

Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 en pacientes críticos: experiencia de un hospital público chileno

COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: experience of a Chilean public hospital

Fernando Araya Rojas¹ y Martín Lasso Barreto^{1,2,3}

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago de Chile.

²Unidad de Infectología. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago de Chile.

³Unidad de Paciente Crítico. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago de Chile.

No hubo financiación para este trabajo.

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses para la realización de este estudio.

Recibido: 16 de agosto de 2021 / Aceptado: 17 de noviembre de 2021

Resumen

Introducción: Se han descrito coinfecciones fúngicas por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos cursando una infección por COVID-19. **Objetivos:** Describir las características clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo con COVID-19, que cursan con aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA por sus siglas en inglés) en un centro hospitalario público. **Pacientes y Métodos:** Revisión de registros clínicos durante 12 meses en pacientes con diagnóstico de CAPA mediante cultivos de muestras respiratorias o determinación de galactomanano (GM). **Resultados:** En 11 pacientes se diagnosticó CAPA probable (score APACHE II promedio de 11,7). Las muestras respiratorias se obtuvieron en 73% de los casos por lavado broncoalveolar y en 27% por aspirado endotraqueal. Se aisló *A. fumigatus* en 4 cultivos, *A. niger*, *A. terreus* y *Aspergillus* spp en una ocasión cada uno y los cultivos fueron negativos en 4 muestras. En 7 pacientes se realizó GM de muestras respiratorias, mediana: 3,6 (RIC: 1,71 - 4,4), en 10 pacientes se realizó GM sérica, mediana: 0,5 (RIC: 0,265 - 0,975) con 50% de ellas > 0,5. Dos pacientes mostraron hallazgos sugerentes de CAPA en la tomografía computada. Todos recibieron terapia antifúngica con voriconazol, con una duración promedio 14 días. Cuatro pacientes fallecieron. **Conclusiones:** La presencia de CAPA debe ser un diagnóstico a considerar en pacientes críticos con COVID-19.

Palabras clave: *Aspergillus*; COVID-19; SARS-CoV-2; CAPA; voriconazol; lavado broncoalveolar; galactomanano; corticosteroides.

Abstract

Background: *Aspergillus* spp. fungal coinfections have been described in critically ill COVID-19 patients. **Aim:** To describe the clinical characteristics, diagnosis, treatment and evolution of patients with acute respiratory distress syndrome with COVID-19, who present with COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in a single public hospital. **Methods:** Retrospective review of clinical records during 12 months in patients diagnosed with CAPA by cultures of respiratory samples or determination of galactomannan (GM). **Results:** Probable CAPA was diagnosed in 11 patients (average APACHE II score of 11.7). Respiratory samples were obtained in 73% of cases by bronchoalveolar lavage and in 27% by tracheal aspirate. *A. fumigatus* was isolated in 4 cultures, *A. niger*, *A. terreus* and *Aspergillus* spp on one occasion each and the cultures were negative in 4 samples. Respiratory sample GM was performed in 7 patients, median: 3.6 (IQR: 1.71 - 4.4). In 10 patients, serum GM was performed, median: 0.5 (IQR: 0.265 - 0.975) with 50% of them > 0.5. Two patients showed classic findings suggestive of CAPA on computed tomography. All received antifungal therapy with voriconazole, mean time 14 days. Four patients died. **Conclusions:** The presence of CAPA should be a diagnosis to be considered in critically ill COVID-19 patients.

Keywords: *Aspergillus*; COVID-19; SARS-CoV-2; CAPA; voriconazole; bronchoalveolar lavage; galactomannan; corticosteroids.

