteriana requiriendo soporte vasopresor y antibióticos de amplio espectro. A nivel fisiopatológico, el choque séptico genera disfunción inmunológica provocando respuestas pro inflamatorias y antiinflamatorias [150]. Sin embargo, no ha sido considerado un factor de riesgo para CAPA per se, sino que son las comorbilidades que acompañan a los pacientes que la desarrollan [151].

En cuanto al uso de vasopresores, la evidencia es contradictoria. El estudio realizado en China (78 pacientes CAPA) [145] demostró que el uso de vasopresores (HR 3.57 [95% CI 1.80–7.06]) se asoció como factor de riesgo para CAPA. Pero, en un estudio español (28 pacientes CAPA) [33] no se encontró relevancia estadísticamente significativa con el uso de vasopresores ( $p=0.8$ ). Tampoco existe evidencia de sugiera que la sobreinfección bacteriana, y el uso de antibióticos de amplio espectro sean considerados factores de riesgo para CAPA [33,138,141,151–153].

En cambio, el factor de riesgo para CAPA que ha sido ampliamente descrito en la literatura y que fue administrado a todos los pacientes del presente estudio fueron los corticoides [13,15,34,135,151,154–159]. En esta serie de casos se utilizaron múltiples esquemas de corticoides. Inicialmente, se utilizó la dexametasona siguiendo el protocolo RECOVERY [56] para tratamiento de neumonía grave por COVID 19. La dosis acumulada de dexametasona no excedió más de 60mg y no cumplió como factor de riesgo de acuerdo con EORT/MSG [118]. Sin embargo, el estudio realizado por Leistner et al (47 pacientes CAPA) encontró que el uso de dexametasona (OR 3.110, CI95 1.112–8.697) si es un factor de riesgo independiente para CAPA [34].

Contrario a lo mencionado previamente, los corticoides han tenido un efecto beneficioso en la mortalidad a 28 días en pacientes con COVID 19 [158]. Lo que posiblemente causó que su efecto no fuera beneficioso en los pacientes con COVID 19 que desarrollaron CAPA fue la administración de múltiples esquemas de corticoides con diferentes indicaciones, dosis y duración [20,148,160,161]. Los pacientes de nuestra la serie de casos también utilizaron otros corticoides diferentes a la dexametasona como medida coadyuvante para el choque séptico. El 75% (n=6) de los pacientes recibieron el esquema de hidrocortisona descrito en el protocolo CORTICUS [125], un paciente recibió el esquema hidrocortisona y fludrocortisona descrito por el protocolo del APROCHSS [124] y dos pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona para el tratamiento de complicaciones durante la estancia en UCI. Se encontró que la dosis acumulada promedio en términos de prednisolona fue de 733.3mg (dosis promedio de 0.46mg/kg/día [DE= 0.14mg/kg/día]) que corresponde a dosis elevadas y en rangos inmunosupresores en un periodo de tiempo promedio de 18.6 días (DE=6.2) [126]. Estas dosis elevadas generan dificultades en el aclaramiento de los patógenos y promueven la replicación viral haciendo que el paciente sea propenso a sobreinfección por bacterias y hongos como *Aspergillus spp* [126,158].

La terapia de reemplazo renal fue otro factor de riesgo asociado con CAPA que ha sido descrito en la literatura. Se ha evidenciado que esta medida de soporte tiene malos desenlaces clínicos tiene una duración prolongada [162]. En nuestra serie de casos, el 83.3% (n=5) necesito terapia de reemplazo renal y todos los pacientes que necesitaron este soporte fallecieron.

#### ***8.4 Diagnóstico de CAPA y dificultades asociadas***

El diagnóstico de CAPA sigue siendo un desafío clínico significativo debido a la existencia de múltiples criterios diagnósticos y al rendimiento variable de las pruebas diagnósticas disponibles [163]. En los reportes descritos en la literatura, hubo un alto índice de casos infradiagnosticados y una posible subestimación de su incidencia por la variabilidad en las definiciones de caso generadas por las guías actuales [122,131,154,164]. En nuestro estudio, se puede evidenciar dicha variabilidad en la **tabla 1**. Esta evidente discrepancia en la ha generado aumento morbimortalidad por errores en la clasificación que generan demora o la ausencia de tratamiento antifúngico [122,131]. En un estudio de cohorte realizado por White

et al, describió una variación significativa en la incidencia de CAPA con una ocurrencia de 5.9% utilizando AspICU, 14.8% utilizando AspICU modificada y 14.1% AspICU modificado del grupo de estudio de micosis alemán/belga [165]. Esto permite proponer la realización de un consenso único de expertos para crear una definición de caso para brindar un tratamiento.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos para definición de CAPA**

	<b>EORT/MSG</b>	<b>CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology</b>	<b>AspICU</b>	<b>AspICU modificado</b>	<b>AspICU modificado del grupo de estudio de micosis alemán/belga</b>
Paciente 1	Probada	Probada	Probada	Probada	Probada
Paciente 2	Probable	Posible	Putativa	Putativo	No cumple criterios
Paciente 3	Probada	Probada	Probada	Probada	Putativa
Paciente 4	Probable	Posible	Putativa	Putativa	No cumple criterios
Paciente 5	Probable	Posible	Putativa	Putativa	No cumple criterios
Paciente 6	Probable	Posible	Putativa	Putativa	No cumple criterios
Paciente 7	Probable	Posible	Putativa	Putativa	No cumple criterios
Paciente 8	Probable	Probable	Colonización	Probable	Putativa

