



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“Infecciones fúngicas invasivas y COVID-19 grave en el
INCMNSZ”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. EVER ARTURO CORRAL HERRERA

TUTORES DE TESIS

**DRA. CARLA MARINA ROMÁN MONTES
DRA. MARIA FERNANDA GONZÁLEZ LARA**

Ciudad de México
2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO


TÍTULO DE TESIS


"Infecciones fúngicas invasivas y COVID-19 grave en el INCMNSZ"

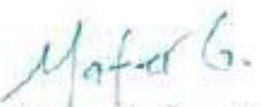
PRESENTA


Ever Arturo Corral Herrera
Residente de Segundo año de Infectología


Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ


Dr. Guillermo M. Ruiz Palacios y Santos
Profesor titular del curso de Infectología
Departamento de Infectología del INCMNSZ


Dra. Carla Marina Román Montes
Profesora adscrita al departamento de infectología del INCMNSZ
Tutora de tesis


Dra. María Fernanda González Lara
Profesora adscrita al departamento de infectología del INCMNSZ
Tutora de tesis



DEDICATORIA:

A mis padres quienes me siguen apoyando incondicionalmente
A mis hermanos quienes siempre me cuidan, los cuido...nos cuidamos.
A mis tutoras por su paciencia y brindarme su comprensión en mi momento más oscuro
A quienes nos han dejado, viven en mi corazón y en mis recuerdos
A Alexandra Elbakyan por facilitar el acceso al conocimiento

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Resumen----- | 5 |
| 2. Marco teórico----- | 7 |
| 3. Justificación y pregunta de investigación----- | 21 |
| 4. Objetivos----- | 21 |
| 5. Pacientes y métodos----- | 21 |
| 6. Resultados----- | 25 |
| 7. Discusión----- | 36 |
| 8. Referencias----- | 39 |

Resumen

Título: Infecciones fúngicas invasivas y COVID-19 en el INCMNSZ

Introducción: La presentación clínica de COVID-19 es muy variada, desde cuadros asintomáticos a leves hasta críticos, aproximadamente 5 a 30% de los que requieren ventilación mecánica invasiva e ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA). Son estos pacientes críticos quienes exhiben una respuesta inmune disfuncional con mayor agotamiento del sistema inmune (linfopenia) por la subsecuente tormenta de citocinas [19-21]. La presencia de co-infecciones fúngicas en pacientes críticos con neumonías virales se encuentra bien documentada (Influenza H1N1, H7N9, SARS-CoV-1) [55, 56, 99]. COVID-19 no es la excepción, las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) se han descrito con mayor frecuencia en pacientes críticos, menos del 10% presentan inmunosupresión basal y el uso de esteroides (actualmente terapia estándar) es un factor de riesgo fuertemente asociado a pacientes con IFIs y COVID-19 [99,100].

Objetivos: Describir las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”-y que presentaron una Infección fúngica invasiva en el período de abril de 2020 a agosto de 2021.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con COVID-19 grave y/o crítico que estuvieron hospitalizados en el INCMNSZ y que cumplieron con la definición de caso de Infección fúngica invasiva (Aspergilosis, Candidiasis, Mucormicosis, etc.). Se realizó revisión del expediente microbiológico y clínico para la captura de variables. Se utilizó estadística descriptiva usando porcentajes, medias y DE, medianas y RIC según corresponda. Se incluyeron 82 pacientes con infecciones fúngicas invasivas y COVID-19

Resultados: Se encontraron de 2981 pacientes con COVID-19 hospitalizados, 27 casos de candidemia/candidiasis invasiva, 48 casos de Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA), 4 casos de mucormicosis y 3 casos de Criptococosis. La presencia de diabetes mellitus ($p=0.08$), el uso de esteroide en el tratamiento de COVID-19 ($p=0.04$) y la lesión renal aguda ($p=0.02$) son factores de riesgo asociados a candidiasis en pacientes con COVID-19, mientras que la estancia en UCI ($p=0.01$), necesidad de ventilación mecánica invasiva ($p=0.006$) y la linfopenia ($p=0.03$) son factores que favorecen a CAPA. La mortalidad de CAPA es similar a la reportada en la literatura, encontramos menor mortalidad en pacientes con candidiasis asociada al aislamiento de *C. parapsilosis*. En pacientes con Mucormicosis asociada a COVID 19 encontramos que sólo el 50% presentó antecedente de diabetes y se documentó una menor mortalidad (75%) a la reportada. No encontramos criptococosis asociada a VIH, la mortalidad también fue menor a la reportada en revisiones internacionales (33%).

Conclusiones: Las infecciones fúngicas invasivas representan una complicación importante en pacientes con COVID-19 hospitalizados, frecuentemente presentan diabetes en el caso de las Candidiasis, así como linfopenia y requerimiento de UCI en CAPA. CAM, aunque infrecuente se debe de sospechar en pacientes con COVID-19 que hayan recibido esteroides y acudan con descontrol glucémico cetósico o no cetósico, criptococo puede llegar a presentarse en pacientes sin infección por VIH, al ser altamente neurotrópico requiere un abordaje sistematizado para descartar con razonamiento afección a sistema nervioso central. El resto de las micosis endémicas, igualmente raras deben sospecharse en pacientes con los factores de riesgo ya descritos más antecedente epidemiológico de viaje o residencia en zona endémica. Se requiere una estrategia de diagnóstico y reconocimiento temprano para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes, aun así, cursarán con elevada mortalidad.

Marco teórico

A finales de 2019 se reportó en Wuhan (provincia de Hubei), China, los primeros casos de enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), debida a un nuevo virus respiratorio, el Coronavirus tipo 2 causante del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), abreviado SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés (severe acute syndrome coronavirus 2) [1]. Desde entonces se ha propagado a más de 212 países [2]. A pesar de que el espectro de presentación puede variar desde casos asintomáticos a afecciones respiratorias superiores leves, también puede ocasionar neumonía grave con SRDA [3]. Hasta el 29 de mayo del 2021, el número de casos confirmados alcanzó los 120 millones, con un total de 767,000 muertes [4]. Las tasas de letalidad reportadas han variado entre las distintas regiones del mundo y con el paso del tiempo, siendo al inicio (marzo 2020) del 0.2% en Alemania y hasta el 7.7% en Italia, destacando la situación en México con tasa de letalidad hasta el 12.40% (mayo 2020) actualmente con un 7.58% (octubre 2021) siendo uno de los países con mayor tasa de letalidad reportada por COVID-19 [5]. Los primeros estudios publicados sobre desenlaces en pacientes hospitalizados reportaron mortalidad del 26% en unidades de terapia intensiva (UTI) [6]. Un estudio reciente reportó un descenso de la mortalidad en pacientes hospitalizados de más del 15% entre marzo y agosto de 2020 (de 22.1% a 6.5% respectivamente), sin embargo, encontró una mortalidad del 27.8%, similar a la reportada a inicios de la pandemia, en unidades de terapia intensiva [7].