Correspondencia a:

Fernando A. Araya Rojas

fernandoarayaarayas@gmail.com

Introducción

A partir de diciembre 2019, la enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (sigla internacional en inglés: COVID-19) generada por el *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) emergió desde la ciudad de Wuhan, China y rápidamente se ha propagado alrededor del mundo, llegando a transformarse en pandemia¹. Existe creciente evidencia respecto a las complicaciones infecciosas que se presentan en los pacientes críticos con COVID-19, especialmente en las unidades críticas, destacando en particular las infecciones bacterianas y fúngicas intrahospitalarias que están asociadas directamente a una mayor mortalidad². Actualmente, son de particular importancia las infecciones asociadas a hongos filamentosos y en especial a *Aspergillus* spp. que se han documentado en aquellos pacientes portadores de COVID-19 que no poseen los factores de riesgo clásicamente asociados a este patógeno, como lo son las neoplasias hematológicas y linfoproliferativas, neutropenia y quimioterapia³, estableciéndose recientemente el concepto de *aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19* (CAPA de sus siglas en inglés)⁴, para referirnos a este grupo específico de pacientes.

Los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) secundario a infecciones virales, particularmente la influenza, son susceptibles a adquirir infecciones como la aspergilosis pulmonar invasora, a pesar de no portar una enfermedad inmunosupresora propiamente tal⁵. Las posibles explicaciones para esto pueden estar asociadas a la misma infección viral que genera inmunoparálisis por respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, la hipoxia producida por la propia infección viral y SDRA⁶. El daño directo sobre el epitelio respiratorio permite al *Aspergillus* invadir este tejido, alterando en su conjunto el sistema inmune innato⁷. Por otro lado, y en un segundo término, las terapias farmacológicas dirigidas al tratamiento del SDRA asociado al COVID-19, particularmente los corticoides sistémicos pueden ser un facilitador para la infección fúngica⁸.

La linfopenia y neutropenia ha sido consideradas como un factor predictor de riesgo para enfermedades fúngicas invasoras en pacientes portadores de enfermedades hematológicas malignas⁹; sin embargo, su verdadero rol en el SDRA asociado a las infecciones virales, y en particular en el CAPA, aún no están bien definidos.

El presente trabajo es una revisión realizada en un periodo de 12 meses en la que se describen las principales características clínicas, manejo y evolución de todos aquellos pacientes portadores de SDRA por COVID-19 diagnosticados con CAPA, con el objetivo de establecer un perfil inicial de estos pacientes y discutir sobre ciertas interrogantes aún no bien definidas, particularmente relacionados con su diagnóstico y tratamiento.

Pacientes y Métodos

Se realizó una revisión de los registros clínicos en el sistema de intranet hospitalario de todos los pacientes portadores de SDRA por COVID-19 en los cuales se sospechó CAPA, y que fueron ingresados en la Unidad de Paciente Crítico (UPC), durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo 2020 y 30 de abril 2021. La búsqueda se hizo en base a todas las pruebas de galactomanano (GM), tanto en sangre como en muestras respiratorias obtenidas mediante lavado bronco-alveolar (LBA), y de los cultivos positivos para *Aspergillus* spp. de muestras respiratorias de pacientes críticos con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva (VMI).

El diagnóstico de COVID-19 se hizo con PCR SARS-CoV-2 Roche-Cobas®, por medio de la obtención de muestras de hisopado nasofaríngeo al momento del ingreso hospitalario.

El diagnóstico de aspergilosis se hizo por medio de cultivo tomado desde LBA y cultivo de aspirado endotraqueal (CAET) y mediante la determinación de GM en LBA por inmunoensayo enzimático Platelia® con un punto de corte $\geq 1,0$ índice de densidad óptica (IDO) o GM sérico con punto de corte $\geq 0,5$ IDO. Se decidió incluir un paciente con GM: 0,92 obtenido de LBA, dado su perfil clínico altamente sugerente de CAPA, la cercanía de este valor con el punto de corte y la respuesta favorable al tratamiento antifúngico aplicado.

La definición de CAPA fue clasificada de acuerdo a los criterios del consenso 2020 de la European Confederation of Medical Mycology/International Society for Human and Animal Mycology (ECMM/ISHAM)⁷. Se consideró para su ingreso al estudio sólo a aquellos pacientes con CAPA probada o probable.