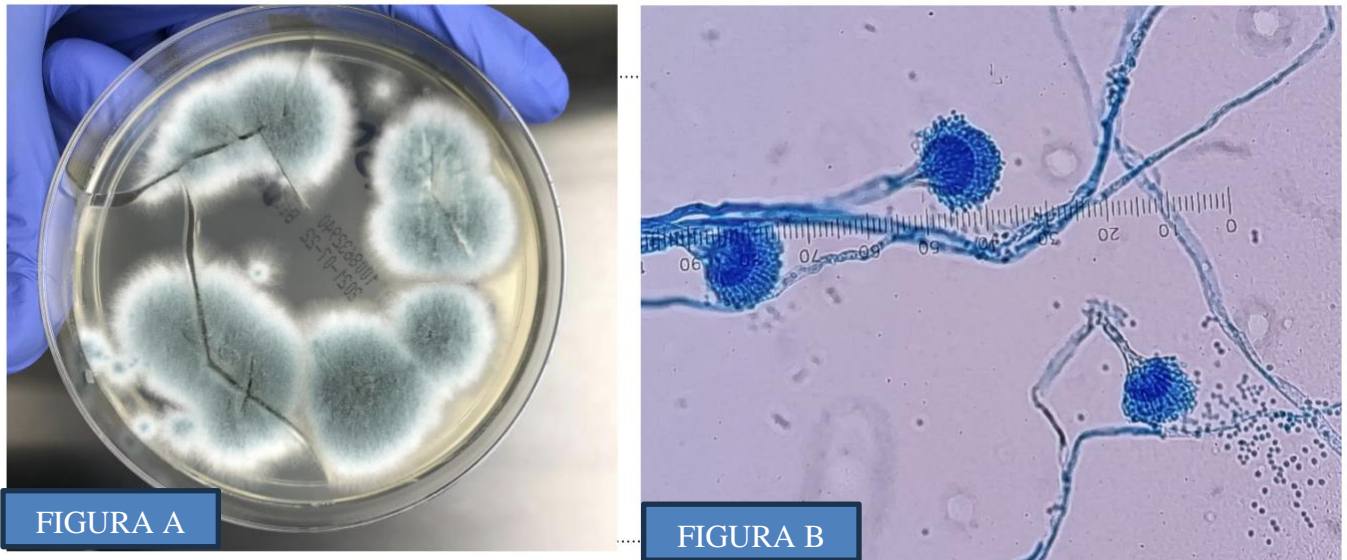
Abreviaturas: EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group;

En nuestro estudio, se tuvo sospecha clínica de sobreinfección por *Aspergillus* spp cuando hubo deterioro repentino del estado clínico de los pacientes o un empeoramiento en los hallazgos radiológicos en imágenes de tórax. Se utilizaron las definiciones de caso según las guías EORT/MSG[118] y CAPA-European Excellence Centre for Medical Mycology [22] y se decidió toma de aspirado traqueal (n=6), lavado broncoalveolar (n=2), galactomanano en aspirado traqueal (n=3), y galactomanano sérico (n=4). Estas pruebas se han caracterizado por tener un rendimiento diagnóstico cuestionable [115,166–168]

El galactomanano sérico tiene una sensibilidad de 21% con un valor de 0.5 de relación de densidad óptica y su especificidad no ha sido evaluada adecuadamente en los pacientes críticos [163,169,170]. Este bajo rendimiento se debe a que en los pacientes no neutropénicos no suele estar presente en sangre y tomarse dos veces por semana. También, tiene falsos positivos con el uso de antibióticos como piperacilina tazobactam y carbapenémicos [166]. En nuestra serie de casos, no hubo pacientes con neutropenia y todos estuvieron expuestos a antibióticos, por tal razón, se cuestionaron los valores positivos del galactomanano sérico que estuvo presente en dos pacientes.

El galactomanano en BAL tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 94% usando un punto de corte de 0.5 razón de densidad óptica [166]. Por pandemia, no se pudo realizar de forma rutinaria broncoscopia a todos los pacientes de la serie de casos, por lo que se decidió toma de muestras de aspirados traqueales y se midió galactomanano. El estudio realizado por Dichtl et al. encontró que la medición de galactomanano en el aspirado endotraqueal tuvo una sensibilidad de 92% y especificidad de 72% con un valor negativo predictivo de 98% [168]. A pesar de su adecuado rendimiento, esta prueba únicamente debe hacerse como tamizaje para evitar broncoscopias innecesarias, especialmente en el contexto de pandemia [135,163,171].

La toma de biopsia por fibrobroncoscopia, corresponde al estándar de referencia de aspergilosis pulmonar [163] y fue realizada dos pacientes por los protocolos de aislamiento. En ambos pacientes se tuvieron cultivos positivos y se encontraron las hifas septadas características de *Aspergillus* spp (**ver figura 2**). Se ha descrito que su especificidad es de 92.7% y su sensibilidad es de 92.3% en pacientes no neutropénicos [172]



**Figura 2.** Figura A, muestra crecimiento e *Aspergillus fumigatus* en medio Agar Sabouraud con cloranfenicol. La figura B, muestra *Aspergillus fumigatus* con hifas septadas, hialinas, de paredes delgadas que se ramifican en ángulo agudo, con conidoforo liso, vesícula en forma de matraz y conidios verdes azulados

En cuanto al rendimiento diagnóstico del aislamiento de *Aspergillus* spp. en aspirado traqueal, la sensibilidad es de 35% en pacientes con infección activa pero sus hallazgos deben tener correlación clínica [173]. En un estudio realizado en pacientes inmunocompetentes, se encontró que la sensibilidad y la especificidad fue de 100% y 62% si el valor de galactomanano es mayor de 1.2 de relación de densidad óptica [174]. En cuanto a el rendimiento diagnóstico del cultivo del BAL, se ha encontrado que la sensibilidad está entre 30 a 60% y la especificidad es del 50% en los pacientes intubados [163].

Todo lo mencionado anteriormente referente a las pruebas diagnósticas disponibles, causó dificultades para la diferenciación entre infección y colonización por *Aspergillus* spp en los pacientes del estudio. Se ha encontrado en estudios de la literatura, la presencia del hongo en los pacientes con ventilación mecánica no siempre implica una infección invasiva sino colonización [108,175]. Además, la superposición de hallazgos clínicos y radiológicos entre la CAPA y la neumonía por COVID 19 asociado a SDRA dificulta la sospecha diagnóstica [13,26,27,30,111,151,176]

### **8.5 Desenlaces y su comparación con estudios previos**

Por resultados previos de metaanálisis, la mortalidad general por CAPA es de aproximadamente el 50%, por lo que las estadísticas no son despreciables [68,135,137,177,178]. En concordancia a este hallazgo, la mortalidad de esta serie de casos fue de 75%(n=6) que es similar (75% [n=6]) a la reportada por Xu et al (65.4% [n=51]) [145] y Delliere et al (71.4% [n=15]) [148]. Por otro lado, en estudios en los que ha sido posible realizar comparaciones estadísticas entre la mortalidad en pacientes con CAPA y sin CAPA, se ha encontrado una mayor proporción de mortalidad asociada en el grupo con CAPA (100% vs 40%;  $p=0.04$ )[43]. Es posible que la alta mortalidad asociada se deba a que son pacientes gravemente enfermos con múltiples comorbilidades y exposición a dosis inmunosupresoras de corticoides [135].