Los coronavirus son conocidos por afectar el tracto respiratorio. Son 7 los coronavirus que ocasionan infecciones en seres humanos, cuatro de ellos (229E, NL63, OC43 y HKU1) típicamente infectan el tracto respiratorio superior. Existen ahora 3 coronavirus humanos (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) que pueden replicarse en tracto respiratorio inferior ocasionando neumonía y cuadros clínicos graves [8]. SARS CoV-2 pertenece al género de los betacoronavirus, éste comparte hasta el 79% de similitud con el SARS-CoV [9]. Entre todos los coronavirus comparte 98% de similitud con el coronavirus RaTG13 del murciélago (*Rhinolophus affinis*) [10]. Aunque el coronavirus RaTG13 es el más cercano a SARS-CoV-2 al comparar su genoma, difiere en la conformación del dominio de unión a receptor de la proteína espiga (S) la cual confiere su afinidad a los receptores ACE2, aunque en menor medida, el genoma de SARS-CoV-2 también guarda similitud con secuencias de coronavirus encontradas en pangolines malayos (*Manis javanica*) e incluso exhibe una fuerte concordancia entre el dominio de unión a receptor de la proteína espiga [11]. Aunque la diversidad de las especies de coronavirus en animales está pobremente representada existen estudios dónde la inserción o delección cerca de la unión S1-S2 pudieran explicar el surgimiento de sitios polibásicos de hendidura por evolución natural, lo que da a lugar a dos diversas teorías sobre el origen de SARS-CoV-2: (i) Selección natural en hospederos animales antes de zoonosis en seres humanos y (ii) Selección natural en humanos seguido de zoonosis a hospederos animales [11,12]

Al igual que otros coronavirus, SARS-CoV-2 se transmite principalmente por vía respiratoria (gotas), infectando células con expresión de receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Estudios en primates han demostrado su excreción en neumocitos I y II, así como en epitelio ciliado respiratorio [13]. La expresión de receptores ACE2 no se encuentra limitada al epitelio respiratorio, otros sitios predominantes dónde se ha documentado excreción viral son: corazón, riñón e intestino delgado, lo que podría explicar la presencia de manifestaciones sistémicas tan variadas en pacientes infectados [14]. Sin embargo, el tropismo por receptores ACE2 no explica la presencia de otras manifestaciones, como la anosmia. La co-expresión en cavidad nasal y neumocitos tipo II de proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) llevó a la plantear la hipótesis sobre necesidad del SARS-CoV-2 de utilizar ambos (ACE2 y TMPRSS2) receptores para la fusión con la célula hospedera [14,15]. Estudios posteriores confirmaron que la proteína espiga (S), glicoproteína expresada en la superficie de la membrana celular, utiliza su dominio de unión a receptor localizado en la subunidad S1 para unirse al receptor ACE2 y TMPRSS2 favorece la unión de la subunidad S1 con la subunidad S2, ésta última siendo la responsable de la fusión con la membrana celular [16].

La infección viral no controlada desencadena la activación de la respuesta inmunitaria innata, (respuesta inmune local), el reclutamiento de macrófagos y monocitos en el intersticio alveolar. Posteriormente se producen las respuestas primarias adaptativas de células T y B. La activación inmune conduce a la piroptosis (liberación de citocinas), mayormente interleucina 6 (IL-6), cuyas concentraciones elevadas en plasma conducen al síndrome de liberación de citocinas. Por otra parte, el incremento de Interferón tipo I (IFN-1) tiene efecto en la regulación positiva en la expresión de receptores ACE2 facilitando la transmisión del virus en las células hospederas [12,14]. El daño endotelial resultante produce liberación de factores procoagulantes que favorecen la formación patológica de placas de fibrina en el espacio alveolar, además ocurre una respuesta procoagulante amplificada por el deterioro de las funciones fibrinolíticas causadas por la regulación positiva del inhibidor del activador del plasminógeno-1 por interferencia de las proteínas virales (NSP1 y ORF6) con la cascada del transductor de señal y el activador de la transcripción (STAT1-STAT3), los depósitos de fibrina en capilares producen hipoxia, la vasoconstricción y la activación del factor inducible por hipoxia (HF-1) reducen aún más el flujo sanguíneo llevando de forma progresiva al daño alveolar difuso [14,17]. Finalmente, en conjunto, estos mecanismos (tormenta de citocinas, disfunción de la microcirculación y la diseminación viral) conducen a sepsis viral [14].

Al igual que con otras infecciones virales, las exposiciones previas a otros coronavirus desencadenan un mecanismo de amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), caracterizado por una respuesta inflamatoria rápida e inapropiada, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 este fenómeno podría contribuir a la persistencia de una respuesta inmune disfuncional que favorece a mayor daño pulmonar e incluso a graves manifestaciones sistémicas [12,14,18].

La presencia de leucopenia específicamente linfopenia es un hallazgo muy común en pacientes con COVID-19. La tormenta de citocinas posterior a la infección claramente contribuye a la linfopenia, asociado en parte al reclutamiento preferencial por células mieloides además existe una apoptosis inducida por sepsis viral que conlleva a la depleción de células dendríticas además de células T (CD4, CD8), células B y células NK. Por otro lado, durante la infección, las células T CD4 y CD8 circulantes exhiben aumento en la expresión de proteína programada 1 (PD 1) de la muerte celular que inhibe su activación y función citotóxica. La reducción de células T parece ser selectiva, las células T reguladoras (CD4+, CD25+, Foxp3+) resisten a la apoptosis inducida por sepsis viral y contribuyen al agotamiento del sistema inmune por la persistencia de la tormenta de citocinas, en especial por incremento de IL-10. Además dichas células reducen la población de células T CD4 y CD8 al inducir apoptosis por la vía de señalización del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) [19]. La linfopenia es más frecuente en pacientes con comorbilidades, también se observa en mayor medida en pacientes críticos con una prevalencia de hasta el 95%, comparado con el 70% en pacientes con afección grave que requieren solamente vigilancia intrahospitalaria [20]. Su presencia se asocia a mayor gravedad e incluso tiene impacto en la supervivencia posiblemente al ser el reflejo de una respuesta inmune disfuncional y un menor aclaramiento viral [19-21].

La linfopenia no es el único mecanismo relacionado con la inmunodeficiencia por SARS-CoV-2. Un estudio reciente caracterizó la población de células B en 15 pacientes recuperados de COVID-19 y controles sanos, la población fue similar antes y después de estimulación vía receptor de células B (BCR) Sin embargo los pacientes recuperados de COVID-19 presentaron menor porcentaje de células B de memoria comparado con el grupo control posterior a estimulación vía BCR, además se documentó menor expresión de CD19 en la mayoría de las subpoblaciones de células B en el grupo de pacientes recuperados debido a desregulación del metabolismo celular [44]. Estos hallazgos indican que el fenómeno de inmunodeficiencia asociado a COVID-19 por disfunción o desregulación inmune no se presenta solamente durante la replicación viral y como resultado de los mecanismos asociados a sepsis viral, si no que, además se presenta a largo plazo en pacientes recuperados teniendo relación con la presencia de sobreinfecciones bacterianas y fúngicas las cuales son complicaciones comunes e incrementan mortalidad en pacientes con COVID-19 [19-20, 22, 44].