Se describen: el perfil demográfico, los factores de riesgo, la evolución intrahospitalaria, el tratamiento y la mortalidad.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Dado su carácter retrospectivo y a la ausencia de procedimientos y/o terapias distintas a las realizadas en la práctica médica habitual, se definió la dispensa del consentimiento informado. Los pacientes fueron anonimizados para su análisis y publicación.

Resultados

Durante el periodo de estudio, un total de 11 pacientes fueron diagnosticados con CAPA probable. Sus principales características, evolución y tratamiento se describen en la Tabla 1.

Un 90% de los pacientes fue portador de al menos un factor de riesgo para COVID-19 grave, destacando

Tabla 1. Caracterización de pacientes con aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19

Características/pacientes	Paciente 1 (masculino, 61 años)	Paciente 2 (femenino, 67 años)	Paciente 3 (masculino, 63 años)	Paciente 4 (masculino, 47 años)	Paciente 5 (femenino, 49 años)
Factores de riesgo COVID-19 grave	EPOC	HTA, diabetes	HTA, ERC, obesidad	Obesidad	Diabetes, obesidad
Factores de riesgo EORTC	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Neutropenia
APACHE II score	31	10	22	3	10
PaFi ingreso	132	137	169	188	96
SDRA	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Grave
RAL (VN 1.200-3.500)	700	500	1.400	1.700	1.400
ECMO	No	No	No	No	No
TRR	Si	No	Si	No	No
TEP	No	No	No	No	Si
(Angio) TC tórax	COVID-19 típico, condensaciones con cavitaciones	COVID-19 típico	COVID-19 típico, condensaciones con cavitaciones	COVID-19 típico	COVID-19 típico
Terapia Anti-COVID-19	No	No	No	Hidroxicloraquina	No
Corticosteroides para tratar neumonía	Hidrocortisona	Dexametasona	Dexametasona	Metilprednisolona	Dexametasona
Dosis de corticosteroides	50 mg cada 8 horas	6 mg día	6 mg día	1 mg/kg cada 12 horas	12 mg día
Tiempo de corticoterapia (días)	4	5	7	3	4
Obtención de muestra	LBA	LBA	CAET	CAET	LBA
Diagnóstico CAPA (consenso 2020 ECMM/ISHAM):	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Cultivo	<i>Aspergillus</i> spp	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. terreus</i>	Negativo
GM LBA	3,6	0,88	No aplica	No aplica	4,8
GM sérico (valor más elevado)	1,02	1,3	4,47	0,84	0,43
Hallazgos macroscópicos LBA	Lesión mucosa, zonas blanquecinas parcheados	No registrado	No aplica	No aplica	Sin lesiones
Terapia antifúngica	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol
Tiempo terapia antifúngica (días)	16	11	13	28	6
Antibacterianos previos	Ampicilina/sulbactam	Ampicilin/sulbactam	Ampicilina/sulbactam	Ampicilina/sulbactam, azitromicina	Ceftriaxona
Desenlace	Fallecido	Fallecido	Fallecido	Vivo	Fallecido
Sobrevida hospitalaria tras el diagnóstico de CAPA (días)	7	4	25	22	2

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA = hipertensión arterial. ERC = enfermedad renal crónica. EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Enquiry. PaFi = $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. RAL = recuento absoluto de linfocitos. ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. TRR = terapia de reemplazo renal. TEP = tromboembolismo pulmonar. TC = tomografía computada. LBA = lavado broncoalveolar. GM = galactomanano. *Dado la cercanía con el punto de corte, se decidió incluir este paciente en la cohorte.

Tabla 1 (continuación): Caracterización de pacientes con aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19