Se ha evidenciado que la duración en la hospitalización en la UCI y la duración de ventilación mecánica son mayores en los pacientes con CAPA [3,135,154]. El estudio de Bartoletti et al. encontró que la estancia hospitalaria en la UCI (16 días vs 21 días;  $p= 0,08$ ) y los días de ventilación mecánica invasiva (13 días vs 16 días;  $p= 0,09$ ) no mostraron diferencia significativa [20]. En nuestro estudio, los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria promedio en la UCI para todos los pacientes fue de 29.58 días (DE=19.54) y duración de ventilación mecánica promedio de duración de 23.67 días (DE= 14.72), hallazgos que no difieren con los estudios descritos en la literatura.

La terapia de reemplazo renal fue otro factor de riesgo asociado con CAPA que ha sido descrito en la literatura. Se ha evidenciado que esta medida de soporte tiene malos desenlaces clínicos tiene una duración prolongada [162]. En nuestra serie de casos, el 83.3% (n=5) necesito terapia de reemplazo renal y todos los pacientes que necesitaron este soporte fallecieron.

### **8.6 Limitaciones y fortalezas**

Las fortalezas encontradas fueron que los resultados del estudio no difieren significativamente con los hallazgos en la literatura lo que permite tomar decisiones informadas en la práctica utilizando como referencia la literatura disponible. Adicional a esto, en este estudio se llevó a cabo un análisis más profundo acerca de la utilidad y variabilidad

de las guías diagnósticas de CAPA y las posibles implicaciones clínicas que tiene esto. Exponiendo vacíos en la literatura como la falta de consenso frente a la definición de caso.

Las limitaciones del estudio se asocian la naturaleza del estudio de reporte de casos. Al tratarse de un tamaño de muestra tan reducido y la imposibilidad de tener un grupo control, los resultados no son generalizables a la población, no permiten inferir causalidad, no permiten realizar un análisis de factores de riesgo y no permiten realizar análisis estadísticos robustos. Por tal razón, es necesario realizar estudios de mayor calidad para poder probar hipótesis generadas a partir de los hallazgos previamente descritos.

## 9 Conclusiones

Las infecciones fúngicas oportunistas, como la aspergilosis pulmonar invasiva asociada a COVID-19 (CAPA), han demostrado ser un desafío significativo en el manejo de los pacientes críticos con COVID 19. Esta serie de casos proporciona información valiosa sobre las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de CAPA. La alta morbimortalidad conlleva la necesidad de optimizar estrategias diagnósticas y terapéuticas para poder realizar identificación temprana y el manejo adecuado de los pacientes con CAPA. Aunque el diagnóstico sigue siendo un reto, se evidenció que factores como el uso de corticoides y la ventilación mecánica prolongada podrían estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollar CAPA. Si bien este estudio contribuye a la caracterización de CAPA en el contexto colombiano es necesario realizar estudios adicionales con un diseño más robusto para comprender mejor los factores de riesgo, mejorar el diagnóstico y establecer estrategias de vigilancia epidemiológica y guías clínicas que permitan una detección más temprana para brindar manejo más efectivo de CAPA.

## 10 Presupuesto

Rubros	Fuentes			TOTAL
	Fundación Santa Fe	Propios	Otras fuentes	
Personal	\$ 0	\$1,000,000	\$0	\$1,000,000
Equipos	\$ 0	\$ 5,000,000	\$0	\$5,000,000

Materiales, papelería	\$ 0	0	\$300.000	\$ 300.000
Asesoría metodológica	\$ 1,000,000	0	0	\$ 1,000,000
Asesoría análisis estadístico y publicación	\$ 2.500.000	0	0	\$ 2.500.000
<b>Total</b>	\$ 3,500.000	\$ 6,000,000	\$ 300.000	<b>\$ 9,800,000</b>

## 11 Cronograma

Cronograma de actividades												
Actividad / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Redacción de protocolo de investigación									Septiembre 2022			
Revisión y aprobación por la Subdirección de Estudios Clínicos y aprobación por Comité de Ética									Septiembre a noviembre 2022			
Piloto de formatos de recolección de información	Enero y febrero 2023											
Recolección de datos	Enero a diciembre 2024											
Análisis de datos y redacción de artículo		Febrero y marzo 2025										
Entrega del primer borrador del artículo			Marzo y abril 2025									
Publicación y presentación				Mayo 2025								

## 12 Referencias

1. 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*. 2018 Oct 1;6(10):782–92.
2. Vehreschild JJ, Bröckelmann PJ, Bangard C, Verheyen J, Vehreschild MJGT, Michels G, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect*. 2012 Oct;140(10):1848–52.
3. Gangneux JP, Reizine F, Guegan H, Pinceaux K, Le Balch P, Prat E, et al. Is the covid-19 pandemic a good time to include aspergillus molecular detection to categorize aspergillosis in icu patients? A monocentric experience. *Journal of Fungi*. 2020 Sep 1;6(3):1–12.
4. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e48–9.
5. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020. p. 132–5.
6. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020 Jun 1;63(6):528–34.
7. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
8. Paramythiotou E, Dimopoulos G, Koliakos N, Siopi M, Vourli S, Pournaras S, et al. Epidemiology and Incidence of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis

- (CAPA) in a Greek Tertiary Care Academic Reference Hospital. *Infect Dis Ther*. 2021 Sep 1;10(3):1779–92.
9. Dimopoulos G, Almyroudi MP, Myrianthefs P, Rello J. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). Vol. 1, *Journal of Intensive Medicine*. Elsevier B.V.; 2021. p. 71–80.
  10. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1272(1):31–9.
  11. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 May 1;24:e1–38.
  12. 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*. 2012 Jul 1;186(1):56–64.
  13. Venturini S, Reffo I, Sagnelli V, Avolio M, Fossati S, Callegari A, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. A real problem? Vol. 88, *Minerva Anestesiologica*. Edizioni Minerva Medica; 2022. p. 314–5.
  14. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, Bartoletti M, Dupont D, Valerio M, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021 Apr 1;27(4):1077–86.
  15. Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, Jacobs C, Ergün M, Buil JB, et al. Multinational observational cohort study of covid-19-associated pulmonary aspergillosis<sup>1</sup>. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2892–8.
  16. Araya Rojas F. Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 en pacientes críticos-experiencia de un hospital público chileno. *Experiencia clínica*. 2021 Aug 16;754760.
  17. Abdalla S, Almaslamani MA, Hashim SM, Ibrahim AS, Omrani AS. Fatal Coronavirus Disease 2019-associated Pulmonary Aspergillosis; A Report of Two Cases and Review of the Literature. *IDCases*. 2020 Jan 1;22.