El curso clínico de COVID-19 podría dividirse en 3 fases:

- 1) **Asintomático o presintomático:** comienza con la entrada del virus al hospedero y el inicio de la replicación, Estudios iniciales en Beijing (242 pacientes) establecieron el tiempo de incubación en 1 semana, 50% de las infecciones ocurren en esta fase [23,24]

- 2) **Sintomático:** Inicia con los primeros síntomas, termina al resolver los síntomas respiratorios y la fiebre, los síntomas más comúnmente reportados en distintas series se resumen a continuación:

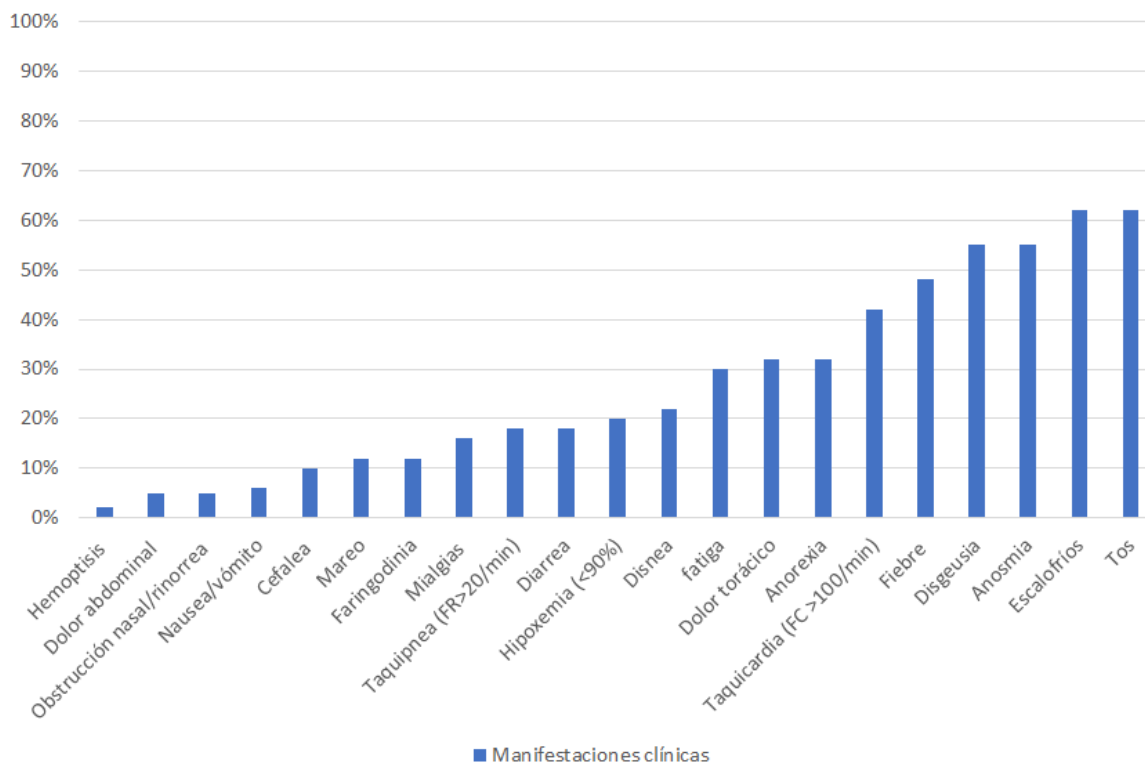


Figura 1. Frecuencia de las manifestaciones por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados (n=17,444). Adaptado de [14]. La información fue recolectada de las siguientes publicaciones [6, 25-42]

En México el estudio realizado por Ortiz-Brizuela y cols. describió las siguientes manifestaciones clínicas más comunes de pacientes que acudieron a valoración a un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México (INCMNSZ) [Figura 2].

Las manifestaciones clínicas y su frecuencia de presentación en nuestra población son similares a las reportadas en distintas series internacionales, disnea ($p=0.001$), tos ($p=0.013$) y fiebre ($p=0.001$) fueron síntomas más frecuentes en pacientes hospitalizados, mientras que anosmia, disgeusia ($p=0.041$) y rinorrea ($p=0.002$) fueron síntomas reportados con mayor frecuencia en pacientes ambulatorios [43].

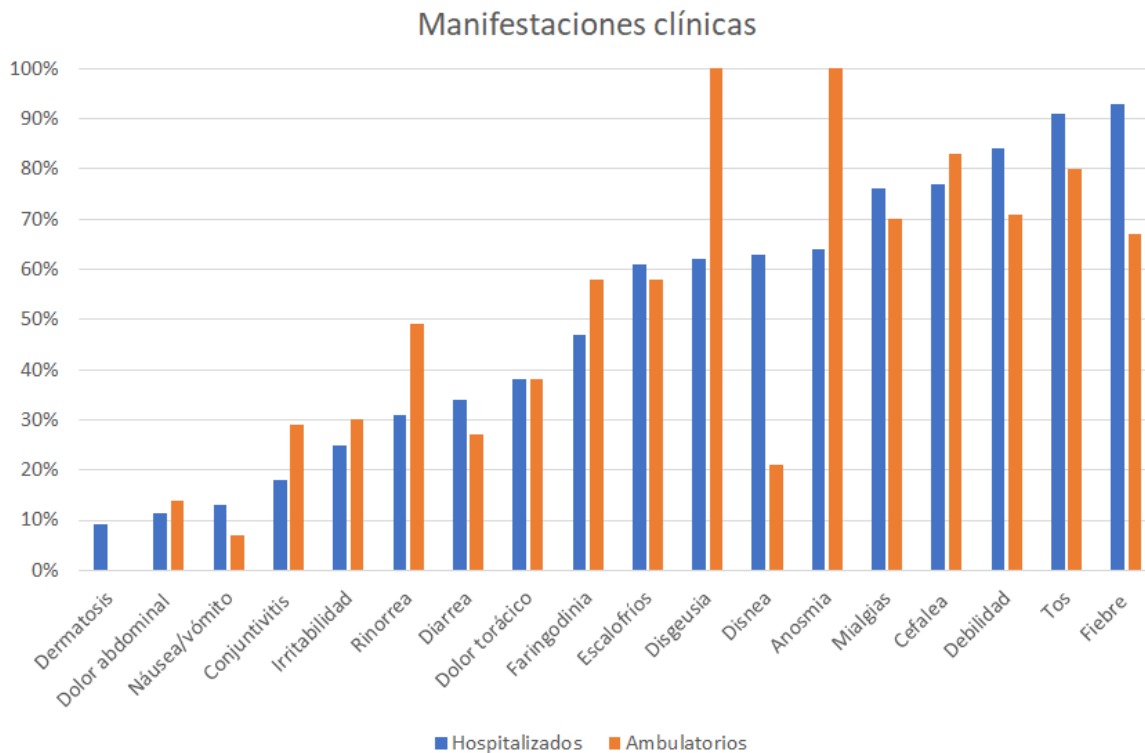


Figura 2. Frecuencia de las manifestaciones clínicas por SARS-CoV-2 en pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México (n=309) adaptado de [43].