Características/ pacientes	Paciente 6 (masculino, 72 años)	Paciente 7 (femenino, 39 años)	Paciente 8 (femenino, 47 años)	Paciente 9 (masculino, 57 años)	Paciente 10 (femenino, 55 años)	Paciente 11 (masculino, 54 años)
Factores de riesgo COVID-19 grave	HTA, diabetes mellitus, obesidad	Diabetes mellitus, obesidad	Diabetes mellitus, obesidad	Ninguno	HTA, diabetes mellitus	HTA, diabetes mellitus, obesidad
Factores de riesgo EORTC	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
APACHE II score	13	5	9	5	8	13
PaFi ingreso	90	145	116	264	134	149
SDRA	Grave	Moderado	Moderado	Leve	Moderado	Moderado
RAL (VN 1.200-3.500)	500	1.800	1.100	800	2.000	1.000
ECMO	No	No	Si	No	No	No
TRR	No	No	No	No	No	Si
TEP	No	No	Desconocido	Si	No	No
(Angio) TC tórax	COVID-19 típico	COVID-19 típico	COVID-19 típico	COVID-19 típico	COVID-19 típico	COVID-19 típico
Terapia anti-COVID-19	No	No	No	No	No	No
Corticosteroides para tratar neumonía	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona
Dosis de corticosteroides	6 mg día	6 mg día	6 mg día	6 mg día	6 mg día	6 mg día
Tiempo de corticoterapia (días)	7	8	7	10	10	10
Obtención de muestra	LBA	CAET	LBA	LBA	LBA	LBA
Diagnóstico de CAPA (consenso 2020 ECMM/ISHAM):	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Cultivo	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>	Negativo	Negativo	Negativo
GM LBA	2,5	No aplica	7,8	4	0,92*	No realizado
GM sérico (valor más elevado)	0,23	0,37	0,1	No realizado	0,22	0,57
Hallazgos macroscópicos LBA	No registrado	No aplica	Sin lesiones	Secreciones blanquecinas y lesiones en parche	Sin lesiones	Sin lesiones
Terapia antifúngica	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol	Voriconazol
Tiempo de terapia antifúngica (días)	21	5	10	21	21	7
Terapia antibacteriana previa	Ampicilina/sulbactam	Ampicilina/sulbactam	Ceftriaxona, meropenem	Ampicilina/sulbactam, imipenem, vancomicina, ciprofloxacina y amikacina	Ampicilina/sulbactam, amikacina, imipenem	Piperacilina/tazobactam, imipenem, vancomicina, ciprofloxacina, colistín, amikacina
Desenlace	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo
Sobrevida hospitalaria tras el diagnóstico de CAPA (días)	70	18	20	36	57	28

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA = hipertensión arterial. ERC = enfermedad renal crónica. EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Enquiry. PaFi = $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. RAL = recuento absoluto de linfocitos. ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. TRR = terapia de reemplazo renal. TEP = tromboembolismo pulmonar. TC = tomografía computada. LBA = lavado broncoalveolar. GM = galactomanano.

*Dado la cercanía con el punto de corte, se decidió incluir este paciente en la cohorte.

en 7 pacientes (64%) la presencia de diabetes mellitus y obesidad y en 5 pacientes (45%) hipertensión arterial. Además, sólo un paciente tenía neutropenia, uno de los factores de riesgo considerados por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) para enfermedad fúngica invasora.

En cuanto a la gravedad de los pacientes al ingreso hospitalario, el *score* APACHE II promedio fue de 11,7 puntos. Un 73% ingresó con SDRA moderado y 18% con SDRA grave. Un 36% de los pacientes tenía linfopenia al ingreso. Todos requirieron VMI y posición de prono para manejo de la hipoxemia grave.



Figura 1. Focos de condensación con áreas de cavitación en lóbulos superiores, asociado a pequeñas opacidades nodulares cavitadas.



Figura 2. Pequeños focos de relleno alveolar en ambos parénquimas pulmonares, algunos de ellos con pequeñas cavitaciones en su espesor.

Los cultivos se obtuvieron de muestras respiratorias provenientes de LBA y CAET, resultando positivos en cuatro y tres oportunidades; respectivamente, aislándose *A. fumigatus* en 4 cultivos, *A. niger*, *A. terreus* y *Aspergillus* spp, en una ocasión cada uno, y los cultivos fueron negativos en 4 muestras. En 7 pacientes se midió GM de muestras respiratorias, con una mediana de 3,6 IDO (Rango intercuartil (RIC): 1,71-4,4) con 71% de ellas sobre el punto de corte de 1,0 IDO. En 10 pacientes se midió el GM sérico, mediana: 0,5 IDO (RIC: 0,265-0,975) con 50% de ellas sobre el punto de corte de 0,5 IDO. Dos pacientes evidenciaron lesiones macroscópicas sugerentes de infección fúngica al realizar el LBA. Dos pacientes mostraron signos clásicos sugerentes de aspergilosis pulmonar en la tomografía computada de tórax (Figuras 1 y 2).