18. Sharma K, Kujur R, Sharma S, Kumar N, Ray MK. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis: A Case Series. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2022 Sep 1;26(9):1039–41.
19. Kakamad FH, Mahmood SO, Rahim HM, Abdulla BA, Abdullah HO, Othman S, et al. Post covid-19 invasive pulmonary Aspergillosis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021 May 1;82.
20. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis among Intubated Patients with COVID-19: A Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 1;73(11):E3606–14.
21. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. Vol. 29.
22. Koehler P, Salmanton-García J, Gräfe SK, Koehler FC, Mellinshoff SC, Seidel D, et al. Baseline predictors influencing the prognosis of invasive aspergillosis in adults. *Mycoses*. 2019 Aug 1;62(8):651–8.
23. Meijer EFJ, Dofferhoand ASM, Meis JF, Hoiting O, Buil JB. Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: A case report. *Journal of Fungi*. 2020 Jun 1;6(2):1–8.
24. Mohamed A, Hassan T, Trzos-Grzybowska M, Thomas J, Quinn A, O’Sullivan M, et al. Multi-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* and SARS-CoV-2 co-infection: A lethal combination. *Med Mycol Case Rep*. 2021 Mar 1;31:11–4.
25. 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. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021. p. e149–62.

26. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, Lombardi L, Garcia-Rubio R, Jenks JD, et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. Vol. 100, *Studies in Mycology*. CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre; 2021.
27. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. Vol. 54, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2021. p. 46–53.
28. Ozturk A, Bozok T, Erdogan M, Ibrahim BMS, Bozok TS. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): identification of *Aspergillus* species and determination of antifungal susceptibility profiles. *Folia Microbiol (Praha)*. 2023 Dec 1;68(6):951–9.
29. Medina-Ahumada P, Borré-Naranjo D, Martínez-Durán A, Herrera-Lomonaco S, Castro-Mendoza W, Baños-Álvarez I. Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19: reporte de caso Pulmonary aspergillosis associated with COVID-19: case report [Internet]. Vol. 34, *Revista Colombiana de Neumología*. 2022. Available from: <https://doi.org/1030789/rcneumologia.v34.n1.2022.557>
30. Mohamed A, Rogers TR, Talento AF. COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: Diagnostic and therapeutic challenges. Vol. 6, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2020. p. 1–14.
31. Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS. Pulmonary aspergillosis: What CT can offer before it is too late! Vol. 10, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*; 2016. p. TE01–5.
32. Sánchez-Castellano MÁ, Marcelo C, Marco J, Figueira-Iglesias JC, García-Rodríguez J. A Tale of Two Hospitals: Comparing CAPA Infections in Two ICUs During the Spanish Fourth Pandemic Wave. *Mycopathologia*. 2023 Aug 1;188(4):335–44.
33. Calderón-Parra J, Mills-Sanchez P, Moreno-Torres V, Tejado-Bravo S, Romero-Sánchez I, Balandin-Moreno B, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): Risk factors and development of a predictive score for critically ill COVID-19 patients. *Mycoses*. 2022 May 1;65(5):541–50.

34. Leistner R, Schroeter L, Adam T, Poddubnyy D, Stegemann M, Siegmund B, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1).
35. Sánchez Martín C, Madrid Martínez E, González Pellicer R, Armero Ibáñez R, Martínez González E, Llau Pitarch J V. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute respiratory syndrome by COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2022 Jan 1;69(1):48–53.
36. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Talakic E, Reisinger AC, Eller P. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Med Mycol Case Rep*. 2021 Mar 1;31:2–5.
37. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, Salmanton-García J, Maertens J, Bourgeois M, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Apr 1;28(4):580–7.
38. Segrelles-Calvo G, Araújo GRS, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L, et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses*. 2021 Feb 1;64(2):144–51.
39. Ouranos K, Tsakiri K, Massa E, Dourliou V, Mouratidou C, Soundoulounaki S, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A single-center observational study from Greece. *Ann Thorac Med*. 2023 Jul 1;18(3):116–23.
40. Osman H, Shaik AN, Nguyen PL, Cantor Z, Kaafarani M, Soubani AO. The Clinical Significance of *Aspergillus* Detected in Lower-Respiratory-Tract Samples of Critically Ill COVID-19-Positive Patients. *Adv Respir Med*. 2023 Oct 1;91(5):337–49.
41. Bergmann F, Jorda A, Blaschke A, Gabler C, Bohdan S, Nussbaumer-Pröll A, et al. Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Fungi*. 2023 Mar 1;9(3).

42. Meijer EFJ, Dofferhoff ASM, Hoiting O, Meis JF. COVID-19–associated pulmonary aspergillosis: a prospective single-center dual case series. *Mycoses*. 2021 Apr 1;64(4):457–64.
43. 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. Vol. 64, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 132–43.
44. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. Vol. 109, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2020.
45. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 424–32.
46. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1063–77.
47. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
48. Iwanaga Y, Kawanami T, Yamasaki K, Sakakibara H, Ikushima I, Ikegami H, et al. A fatal case of COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021 Jul 1;27(7):1102–7.
49. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 842–7.
50. Ritchie H, Mathieu E, Rodes-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Mortality Risk of COVID-19. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>. 2020.
51. Situación COVID-19 Colombia. Corte 29 de julio al 04 de agosto de 2022 10:00pm.

52. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
53. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. Vol. 21, *Clinical and Experimental Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 167–79.
54. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *American Journal of Pathology*. 2020 Aug 1;190(8):1680–90.
55. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 96, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 753–8.
56. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 25;384(8):693–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
57. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 1;71(15):762–8.
58. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 363–74.
59. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 1;71(9):2459–68.

60. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020 Aug 1;81(2):266–75.
61. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? Vol. 53, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2020. p. 505–12.
62. Meijer EFJ, Dofferhoand ASM, Meis JF, Hoiting O, Buil JB. Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: A case report. *Journal of Fungi*. 2020 Jun 1;6(2):1–8.
63. Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertes H, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. Springer; 2020.
64. Santana MF, Pivoto G, Alexandre MAA, Baía-Da-silva DC, Borba MG da S, Val FA, et al. Confirmed invasive pulmonary aspergillosis and COVID-19: The value of postmortem findings to support antemortem management. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1–4.
65. Ghelfenstein-Ferreira T, Saade A, Alanio A, Bretagne S, Araujo de Castro R, Hamane S, et al. Recovery of a triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in respiratory specimen of COVID-19 patient in ICU – A case report. *Med Mycol Case Rep*. 2021 Mar 1;31:15–8.
66. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Nabet C, Lampros A, Marcelin AG, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul 1;26(7):1636–7.
67. Thompson GR, Cornely OA, Pappas PG, Patterson TF, Hoenigl M, Jenks JD, et al. Invasive aspergillosis as an under-recognized superinfection in COVID-19. Vol. 7, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2020.
68. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. Vol. 49,

- Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 591–605.
69. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
  70. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>
  71. Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. Vol. 113, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2021. p. 115–29.
  72. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Modern Pathology*. 2005 Jan;18(1):1–10.
  73. Wang HJ, Ding Y qinq, Xu J, Li X, Li X feng, Yang L, et al. Death of SARS case from secondary aspergillus infection . *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(8):1278–80.
  74. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal Aspergillosis in a Patient with SARS Who Was Treated with Corticosteroids [Internet]. Republic of China; 2003 Jul. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
  75. Yoon Chong P, Chui P, Ling AE, Franks TJ, H Tai DY, Sin Leo Y, et al. Analysis of Deaths During the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Epidemic in Singapore Challenges in Determining a SARS Diagnosis. Vol. 128, *Arch Pathol Lab Med*. 2004.
  76. 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*. 2018 Oct 1;6(10):782–92.