El 60% de los pacientes hospitalizados son hombres y alrededor del 30% de pacientes no tienen comorbilidades asociadas, obesidad (30%), hipertensión (40%), diabetes tipo 2 (20%) son las comorbilidades reportadas con mayor frecuencia en pacientes con presentaciones graves o críticas de COVID-19, en nuestro país (obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2) también son las comorbilidades más frecuentes en pacientes hospitalizados [6, 25-43].

- 3) Post-sintomático:** Reportes de los primeros pacientes recuperados de COVID-19 documentaron sintomatología residual (fatiga, disnea, dolor torácico, alteraciones cognitivas, artralgias, etc.) posterior a las 4 semanas del inicio de síntomas [45,46]. A este conjunto de síntomas se les denominó Síndrome Post-COVID-19. Basado en la literatura reciente podemos dividirlo en dos categorías **1)** COVID-19 subagudo, sintomatología presente 4-12 semanas posteriores a COVID-19 agudo y **2)** COVID-19 crónico o propiamente síndrome Post-COVID-19, incluso denominado coloquialmente como “long COVID”, se refiere a la sintomatología presente posterior a 12 semanas de COVID-19 agudo sin otra causa o explicación. se incidencia variable en distintas series, con sintomatología variada, de carácter multisistémico, se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto, pareciera ser una entidad secundario a múltiples factores: **1)** cambios fisiopatológicos específicos del

virus, **2)** daño inflamatorio y aberraciones inmunológicas en respuesta a la infección aguda y **3)** secuelas esperadas en pacientes con afecciones críticas. Estudios posteriores, de carácter prospectivo en ensayos clínicos o cohortes además de la revisión constante de la nueva evidencia que va surgiendo permitirá en un futuro obtener información más robusta sobre manifestaciones clínicas y manejo de esta entidad [47].

La gravedad de pacientes con COVID-19 de acuerdo con los criterios de la NIH y OMS; se clasifica en los siguientes grupos [48, 49]:

1) Leve: síntomas que cumplen definición de caso, sin neumonía, saturación de oxígeno (SpO₂) > 94% aire ambiente.

2) Moderado: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) o afección pulmonar por tomografía <50% con SpO₂ >90% aire ambiente.

3) Grave: signos clínicos de neumonía o afección pulmonar por tomografía >50% más 1 de los siguientes: **1)** frecuencia respiratoria >30 rpm, **2)** dificultad respiratoria y **3)** SpO₂ <90% aire ambiente.

4) Crítico: neumonía grave y **1)** síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA), de inicio 1 posterior a evento clínico identificado con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, a su vez dividido en leve (PaO₂/FiO₂ 200-300mmHg), moderado (PaO₂/FiO₂ 100 a 200 mmHg con PEEP de 5cmH₂O o más), grave (<100 mmHg, con PEEP de 5cmH₂O o más), **2)** choque séptico o **3)** falla orgánica múltiple).

Infecciones fúngicas invasivas (IFIs) en pacientes con COVID-19

Los pacientes que presentan coinfección como complicación son aquellos con formas graves o críticas, siendo las etiologías bacterianas y fúngicas las principales causantes [22].

El diagnóstico temprano de coinfección tiene impacto en el desenlace clínico de pacientes con COVID-19 al permitir iniciar tratamiento antimicrobiano oportuno. Para nosotros como clínicos, múltiples retos se presentan al momento de hablar de infecciones fúngicas invasivas como la falta de métodos diagnósticos estandarizados (moleculares), la evaluación de colonización en pacientes críticos, en especial la experiencia en pacientes con SDRA, la presencia de infecciones crónicas o alérgicas, los retos en el diagnóstico de IFIs en pacientes no hospitalizados con enfermedad pulmonar crónica y/o uso de esteroides prolongados y el tratamiento e interpretación de susceptibilidades en casos diagnosticados por mencionar algunos ejemplos y mayores son los retos al enfrentarnos ante una entidad nueva como lo es SARS-CoV-2 [50].

Por otro lado, existe experiencia previa sobre el comportamiento de infecciones fúngicas invasivas en distintos escenarios como es el caso de pacientes con quimioterapia, particularmente pacientes con neoplasias hematológicas, agentes biológicos o terapia prolongada con esteroides, destaca en especial los casos asociados en pacientes críticos con neumonía grave por virus de influenza A y/o B, quienes presentaron mayor presencia de aspergilosis pulmonar invasiva, hasta el 19% vs el 5% en pacientes con neumonía grave sin influenza [51].

Aún con el diagnóstico y tratamientos adecuados, la mortalidad en pacientes con IFIs es muy variable, desde el 9.2% hasta el 40% dependiendo del escenario clínico y tipo de enfermedad fúngica [52]. Sabemos por la experiencia obtenida de pacientes con influenza que la mortalidad es casi dos veces mayor en pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva asociada a influenza (IAPA), comparado con aquellos sin IAPA (51%vs 28%) [50, 51]. Estos hallazgos son similares a lo reportado en pacientes con SDRA por COVID-19 (Crítico) y aspergilosis pulmonar invasiva (posteriormente conocido como CAPA). En una cohorte prospectiva de 108 pacientes la mortalidad a 30 días fue del 44% en pacientes con CAPA vs 19% en pacientes sin CAPA [62].

a) Aspergilosis asociada a COVID-19 (CAPA): Previo a la pandemia por SARS-CoV-2 se tenía poca evidencia de la presencia de aspergilosis asociada a infecciones por coronavirus, tan solo 4 casos fueron diagnosticados (Post-mortem) en pacientes con SARS-CoV-1 en 2003, ninguno tenía inmunocompromiso previo, todo recibieron esteroides [22, 53-55]. La falta de información en 2012 durante la epidemia propensa a pandemia por MERS-CoV se debe a la falta de estudios Post-mortem (por cuestiones de salud pública y/o religiosas) que impidieron documentar la presencia de aspergilosis pulmonar invasiva en estos pacientes [56].

Para junio del 2020, pasados 6 meses del inicio de la pandemia por COVID-19 se reportaba la presencia de coinfección por *Aspergillus* en distintos centros alrededor del mundo, los primeros 5 casos fueron reportados en Francia (aislamiento de *Aspergillus flavus* en aspirado endotraqueal), los pacientes fueron tratados con triazoles [57].