Todos los pacientes recibieron corticosteroides para su tratamiento. Ocho pacientes recibieron dexametasona en dosis de 6 mg al día, de acuerdo al estudio RECOVERY⁸, con un promedio de tratamiento de 8 días. Un paciente recibió dexametasona a dosis de 12 mg/d, y otros dos pacientes recibieron hidrocortisona y metilprednisolona. Todos los pacientes recibieron además tratamiento antimicrobiano previo o concomitante; en ocho de ellos este tratamiento incluía ampicilina/sulbactam y en sólo uno piperacilina/tazobactam.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con voriconazol por un periodo promedio de 14 días, mediana de 16 días (rango: 5 y 28 días). La dosis de voriconazol administrada fue de 6 mg/kg cada 12 horas por dos veces (dosis de carga), para luego continuar con 4 mg/kg cada 12 horas (dosis de mantención).

Los 7 pacientes sobrevivientes al evento de CAPA fueron dados de alta.

Discusión

Los pacientes con SDRA por COVID-19 son susceptibles a sobreinfectarse por aspergilosis pulmonar, incluso en ausencia inmunodeficiencia establecida⁷⁻⁹. En esta revisión, diez de los once pacientes no poseían antecedentes de alguna inmunodepresión, pero todos fueron tratados con corticosteroides sistémicos durante su estadía, por tiempo variable, lo cual, podría ser un factor de riesgo a considerar para el desarrollo de aspergilosis pulmonar en contexto de pacientes portadores de SDRA por COVID-19⁸.

Por otra parte, el diagnóstico pese a los recientes criterios ECMM/ISHAM⁷, no es sencillo, dado la dificultad de realizar procedimientos invasivos en estos pacientes que muchas veces se encuentran en posición de prono o con soporte de ECMO; por ello, recientemente Roman-Montes CM y cols.¹⁰, han planteado el estudio de GM en aspirado traqueal (AT) para el diagnóstico de CAPA, proponiendo

un punto de corte de GM de ≥ 2 IDO, contrastando con las recientes recomendaciones que establecen un punto de corte de GM $\geq 4,5$ IDO en AT para CAPA posible⁴. Adicionalmente, un estudio chileno de Cruz Choappa y cols.¹¹, considera como positivo un GM $\geq 0,8$ IDO en LBA para aspergilosis invasora probable, aplicando los últimos criterios EORTC/MSG¹² y no los criterios ECMM/ISHAM⁴, siendo estos últimos los que corresponden para el diagnóstico de CAPA. En dicho trabajo se obtuvieron 5 muestras positivas en LBA mediante determinación de GM y en una sola muestra se logró aislar *A. fumigatus*¹¹. Es destacable en nuestra serie que 50% de los pacientes tuvo GM sérica $\geq 0,5$ IDO y que se encuentra notoriamente por sobre el 20% esperado⁷. Sin embargo, es importante considerar que ocho de nuestros pacientes estuvieron expuestos a ampicilina/sulbactam y uno a piperacilina/tazobactam, antimicrobianos que se han descrito como causales de valores falsos positivos de GM tanto en sangre¹³ como en muestras respiratorias¹⁴, destacando que este fenómeno no ha sido estudiado en CAPA.