77. Franks TJ, Chong PY, Chui P, Galvin JR, Lourens RM, Reid AH, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum Pathol.* 2003 Sep 1;34(8):743–8.
78. Guberina H, Witzke O, Timm J, Dittmer U, Müller MA, Drosten C, et al. A patient with severe respiratory failure caused by novel human coronavirus. *Infection.* 2014;42(1):203–6.
79. Magira EE, Chemaly RF, Jiang Y, Tarrand J, Kontoyiannis DP. Outcomes in Invasive Pulmonary Aspergillosis Infections Complicated by Respiratory Viral Infections in Patients with Hematologic Malignancies: A Case-Control Study. Vol. 6, *Open Forum Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2019.
80. Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: Invasive Aspergillosis and the Environment—Rethinking Our Approach to Prevention [Internet]. Vol. 33, *Clinical Infectious Diseases.* 2001. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/33/9/1549/1746267>
81. Rüping MJGT, Gerlach S, Fischer G, Lass-Flörl C, Hellmich M, Vehreschild JJ, et al. Environmental and clinical epidemiology of *Aspergillus terreus*: Data from a prospective surveillance study. *Journal of Hospital Infection.* 2011 Jul;78(3):226–30.
82. Schweer KE, Jakob B, Liss B, Christ H, Fischer G, Vehreschild MJGT, et al. Domestic mould exposure and invasive aspergillosis—air sampling of *aspergillus* spp. Spores in homes of hematological patients, a pilot study. *Med Mycol.* 2016 Aug 1;54(6):576–83.
83. Pegues DA, Lasker BA, Mcneil MM, Hamm PM, Lundal JL, Kubak BM. Cluster of Cases of Invasive Aspergillosis in a Transplant Intensive Care Unit: Evidence of Person-to-Person Airborne Transmission [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/3/412/390453>
84. Ellett F, Jorgensen J, Frydman GH, Jones CN, Irimia D. Neutrophil Interactions Stimulate Evasive Hyphal Branching by *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathog.* 2017 Jan 1;13(1).

85. Mackel JJ, Steele C. Host defense mechanisms against *Aspergillus fumigatus* lung colonization and invasion. Vol. 52, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 14–9.
86. Walsh TJ, Roilides E, Cortez K, Kottitil S, Bailey J, Lyman CA. Control, immunoregulation, and expression of innate pulmonary host defenses against *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol*. 2005;43(SUPPL.1).
87. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Shivaprakash MR. Invasive aspergillosis in developing countries. In: *Medical Mycology*. 2011.
88. Tavakoli M, Yazdani Charati J, Hedayati MT, Moosazadeh M, Badiie P, Seyedmousavi S, et al. National trends in incidence, prevalence and disability-adjusted life years of invasive aspergillosis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Nov 2;13(11):1121–34.
89. Lamoth F. *Aspergillus fumigatus*-related species in clinical practice. Vol. 7, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
90. Fernandez-Molina J V., Abad-Diaz-de-Cerio A, Sueiro-Olivares M, Pellon A, Ramirez-Garcia A, Garaizar J, et al. Rapid and specific detection of section *Fumigati* and *Aspergillus fumigatus* in human samples using a new multiplex real-time PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(2):111–8.
91. Hubka V, Kubatova A, Mallatova N, Sedlacek P, Melichar J, Skorepova M, et al. Rare and new etiological agents revealed among 178 clinical *Aspergillus* strains obtained from Czech patients and characterized by molecular sequencing. *Med Mycol*. 2012 Aug;50(6):601–10.
92. Walsh TJ, Wissel MC, Grantham KJ, Petraitiene R, Petraitis V, Kasai M, et al. Molecular detection and species-specific identification of medically important *Aspergillus* species by real-time PCR in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4150–7.

93. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. Vol. 3, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2017.
94. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Apr 15;50(8):1091–100.
95. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol*. 2009;47(SUPPL. 1).
96. Delsuc C, Cottreau A, Frealle E, Bienvenu AL, Dessein R, Jarraud S, et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: A matched cohort study. *Crit Care*. 2015 Dec 3;19(1).
97. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. In: *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1524–35.
98. Kolwijck E, van de Veerdonk FL. The potential impact of the pulmonary microbiome on immunopathogenesis of *Aspergillus*-related lung disease. Vol. 44, *European Journal of Immunology*. Wiley-VCH Verlag; 2014. p. 3156–65.
99. Briard B, Mislin GLA, Latgé JPJP, Beauvais A. Interactions between *aspergillus fumigatus* and pulmonary bacteria: Current state of the field, new data, and future perspective. *Journal of Fungi*. 2019 Jun 1;5(2).
100. Sass G, Nazik H, Penner J, Shah H, Ansari SR, Clemons K V., et al. *Aspergillus-Pseudomonas* interaction, relevant to competition in airways. Vol. 57, *Medical Mycology*. Oxford University Press; 2019. p. S228–32.
101. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):80–98.

102. Ku YH, Chan KS, Yang CC, Tan CK, Chuang YC, Yu WL. Higher mortality of severe influenza patients with probable aspergillosis than those with and without other coinfections. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017 Sep 1;116(9):660–70.
103. Peláez T, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Giannella M, Klaassen CHW, et al. Outbreak of invasive aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Feb 1;54(3).
104. Thompson GR, Patterson TF. Pulmonary aspergillosis. Vol. 29, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008. p. 103–10.
105. Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of aspergillus infections. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2310–29.
106. Judson MA, Sahn SA. Endobronchial lesions in HIV-infected individuals. *Chest*. 1994;105(5):1314–23.
107. Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: Risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest*. 2003 Mar 1;123(3):800–8.
108. 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. Vol. 63, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. e1–60.
109. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JRW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign [Internet]. *Early Imaging in Invasive Aspergillosis • CID*. 2007. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/44/3/373/312583>
110. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest*. 1987;92(1):95–9.