Mohamed y cols. se dieron a la tarea de describir las características de los primeros 38 casos reportados hasta junio del 2020, todos cumplían con criterios de COVID crítico presentando SDRA al ingreso con requerimiento de VMI, 30 (78%) fueron hombres, media de edad 65.9 años (rango 38-86), sólo 1 paciente con antecedente de mieloma múltiple en tratamiento con corticosteroides, 12 (31%) de los pacientes recibieron esteroides, en su mayoría sistémicos 10 (26%). solamente 6 (15%) de los casos fueron probados [22]. Entre las limitantes en esta serie de casos, se encuentra la falta de procedimientos invasivos (broncoscopia) útil en el manejo de complicaciones como atelectasias o para abordaje diagnóstico mediante toma de cultivos y biopsia por el riesgo de aerosolización en

pacientes críticos con COVID-19 [58]. En ese entonces no se contaban con procedimientos estandarizados para estos procedimientos, hasta el momento tanto la intubación orotraqueal como la broncoscopia son los procedimientos generadores de aerosoles más citados y actualizados en las guías de manejo para pacientes críticos, actualmente no se considera una contraindicación el llevar a cabo broncoscopia en pacientes con COVID-19 y es un procedimiento que ha presentado cada vez mayor disponibilidad con el avanzar de la pandemia por SARS-CoV-2 [59].

Otra limitante inicial era la falta de criterios diagnósticos para aspergilosis invasiva en pacientes con COVID-19 (CAPA), las guías previas como la European Organization for Research and Treatment of cancer and the Mycoses Study Group education and research Consortium (EORTC/MSGERC) quienes no consideran a la neumonía viral grave como factor de riesgo para aspergilosis pulmonar invasiva [60]. Las definiciones propuestas para aspergilosis pulmonar asociado a influenza (IAPA) sirvieron de base para sentar las definiciones actuales [61]. E

Existen múltiples similitudes entre IAPA Y CAPA, ambas tienen alta prevalencia en especial en pacientes críticos, neumonía grave con algún grado de SDRA, presentan ausencia de factores de riesgo clásicos de las infecciones fúngicas invasivas (P/E: neutropenia) y la presencia de linfopenia. Hasta el 30% de los pacientes con IAPA presentan algún grado de inmunocompromiso, vs <10% en pacientes con CAPA, el tiempo de presentación en pacientes con IAPA suele ser en etapa temprana (de 3-7 días desde ingreso a UCI), en pacientes con CAPA, el tiempo entre ingreso a UCI y CAPA es más prolongado (3 a más de 14 días). Se han observado factores de riesgo adicionales como la terapia con corticosteroides en pacientes con CAPA [99]. Pacientes con uso crónico de esteroides presentaron CAPA con mayor frecuencia, así mismo, el uso de esteroides se observó con mayor frecuencia en pacientes que no sobrevivieron [62, 63] Se ha descrito también mayor presencia de CAPA en pacientes que recibieron tocilizumab [62]. Con el uso extendido de dexametasona, en especial posterior a los resultados mostrados por el RECOVERY y su implementación como terapia estándar [65] Actualmente el uso de otros inmunomoduladores se recomiendan en pacientes graves con falta de respuesta a corticoesteroides como tocilizumab y sarilumab [anticuerpo monoclonal anti-interleucina (IL)-6] o Baricitinib [Inhibidor selectivo de Janus Quinasa 1 y 2 (JAK 1 y 2)] en combinación con Remdesivir en pacientes con contraindicación para uso de corticosteroides [66]. El uso concomitante de corticosteroides e inhibidores de IL-6 podrían resultar en mayor incremento de CAPA.

Actualmente la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) es una entidad reconocida con una incidencia variable del 3 al 33% y hasta el 50% de mortalidad reportada [89]. A finales de 2020 se publicó el primer consenso internacional sobre su diagnóstico y tratamiento por la *European Federation for Medical Mycology and the International Society for Human and Animal Mycology* (ECMM/ISHAM) [64].

Los hallazgos tomográficos en pacientes con COVID-19 son muy variados e incluyen desde infiltrados pulmonares periféricos, bilaterales, en vidrio despolido con o sin consolidaciones o patrón en crazy paving en etapas tempranas, pueden presentar hallazgos tomográficos atípicos e indeterminados que sugieren sobreinfección, como consolidaciones lobares, cavitaciones, árbol en gemación, nódulos centrilobulares, signo del halo o halo reverso, etc. Esta variabilidad en los hallazgos tomográficos supone un desafío para el clínico en especial durante etapas tardías y en pacientes con hallazgos tomográficos atípicos. En este contexto algunos hallazgos podrían simular aspergilosis pulmonar invasiva (IPA) o incluso otras infecciones fúngicas invasivas (IFI) o incluso presentar hallazgos ocultos de IPA debido a los densos infiltrados por COVID-19 (pacientes con SDRA) [67]. Pese a estas limitaciones, se sugiere la búsqueda de IPA en pacientes críticos con presencia de infiltrados nodulares o cavitaciones dado que son poco frecuentes en neumonía por COVID-19 y se han descrito como hallazgos tomográficos en una pequeña proporción de pacientes con CAPA [63].

Respecto a los estudios microbiológicos las muestras de elección para el estudio de CAPA deben provenir de lavado broncoalveolar por broncoscopia o biopsias pulmonares siendo el cultivo y la presencia de crecimiento invasivo de hifas septadas en tejidos de sitios estériles el *gold standard* para el diagnóstico de IPA. Al ser las biopsias procedimientos de alto riesgo, la mayoría cae en abordaje de IPA mediante broncoscopia [64].

El galactomanano (biopolímero del tipo polisacárido formado por esqueleto de manosa con ramificaciones formadas por unidades de galactosa) es un componente de la pared celular de algunas especies de hongos entre ellos *aspergillus* suele elevarse durante el crecimiento activo, no provee información sobre invasión tisular, pero sugiere presencia de enfermedad invasiva. Su medición en lavado broncoalveolar ha sido la herramienta más utilizada para el diagnóstico de IPA sobre todo en infecciones virales (IAPA) [63, 64, 68]. Un resultado falso positivo podría observarse en el pasado en pacientes con uso de piperacilina/tazobactam, así mismo con otras especies de hongos como: *Fusarium spp*, *Penicillium spp*. e *Histoplasma capsulatum* [71-74] Dada su baja sensibilidad, no se recomienda medición de galactomanano sérico en pacientes con sospecha de CAPA [69].