Respecto del tratamiento antifúngico, todos nuestros pacientes recibieron voriconazol por un tiempo bastante más corto que las 6 a 12 semanas sugeridas por el consenso ECMM/ISHAM⁷ el cual creemos no se ajusta a la práctica médica habitual, dado que este tiempo de tratamiento se ha extrapolado del grupo de pacientes inmunosuprimidos hemato-oncológicos, y no corresponde al escenario de un evento relativamente agudo como lo es el SDRA por

COVID-19. En nuestra serie, el promedio de tiempo de tratamiento antifúngico fue de 14 días, con un promedio en aquellos que sobrevivieron, de 16 días. Es posible que un tiempo de tratamiento entre dos y tres semanas sea razonable en un paciente sin los factores de riesgo EORCT y que desarrolle CAPA.

Surge por último la duda, dada la ausencia de casos de CAPA probada, que quizás una parte de estos pacientes correspondan a traqueobronquitis por *Aspergillus* spp. y no a una auténtica aspergilosis pulmonar invasora.

Conclusiones

Posiblemente existe un riesgo aumentado en los pacientes portadores de SDRA por COVID-19 a desarrollar sobreinfección por aspergilosis pulmonar invasora. Dado lo anterior, se sugiere que, ante sospecha de sobreinfección en estos pacientes en base a la expresión clínica y eventualmente a las imágenes, se debe considerar este diagnóstico y buscar dirigidamente la presencia de *Aspergillus* por medio de LBA o CAET y concomitantemente, determinar GM tanto en LBA como en muestras de sangre, idealmente estas últimas de modo consecutivo.

En cuanto al período de tratamiento con voriconazol, un tiempo más abreviado al recomendado por el consenso ECMM/ISHAM podría ser efectivo; sin embargo, hacen falta más estudios para confirmar lo anterior.

Referencias bibliográficas

- Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, Liang W H, Ou C Q, He J X, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Silva D L, Lima C M, Magalhães V C R, Baltazar L M, Peres N T A, Caligiore R B, et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *J Hosp Infect*. 2021; 113: 145-54. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.001.
- Apostolopoulou A, Esquer Garrigos Z, Vijayvargiya P, Lerner AH, Farmakiotis D. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Diagnostics* (Basel). 2020; 10(10): 807. doi: 10.3390/diagnostics10100807.
- Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, Abdolrasouli A, Denning D W, Johnson E, et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2020; 56(4): 2002554. doi: 10.1183/13993003.202554-2020.
- Schauwvlieghe A F A D, Rijnders B J A, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al; Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(10): 782-92. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.
- Jamieson AM, Yu S, Annicelli CH, Medzhitov R. Influenza virus-induced glucocorticoids compromise innate host defense against a secondary bacterial infection. *Cell Host Microbe*. 2010;7(2): 103-14. doi: 10.1016/j.chom.2010.01.010.
- Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen S, Lopes Colombo A, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(6):e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Duse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020; 63: 528-34. doi: 10.1111/myc.13096.
- Roman-Montes CM, Martinez-Gamboa A, Diaz-Lomeli P, Cervantes-Sanchez A, Rangel-Cordero A, Sifuentes-Osorio J, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2021; 64(4): 364-71. doi: 10.1111/myc.13216.
- Cruz Choappa R, Vieille P, Leiva Y, Noguera M, López E. Aumento en la positividad del biomarcador galactomannano durante la pandemia de COVID-19 en la Quinta Región: Valparaíso. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (3): 340-3. doi: 10.4067/S0716-10182021000300340.
- Donnelly J P, Chen S C, Kauffman C A, Steinbach W J, Baddley J W, Verweij P E, 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.
Clin Infect Dis. 2020; 71 (6): 1367-76.
doi: 10.1093/cid/ciz1008.

13. Fortún J, Martín-Dávila P, Alvarez ME,
Norman F, Sánchez-Sousa A, Gajate L

et al. False-positive results of aspergillus
galactomannan antigenemia in liver transplant
recipients. Transplantation. 2009; 87(2): 256-
60. doi: 10.1097/TP.0b013e31819288d5.

14. Park SY, Lee SO, Choi SH, Sung H, Kim MN,

Choi CM, et al. Aspergillus galactomannan
antigen assay in bronchoalveolar lavage
fluid for diagnosis of invasive pulmonary
aspergillosis. J Infect. 2010; 61(6): 492-8.
doi: 10.1016/j.jinf.2010.08.014.