111. Muñoz P, Vena A, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Guinea J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: Two radiologic patterns with a different prognosis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 Oct 1;33(10):1034–40.
112. de Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Jun 15;46(12):1813–21.
113. Sampsonas F, Kontoyiannis DP, Dickey BF, Evans SE. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: A prospective 2-year study. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3424–33.
114. Lass-Flörl C. How to make a fast diagnosis in invasive aspergillosis. Vol. 57, *Medical Mycology*. Oxford University Press; 2019. p. S155–60.
115. Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 25;36(5):650–61.
116. Chong GLM, Van De Sande WWJ, Dingemans GJH, Gaajetaan GR, Vonk AG, Hayette MP, et al. Validation of a new *Aspergillus* real-time PCR assay for direct detection of *Aspergillus* and azole resistance of *Aspergillus fumigatus* on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol*. 2015 Mar 1;53(3):868–74.
117. 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. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021. p. e149–62.
118. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study

- group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Sep 15;71(6):1367–76.
119. Gangneux JP, Reizine F, Guegan H, Pinceaux K, Le Balch P, Prat E, et al. Is the covid-19 pandemic a good time to include aspergillus molecular detection to categorize aspergillosis in icu patients? A monocentric experience. *Journal of Fungi*. 2020 Sep 1;6(3):1–12.
  120. 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. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021. p. e149–62.
  121. Congreso de la República de Colombia. (2012). Ley 1581 de 2012. *Diario Oficial* , 48.587 Colombia; Oct 18, 2012.
  122. Blot S, Rello J, Koulenti D. Diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients: Putting the puzzle together. Vol. 25, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 430–7.
  123. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jun 6;368(23):2159–68.
  124. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar;378(9):809–18.
  125. Sprung CL, Annane D, Moreno R, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock [Internet]. Vol. 358, *n engl j med*. 2008. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
  126. Malpica L, Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases [Internet]. 2020.

Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/1/319/1794840/hem2020000116c.pdf>

127. Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-associated pulmonary aspergillosis: The other side of the coin. Vol. 8, Vaccines. MDPI AG; 2020. p. 1–9.
128. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
129. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May 1;8(5):475–81.
130. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1372–9.
131. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary Aspergillosis: What the Generalist Needs to Know. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 668–74.
132. Wang J, Yang Q, Zhang P, Sheng J, Zhou J, Qu T, et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective case series. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1).
133. Siasios P, Arvaniti K, Zachrou E, Pouloupoulou A, Pisanidou P, Vasileiadou G, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) in Northern Greece during 2020–2022: A Comparative Study According to the Main Consensus Criteria and Definitions. *Journal of Fungi*. 2023 Jan 1;9(1).
134. Gioia F, Walti LN, Orchanian-Cheff A, Husain S. Risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2024 Mar 1;12(3):207–16.

135. Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. Vol. 113, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2021. p. 115–29.
136. Chen W, Yin C, Zhong M, Hu B, Gao X, Zhang K, et al. Incidence and outcomes of patients with COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of 31 cohort studies. *Ann Palliat Med*. 2022 Jul 1;11(7):2202–9.
137. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associate pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. Vol. 50, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 43–56.
138. de Almeida JN, Doi AM, Watanabe MJL, Maluf MM, Calderon CL, Silva M, et al. COVID-19-associated aspergillosis in a Brazilian referral centre: Diagnosis, risk factors and outcomes. *Mycoses*. 2022 Apr 1;65(4):449–57.
139. Erami M, Hashemi SJ, Raiesi O, Fattahi M, Getso MI, Momen-Heravi M, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in Iranian patients admitted with severe COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2023 Feb 1;51(1):223–30.
140. Feys S, Gonçalves SM, Khan M, Choi S, Boeckx B, Chatelain D, et al. Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2022 Dec 1;10(12):1147–59.
141. Nasir N, Farooqi J, Zubair SM, Ayub M, Khan S, Wiqar MH, et al. Comparison of risk factors and outcome of patients with and without COVID-19-associated pulmonary aspergillosis from Pakistan: A case–control study. *Mycoses*. 2023 Jan 1;66(1):69–74.
142. Er B, Er AG, Gülmez D, Şahin TK, Halaçlı B, Durhan G, et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. *Mycoses*. 2022 Jul 1;65(7):724–32.

143. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. Vol. 30, *Journal de Mycologie Medicale*. Elsevier Masson SAS; 2020.
144. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, De Prost N, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb 1;10(2):180–90.
145. Xu J, Yang X, Lv Z, Zhou T, Liu H, Zou X, et al. Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 16;8.
146. Lee R, Cho SY, Lee DG, Ahn H, Choi H, Choi SM, et al. Risk factors and clinical impact of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: multicenter retrospective cohort study. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2022;37(4):851–63.
147. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 1–10.
148. Dellière S, Dudoignon E, Fodil S, Voicu S, Collet M, Oillic PA, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 May 1;27(5):790.e1-790.e5.
149. Jiang Z, Chen S, Zhu Q, Xiao Y, Qu J. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a tertiary care center in Shenzhen City. *J Infect Public Health*. 2022 Feb 1;15(2):222–7.
150. Brenner T, Rosenhagen C, Hornig I, Schmidt K, Lichtenstern C, Mieth M, et al. Viral infections in septic shock (VISS-Trial)-crosslinks between inflammation and immunosuppression. *Journal of Surgical Research*. 2012 Aug;176(2):571–82.

151. Kluge S, Strauß R, Kochanek M, Weigand MA, Rohde H, Lahmer T. Aspergillosis: Emerging risk groups in critically ill patients. Vol. 60, *Medical Mycology*. Oxford University Press; 2022.
152. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, Jabeen K. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*. 2020 Aug 1;63(8):766–70.
153. Afzal S, Nasir M. Aspergillosis and Mucormycosis in COVID-19 Patients: A Systematic Review. Vol. 32, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. College of Physicians and Surgeons Pakistan; 2022. p. 639–45.
154. Chen W, Yin C, Zhong M, Hu B, Gao X, Zhang K, et al. Incidence and outcomes of patients with COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of 31 cohort studies. *Ann Palliat Med*. 2022 Jul 1;11(7):2202–9.
155. Sasoni N, Rodriguez Müller M, Posse G, González J, Leonardelli F, Garcia-Effron G. SARS-CoV-2 and *Aspergillus* section *Fumigati* coinfection in an immunocompetent patient treated with corticosteroids. *Rev Iberoam Micol*. 2021 Jan 1;38(1):16–8.
156. Li Z, Denning DW. The Impact of Corticosteroids on the Outcome of Fungal Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 17, *Current Fungal Infection Reports*. Springer; 2023. p. 54–70.
157. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020 Dec 1;24(1).
158. Bahl A, Johnson S, Chen NW. Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Intern Emerg Med*. 2021 Sep 1;16(6):1593–603.
159. Shah M, Reveles K, Moote R, Hand E, Kellogg D, Attridge RL, et al. Risk of Coronavirus Disease 2019–Associated Pulmonary Aspergillosis Based on Corticosteroid Duration in Intensive Care Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 1;10(3).