El corte óptimo para la positividad del GMN mediante el índice de densidad óptica (OD) continúa siendo debatido, un $OD \geq 0.5$ tiene una sensibilidad del 88% y especificidad del 81% para IPA, mientras que un $OD \geq 1.0$ resulta en una sensibilidad 78% y especificidad del 93%. Un estudio publicado por Zhou y cols. En 2017 incluyó 128 pacientes con sospecha de IPA (no neutropénicos) y encontró que un $OD \geq 0.7$ tiene una sensibilidad del 72.97% y especificidad del 89.16% para diagnóstico de IPA [76]. FDA considera un $OD \geq 0.5$ en suero y lavado broncoalveolar como positivo

para IPA. Mientras que un OD ≥ 1.0 en lavado broncoalveolar como positivo para IPA se incluyó en las recomendaciones de la EORTC/MSGERC en 2021 y en las recomendaciones para CAPA de la ECMM/ISHAM en 2020 [64,75].

Galactomanano obtenido en aspirado endotraqueal no se encuentra validado para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva (IPA), aunque es una muestra fácil de obtener un resultado positivo podría indicar solamente colonización. El estudio realizado por Roman-Montes y cols. en 2020 evaluó el rendimiento de dos ensayos (Platelia Aspergillus EIA, Blo-Rad® y Aspergillus GM LFA, IMMY®) de galactomanano (GM) en pacientes con CAPA encontrando que un OD ≥ 2.0 en aspirado endotraqueal resultó en una sensibilidad y especificidad del 57.1% y 81.5% para GM EIA y 60% y 72.6% para GM-LFA respectivamente. Este estudio proporcionó información para diagnóstico de CAPA en centros con recursos limitados donde no se tiene acceso a lavado broncoalveolar [77].

Otros marcadores que se han estudiado para el diagnóstico de IPA son:

- **1,3- β -D-glucano (BDG):** marcador no específico de *aspergillus spp.* por lo que se deben descartar otras infecciones fúngicas en pacientes con resultado positivo [63].
- **Ensayos por flujo lateral (LFAs) y dispositivos de flujo lateral (LFDs):** estos se han propuesto desde hace más de una década, con resultados favorables para el diagnóstico de IPA, su rendimiento es mayor en lavado bronco alveolar, pareciera que LFAs proveen mayor sensibilidad respecto a LFDs [70].
- **PCR:** se incluyó en el 2020 como herramienta diagnóstica para IPA, un estudio positivo podría indicar presencia de colonización por lo que realizarlo de lavado broncoalveolar provee mayor especificidad (similar al galactomanano).

Definiciones de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (ECMM/ISHAM):

Pacientes con síntomas compatibles con COVID-19 y RT-PCR positiva que desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA) y requieren estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) deben considerarse de alto riesgo para CAPA. Se proponen los siguientes criterios en pacientes con RT-PCR SARS- CoV-2 positiva 2 semanas antes previo a ingreso hospitalario/UCI o 72-96h posteriores a admisión a UCI [64].

Dependiendo de las características clínicas y el tipo de evidencia micológica, el diagnóstico de CAPA se clasifica en los siguientes rubros [64]:

- **Probado:** infección pulmonar o traqueobronquial probada por histopatología, microscopía o ambas (presencia de hifas con morfología compatible o elementos fúngicos morfológicamente consistentes con *aspergillus spp.* que muestran crecimiento invasivo con

daño tisular) con o sin *aspergillus* spp. recuperado por cultivo o detectado por microscopía, en estudios de histología o por PCR a partir de material que se obtuvo por una aspiración o biopsia estéril de un sitio pulmonar

- **Probable:** Depende del espectro clínico, el diagnóstico de **probable traqueo bronquitis** se requiere de observación de ulceración, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras en combinación con detección de elementos fúngicos por broncoscopia o evidencia micológica (galactomanano positivo). **Probable pulmonar** con presencia de infiltrados pulmonares preferentemente documentados por tomografía o infiltrados cavitados no atribuidos a otras causas más evidencia micológica en lavado bronco alveolar (galactomanano positivo, PCR para *aspergillus* positiva)
- **Posible:** aunque esta categoría ha quedado fuera en otras definiciones de IPA, por falta de consenso y baja probabilidad de IPA, sin embargo dado a las limitaciones observadas en el diagnóstico de CAPA durante la pandemia por COVID-19 se propuso esta definición requiere infiltrados pulmonares preferentemente documentados por tomografía o infiltrados cavitados no atribuidos a otras causas en combinación de evidencia micológica en muestras no procedentes de lavado broncoalveolar con las limitaciones que esto conlleva, (pruebas diagnósticas no validadas)

El tratamiento de primera línea para CAPA (probado, probable, posible) es voriconazol o isavuconazol como alternativa anfotericina B liposomal [64]. Las resistencias a los azoles son fenómenos excepcionales, normalmente relacionados al abuso de componentes con triazoles para uso agrícola [78]. El tratamiento ante sospecha de resistencia a azoles es con voriconazol + equinocandina o isavuconazol + equinocandina o anfotericina B liposomal en pacientes con resistencia sospechada o probada [64].

b) Candidemia y candidiasis asociada a COVID-19 (CAC): se ha observado un aumento en la incidencia de candidemia en pacientes con COVID-19 en unidad de cuidados intensivos comparado con la era Pre-COVID-19, La incidencia reportada de candidemia en pacientes con COVID-19 varía desde 1.5 a 8.9% dependiendo de cada serie [80-81]. Es una entidad con elevada mortalidad, de hasta 83% en algunas series, aún en pacientes con tratamiento antifúngico. Al comparar pacientes con COVID-19 de aquellos sin COVID:19 atendidos en unidad de cuidados intensivos Macauley y cols. encontraron diferencias significativas en pacientes con COVID-19, con una incidencia del 1.1% en paciente sin COVID-19 y 5.1% en pacientes con COVID-19, los pacientes con COVID-19 contaban menor score SOFA, pero más días de estancia en UCI (19 vs 5 días, $p=0.001$), además contaban con mayor tiempo de colocación de catéter venoso central (12.5 vs 5.5 días, $p=0.022$), al ser un estudio llevado a cabo en un centro de oncología de tercer nivel no se encontraron diferencias

significativas en el uso de esteroides (43 vs 50%, $p=0.74$), sólo el 29% de las candidemias fueron por *C. albicans*. [79]. Otro estudio retrospectivo realizado por Arastehfar y cols. reunió a 1988 pacientes con COVID-19 crítico en Israel y mostró una mortalidad del 100% en pacientes con candidemia y COVID-19 vs 22.7% en pacientes sin candidemia, todos tenían catéter venoso central, nutrición parenteral total y antibióticos de amplio espectro, con una media de hospitalización de 33.5 días [80].

Los pacientes con COVID-19 crítico comparten factores de riesgo descritos para sepsis por *Candida* como son [83]:

1. catéter venoso central u otros dispositivos intravasculares
2. Nutrición parenteral total
3. Lesión renal aguda y hemodialisis
4. Estancia prolongada en UCI

Pareciera ser que este fenómeno de inmunosupresión asociado a COVID-19 influye en la incidencia de candidiasis en pacientes críticos por lo que se ha propuesto el término candidemia asociada a COVID-19 o CAC.

El diagnóstico de candidemia es complejo, la mayor limitante de los hemocultivos es el retraso del diagnóstico definitivo, periodo de incubación 24-72 h, seguido de 24-48 h para la identificación de las especies aisladas. El uso de tecnologías como la espectrometría de masas (MALDI-TOF) reduce significativamente el tiempo requerido para la identificación de especies de *Candida*, debido a esto, los índices de colonización se emplean con menor medida en la clínica actualmente. Los métodos de detección no basados en cultivos requieren mayor validación, se utilizan estudios basados en PCR o en PCR con hibridación de nanopartículas. se han estudiado otros biomarcadores para la detección en suero, como son antígeno manano (Mn-Ag), anticuerpo anti-man (Mn-Ab), 1,3- β -D-glucano (BDG), anticuerpos anti-micelio de *Candida albicans* (CAGTA) [84]. Todos estos se han propuesto para el diagnóstico de candidiasis invasiva con la intención de guiar estrategias de terapias preventivas (Pre-emptive), Mn-Ag, Mn-Ab y CAGTA usadas solas o en combinación exhiben un rendimiento subóptimo asociadas a baja sensibilidad y especificidad [85].

El biomarcador más utilizado para su detección en enfermos críticos es el BDG, con un rendimiento variable que depende de las condiciones clínicas del paciente, factores de riesgo y el tipo de infección (candidiasis invasiva, candidemia) sumado a la falta de estandarización de los puntos de corte para su interpretación, elevado uso de recursos y limitada distribución en centros de atención incluso en el tercer nivel de atención lo convierten en un biomarcador poco utilizado en nuestro medio. En pacientes de alto riesgo tiene una sensibilidad y especificidad del 70-80% y 55-60% respectivamente, la especificidad pareciera ser mayor al usar un punto de corte ≥ 200 pg/mL en lugar de 80 pg/mL con moderada pérdida de la sensibilidad, un resultado positivo requiere exclusión de otras infecciones

fúngicas (Ej. *aspergillus*), su utilidad radica en su elevado valor predictivo negativo, permitiendo suspender terapia antifúngica en pacientes de alto riesgo con BDG negativo. [85, 86, 87]. Aún se requieren más ensayos clínicos con mayor proporción de pacientes para identificar mejor la utilidad de estos biomarcadores

Existen diversos modelos predictores de riesgo para candidiasis invasiva, debido a su simplicidad y alto valor predictivo negativo, deberían considerarse su uso para identificar a pacientes de alto riesgo [88].

El manejo empírico debe ser considerado en pacientes con choque séptico y falla multiorgánica con más de un sitio extraintestinal de colonización por *Candida* (vía aérea superior o inferior, orina, piel, sitio quirúrgico, etc), con una fuerte recomendación, bajo nivel de evidencia. En pacientes críticos (choque séptico, falla multiorgánica) se recomienda el uso de equinocandinas como primera línea de tratamiento, fluconazol debe considerarse en pacientes no graves en el contexto de baja resistencia a fluconazol de acuerdo con antibiogramas locales [84].

c) Mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM): Esta infección fúngica invasiva causada por mucorales es rara, se observa principalmente en pacientes inmunocomprometidos, siendo los pacientes de alto riesgo aquellos con cetoacidosis diabética, neutropenia grave o con uso concomitante de esteroides los prototípicos que presenta una mortalidad muy elevada entre el 40 y 80% [90, 93]. Numerosos casos han sido reportados desde el inicio de la pandemia por COVID-19 en especial en la India, país con importante carga de diabetes mellitus no controlada en su población [91]. Posteriormente los reportes se extendieron en el continente europeo, en Medio Oriente e incluso en Norte y Sudamérica, con una prevalencia estimada del 0.3 al 0.8% [92]. De acuerdo con los datos presentados en distintas series, hasta el 95% de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para infección por mucorales principalmente diabetes mellitus en el 82.5%, de estos el 80.3% pobremente controlada y el 75% recibieron uso de corticosteroides sistémicos. La presentación más habitual fue la rino-órbito-cerebral seguido de la pulmonar, las presentaciones diseminadas fueron infrecuentes [89, 92].

Aún no existe consenso diagnóstico para esta entidad (CAM), sin embargo, las guías de diagnóstico y tratamiento fueron actualizadas en 2019, estas clasifican el diagnóstico de mucormicosis en **1) probada o confirmada** (evidencia microbiológica o por histología) y en **2) probable** (pacientes de alto riesgo, clínica compatible, estudios de imagen compatibles, pero sin evidencia microbiológica o por histología). El signo de halo reverso (área de vidrio despolvo rodeado de anillo de consolidación) en tomografía de tórax, puede presentarse en pacientes con COVID-19, aunque la presencia de patrón nodular con >10 nódulos y derrame pleural parece ser una característica no tan frecuente y podría orientar hacia la sospecha de IFIs. La presencia de dolor facial, sinusitis, proptosis,

oftalmoplejía, amaurosis de nueva aparición o ambas en pacientes con diabetes mellitus mal controlada debe hacernos sospechar en mucormicosis rino-orbito-cerebral [93].

Para confirmar el diagnóstico se requiere la presencia de hifas e invasión tisular. Las hifas son de longitud variable de 6-16 μm , no septadas o pauci-septadas, con apariencia de listón y angulación de 90° , característica que los distingue aspergillus quienes presentan hifas con angulación de 45° . Las lesiones por mucormicosis en histopatología son características, pero no específicas, en lesiones agudas predominan infartos hemorrágicos, coagulación, necrosis, angioinvasión, infiltrado neutrofílico, invasión peri neural, en lesiones crónicas encontramos inflamación granulomatosa con presencia de células gigantes y en raras ocasiones el fenómeno de splendore-hoepli (material eosinófilo rodeando al patógeno) [93, 94]. Las muestras con sospecha de mucorales no se deben homogeneizar, ni machacar, con la finalidad de recuperar mejor a las cepas. El uso de biomarcadores como BDG o GMN son de utilidad para el diagnóstico de otras infecciones fúngicas invasivas o en la sospecha de infecciones mixtas [93].