160. Hurt W, Youngs J, Ball J, Edgeworth J, Hopkins P, Jenkins DR, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients: A prospective, multicentre UK study. *Thorax*. 2024 Jan 1;79(1):75–82.
161. Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin JM, et al. Occurrence of invasive pulmonary fungal infections in patients with severe COVID-19 admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):307–17.
162. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020 Sep 17;182(6):1419-1440.e23.
163. Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. Vol. 9, *Journal of Fungi*. MDPI; 2023.
164. Huang JR, Shen HC, Sun CY, Chen WC, Chen YM, Feng JY, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis is associated with increased in-hospital mortality and prolonged SARS-CoV-2 viral shedding. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022 Dec 1;121(12):2617–25.
165. Lewis White P, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Oct 1;73(7):E1634–44.
166. Guo YL, Chen YQ, Wang K, Qin SM, Wu C, Kong JL. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: A bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest*. 2010 Oct 1;138(4):817–24.
167. Boonsarngsuk V, Niyompattama A, Teosirimongkol C, Sriwanichrak K. False-positive serum and bronchoalveolar lavage *Aspergillus* galactomannan assays caused by different antibiotics. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6–7):461–8.
168. Dichtl K, Barry R, Angstwurm MWA, Suerbaum S, Wagener J. Performance of galactomannan testing from endotracheal aspirate to guide bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Infection*. 2023 Jun 1;51(3):769–74.

169. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment. Vol. 6, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
170. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. Vol. 64, *Mycoses*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1002–14.
171. Yusuf E, Vonk A, Van Den Akker JPC, Bode L, Sips GJ, Rijnders BJA, et al. Frequency of Positive Aspergillus Tests in COVID-19 Patients in Comparison to Other Patients with Pulmonary Infections Admitted to the Intensive Care Unit [Internet]. 2021. Available from: <https://journals.asm.org/journal/jcm>
172. Zhu N, Zhou D, Xiong W, Zhang X, Li S. Performance of mNGS in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
173. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. Vol. 15, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 461–74.
174. Xiao W, Gong D ying, Mao B, Du X miao, Cai LL, Wang M yu, et al. Sputum signatures for invasive pulmonary aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases (SPARED): Study protocol for a prospective diagnostic trial. *BMC Infect Dis*. 2018 Jun 11;18(1).
175. Permpalung N, Chiang TPY, Massie AB, Zhang SX, Avery RK, Nematollahi S, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Pulmonary Aspergillosis in Mechanically Ventilated Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jan 1;74(1):83–91.
176. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary Aspergillosis: What the Generalist Needs to Know. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 668–74.

177. Mitaka H, Kuno T, Takagi H, Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 64, *Mycoses*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 993–1001.
178. Singh S, Verma N, Kanaujia R, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 64, *Mycoses*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1015–27.

## 13 Anexos

### 13.1 Anexo 1. Formato de recolección de datos

Paciente	Sexo	Edad	Peso (kg)	IMC	HTA	DM2	Dislipidemia	Cáncer	Tabaquismo	Enfermedades pulmonares	Cuál enfermedad pulmonar	Enfermedades cardiacas	Cuál enfermedad cardiaca?	Inmunodeficiencia
Paciente 1	Hombre	70	70	25.7	SI	NO	NO	NO	NO	NO	No aplica	SI	Falla cardiaca	NO
Paciente 2	Hombre	58	98	32.3	SI	NO	SI	NO	NO	NO	No aplica	NO	No aplica	NO
Paciente 3	Hombre	86	109	31.51	SI	SI	SI	SI (cáncer de tiroides)	SI	SI	EPOC	NO	No aplica	NO
Paciente 4	Hombre	39	94	29.67	NO	NO	NO	NO	NO	NO	No aplica	NO	No aplica	NO
Paciente 5	Hombre	58	90	29.73	SI	NO	SI	SI (cáncer de próstata)	NO	NO	No aplica	NO	No aplica	NO
Paciente 6	Hombre	37	93	31.07	NO	NO	SI	NO	NO	NO	No aplica	NO	No aplica	NO
Paciente 7	Hombre	45	98	33.9	NO	NO	SI	NO	NO	NO	No aplica	NO	No aplica	NO
Paciente 8	Hombre	62	71	25.4	SI	NO	NO	NO	NO	SI	Asma	NO	No aplica	NO

Continua

Paciente	Tiempo de síntomas de COVID 19	Prueba de diagnóstico de COVID 19 utilizada	SDRA	PROTOCOLO RECOVERY	Leucocitos	Neutrofilos	Linfocitos	Hemoglobina	Plaquetas
Paciente 1	6	Antígeno positivo	SI	Cumplido	9200	8500	400	13.1	147000
Paciente 2	12	Antígeno positivo	SI	Cumplido	10000	9000	400	15	200000
Paciente 3	4	Antígeno positivo	SI	Cumplido	8700	7400	500	14.3	120000
Paciente 4	5	Antígeno positivo	SI	Cumplido	6900	6100	400	12.9	212000
Paciente 5	12	Antígeno positivo	SI	Cumplido	8300	7200	580	18.1	194000
Paciente 6	7	RT PCR	SI	Cumplido	9300	7570	1100	16.8	279000
Paciente 7	10	RT PCR	SI	Cumplido	12500	11250	800	18	300000
Paciente 8	6	RT PCR	SI	Cumplido	11200	10100	600	14.1	296000

Continua

Paciente	AST	ALT	Creatinina	BUN	Dímero D	Troponina	Ferritina	LDH	PAFI	Lactato	PCR	SOFA	Ventilación mecánica invasiva	Días de ventilación mecánica invasiva	Estancia en UCI en días
Paciente 1	54	32	2.6	71	430	36.1	377	230	186	0.7	20	7	SI	26	26
Paciente 2	50	30	0.8	28	700	10	900	300	120	1.6	14	6	SI	21	23
Paciente 3	8	40	3.55	120	1320	22.7	1385	457	89	1.5	9	8	SI	60	65
Paciente 4	39	48	0.63	28	250	13.8	785	290	180	1.3	12.5	5	SI	10	12
Paciente 5	89	79	0.8	28	570	12.9	1294	514	85	1.6	25.8	8	SI	29	30
Paciente 6	114	128	0.92	24	610	3.1	967	396	175	2	11	9	SI	20	15
Paciente 7	99	120	0.98	23	630	12	3585	748	250	2.5	19	7	SI	9	10
Paciente 8	77	174	0.75	27	1020	3.1	1790	574	175	1.8	16	8	SI	26	60

Continua

Paciente	Uso de vasopresores	Noradrenalina	Vasopresina	Dobutamina	Sobreinfección bacteriana	Uso de antibióticos	Cuál?	Terapia de reemplazo renal	PROTOCOLO UTILIZADO
Paciente 1	SI	SI	SI	NO	Panel de neumonía: S. aureus Mec A Hemocultivo: K. pneumoniae productor de carbapenemasas	SI	Linezolid Piperacilina tazobactam Meropenem Vancomicina	SI	PROTOCOLO APROCCHS
Paciente 2	SI	SI	SI	NO	Panel de neumonía : Klebsiella Aerogenes, Klebsiella pneumoniae KPC	SI	Piperacilina tazobactam Meropenem Ceftazidime avibactam Linezolid	SI	PROTOCOLO CORTICUS
Paciente 3	SI	SI	SI	SI	Hemocultivos : S. aureus metilino resistente Cultivo BAL : E. Cloacae E. faecium	SI	Piperacilina tazobactam Meropenem Vancomicina Ceftazidime avibactam metronidazol Linezolid Fluconazol Daptomicina	SI	PROTOCOLO CORTICUS
Paciente 4	SI	SI	SI	NO	Hemocultivo: Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa	SI	Ampicilina sulbactam Piperacilina tazobactam	NO	PROTOCOLO CORTICUS
Paciente 5	SI	SI	SI	NO	Panel de neumonía : Klebsiella Aerogenes , Klebsiella pneumoniae KPC	SI	Piperacilina tazobactam Meropenem Ceftazidime avibactam Linezolid	SI	PROTOCOLO CORTICUS
Paciente 6	SI	SI	SI	NO	Hemocultivos Burkholderia cepacea y Candida albicans	SI	Piperacilina tazobactam Meropenem Ceftazidime avibactam Linezolid Caspofungina	NO	PROTOCOLO CORTICUS
Paciente 7	SI	SI	NO	NO	Hemocultivos: Staphylococcus hominis	SI	Meropenem Linezolid Ampicilina sulbactam Claritromicina	SI	No aplica
Paciente 8	SI	SI	SI	NO	Hemocultivo: E. faecium resistente a vancomicina BAL: Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa	SI	Meropenem Ceftazidime avibactam Vancomicina Linezolid	NO	PROTOCOLO CORTICUS

Continúa

Paciente	Otros corticoides utilizados	Dosis acumulada de corticoide (mg/kg de prednisolona)	Dosis total de prednisolona en mg	Dosis mg/kg/d de prednisolona	Dias de corticoides	Fiebre refractaria a pesar de 3 días de antibiótico	Fiebre persistente por al menos 48 horas a pesar del uso de antibióticos	Dolor pleurítico y disnea	Hemoptisis	Neutropenia severa	Cambio en las características de la producción de esputo
Paciente 1	No aplica	10	700.2	0.7	15	SI	SI	NO	NO	NO	SI
Paciente 2	No aplica	8	750.2	0.5	15	SI	SI	NO	NO	NO	SI
Paciente 3	Metilprednisolona	8	850.2	0.3	30	SI	SI	NO	SI	NO	SI
Paciente 4	Metilprednisolona	8	750.2	0.3	23	SI	SI	NO	NO	NO	SI
Paciente 5	No aplica	8	750.2	0.5	15	SI	SI	NO	NO	NO	SI
Paciente 6	No aplica	9	845.26	0.4	21	SI	SI	NO	NO	NO	SI
Paciente 7	No aplica	4	400.2	0.4	10	SI	SI	NO	NO	NO	SI
Paciente 8	No aplica	8	820.26	0.6	20	SI	SI	NO	NO	NO	SI

Continua

Paciente	Empeoramiento de falla respiratoria a pesar de terapia antimicrobiana y soporte ventilatorio	Definición de caso por EORT/MSG	Definición de caso CAPA European Excellence Centre for Medical Mycology	Tiempo para diagnóstico de CAPA (días)	Cultivos positivos: cuál <i>Aspergillus</i>	Dónde se aisló (BAL, aspirado traqueal, etc)	Fibrobroncoscopia	Galactomanano sérico	Galactomanano en BAL o AET
Paciente 1	SI	Probada	Probada	15	<i>Aspergillus fumigatus</i>	BAL	Endobronquitis severa de vías aéreas centrales (BIOPSIA = SI)	NO	NO
Paciente 2	SI	Probable	Posible	10	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspirado traqueal	NA	06/06 ( 0.06 ) 10/06 (0.16 )	0.28
Paciente 3	SI	Probada	Probada	30	<i>Aspergillus Fumigatus</i>	BAL	Endobronquitis severa de vías aéreas centrales, petequias en superficie traqueal (BIOPSIA = SI)	NO	NO
Paciente 4	SI	Probable	Posible	10	<i>Aspergillus flavus</i>	Aspirado traqueal	NA	NO	NO
Paciente 5	SI	Probable	Posible	19	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspirado traqueal	NA	06/06 ( 0.06 ) 10/06 (0.16 )	0.28
Paciente 6	SI	Probable	Posible	12	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspirado traqueal	NA	NO	NO
Paciente 7	SI	Probable	Posible	NO	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspirado traqueal	NA	0.6	0.28
Paciente 8	SI	Probable	Probable	16	Ninguno	Aspirado traqueal	NA	1.2	NO

Continúa

Paciente	Hallazgos radiológicos	Cuál antifúngico	Inicio de tratamiento antifúngico según los síntomas	Desenlaces
Paciente 1	Inespecíficos	Caspofungina (inicio empírico)	NO APLICA	Muerto
Paciente 2	Inespecíficos	Voriconazol	3	Muerto
Paciente 3	Imagen cavitada apical derecha	Voriconazol	1	Muerto
Paciente 4	Inespecíficos	Voriconazol	3	Vivo
Paciente 5	Inespecíficos	Voriconazol	1	Muerto
Paciente 6	Inespecíficos	Voriconazol	3	Vivo
Paciente 7	Inespecíficos	Voriconazol	5	Muerto
Paciente 8	Áreas de cavitación dentro de consolidación pulmonar en topografía del segmento basal posterior	Voriconazol	12	Muerto