El tratamiento requiere de debridación quirúrgica urgente para control de la infección y obtención de material clínico para cultivo e histopatología. El antifúngico de primera línea es isavuconazol o posaconazol, las guías se pronuncian en contra del uso de anfotericina B deoxicolato por su elevada toxicidad, pero la consideran en sus formas liposomales o por complejos lipídicos como segunda línea u opción en casos específicos (involucro a sistema nervioso central). No existe beneficio comprobado en el uso de terapias combinadas, isavuconazol es la primera opción en terapias de salvamento [93].

d) Otras micosis y COVID-19: la información al respecto es aún más escasa, se han reportado 5 casos de coccidioidomicosis y COVID-19 en California, 3 casos de Histoplasmosis y COVID-19 en Sudamérica (Brasil y Argentina) y otro par de casos de criptococosis siendo el antecedente epidemiológico de residencia en área endémica el principal factor de riesgo implica [100, 103]

Justificación

Existe poca información en nuestro país sobre las IFIs asociadas a COVID-19, considerando el impacto que tuvo y los grandes cambios generados en el modelo de atención en unidades de segundo y tercer nivel, resulta imperativo contar con más información acerca de desenlaces y características clínicas en pacientes graves o críticos.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, microbiológicas y el pronóstico de los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y crítico que desarrollan una IFI el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

Objetivos

Objetivo general:

1. Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes con COVID-19 grave y crítico que desarrollan una IFI

Objetivos específicos:

- Describir el desenlace de los pacientes con Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) y COVID-19 grave y crítico
- Describir las características clínicas y factores de riesgo de los pacientes por cada grupo de IFI (CAPA, CAC y CAM).
- Describir prevalencia de cada IFI según ingresos por COVID-19 en el INCMNSZ

Pacientes y métodos

Variables

| Variable | Definición conceptual | Categorización | Tipo de variable |
|----------|---|-------------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento | Años | Cuantitativa continua |
| Sexo | Conjunto de peculiaridades que distinguen a hombres y mujeres | Masculino (0) Femenino (1) | Nominal dicotómica |
| IFI | Infección Fúngica invasiva asociada a COVID-19 | CAPA (1) CAC (2) | Nominal no dicotómica |

| | | | |
|---------------------------------------|---|---|--------------------|
| | | CAM (3) Cripto (4) | |
| Clasificación de gravedad de COVID-19 | De acuerdo con criterios NIH/OMS Grave: Neumonía >50% más 1 de los siguientes: 1) frecuencia respiratoria >30 rpm, 2) dificultad respiratoria y 3) SpO2 <90% aire ambiente. Crítico: neumonía grave mpas SDRA o choque séptico y/o falla orgánica múltiple | Grave (0) Crítico (1) | Nominal dicotómica |
| Uso de esteroides por COVID-19 | Uso de esteroides (dexametasona) de acuerdo con recomendaciones (standard of care) para COVID-19 | No (0) SI (1) | Nominal dicotómica |
| Otro tratamiento COVID-19 | Uso de otras terapias aprobadas para el manejo de COVID-19 (Ej. Baricitinib, tocilizumab) | No (0) SI (1) | Nominal dicotómica |
| Tipo de tratamiento COVID-19 | Otras terapias inmunomoduladoras además de dexametasona u otros fármacos considerados en su momento para el tratamiento de COVID-19 | Tocilizumab (1) Cloroquina/Hidroxicloroquina (2) Remdesivir (3) Molnupiravir (4) Piridostigmina (5) Colchicina (6) | |
| Diabetes tipo 2 | Diagnóstico de acuerdo con guías de la ADA 2021: 2 determinaciones Hba1c $\geq 6.5\%$, GB $\geq 126\text{mg/dL}$, SOG $\geq 200\text{mg/dL}$ o 1 determinación glucemia al azar $\geq 200\text{mg/dL}$ con síntomas [95]. | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Diabetes descontrolada* | Hba1c $\geq 7\%$ Glucosa sérica fuera de metas ($\geq 180\text{mg/dL}$) [96]. | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |

| | | | |
|-------------------------|---|---|--------------------------|
| Hipertensión | De acuerdo con recomendaciones ACC/AHA 2017 Presión arterial \geq 130/80mmHg [97]. | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Obesidad | Índice masa corporal (IMC) \geq 30kg/m ² | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Inmunosupresión basal | Condición de base con disminución de respuesta inmunitaria. | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Tipo de inmunosupresión | Condición de base con disminución de respuesta inmunitaria: fármacos inmunomoduladores, trasplante, neoplasia, quimioterapia, etc | Ninguno (0) Esteroides (1) Trasplante (2) VIH (3) Imatinib (4) Metotrexate (5) Otro (6) | Nominal no dicotómica |
| Requirió UCI | Ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) para manejo de COVID-19 | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Tiempo de estancia UCI | Razón entre la fecha de ingreso y egreso de unidad de cuidados intensivos (UCI) | Días | Cuantitativa continua |
| Tiempo de VMI | Razón entre la fecha de inicio y de término de Ventilación mecánica invasiva (VMI) | Días | Cuantitativa continua |
| CVC | Presencia/colocación de catéter venoso central (CVC) | Días | Cuantitativa continua |
| Tiempo de CVC | Razón entre la fecha de colocación y retiro de CVC | Días | Cuantitativa continua |
| Uso de vasopresor | Necesidad de fármacos para aumento de presión arterial | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Uso de NPT | Necesidad de nutrición parenteral total (NPT) | No (0) SI (1) | Nominal dicotómica |
| Falla renal aguda | De acuerdo con clasificación de guías KDIGO 1. Crea >1.5 - 1.9 veces basal (7 días) o >0.3 mg/dL (48h) o GU <0.5 mL/kg/h 6-12h 2. Crea >2.0 - 2.9 veces basal o >0.3 mg/dL (48h) o GU <0.5 mL/kg/h >12 h 3. Crea >3.0 veces basal o >4 mg/dL (48h) o GU <0.3 mL/kg/h >12 h [98]. | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |

| | | | |
|---|--|--|--------------------------|
| Requerimiento de diálisis/hemodiálisis | Terapia sustitutiva renal en pacientes con FRA KDIGO G3 sin respuesta, criterios dialíticos de urgencia o TFG <10mg/dL o <15mg/dL en pacientes con DM2 | No (0) Si (1) | Nominal Dicotómica |
| Cirrosis hepática | Datos clínicos y paraclínicos compatibles con hepatopatía crónica | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Coinfección bacteriana | Infección simultánea por agentes bacterianos | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Antibiótico de amplio espectro concomitante | Uso de antibióticos por cualquier causa | No (0) sí (1) | Nominal dicotómica |
| Linfopenia | Linfocitos totales <800 cel/mm ³ | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Trombosis asociada | Formación de trombos en sistema circulatorio | No (0) Si (1) | Nominal dicotómica |
| Definición de CAPA | Definiciones por la ECMM/ISHAM 2020 [64]. | Posible (1) Probable (2) Probada (3) | Nominal No dicotómica |
| Condición al egreso | Condición del paciente al salir de UCI | Muerte (0) Alta (1) | Nominal |

Diseño: Retrospectivo, descriptivo, observacional

Universo de estudio

Cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un período de 17 meses (abril de 2020 a agosto de 2021)

Criterios de inclusión

- Todo paciente con COVID-19 hospitalizado que desarrolló una IFI
- Que cuenten con la información completa en el expediente

Criterios de exclusión

- Pacientes con cultivos para especies de hongos que se haya considerado colonización o contaminación y que no cumplan con criterio de IFI
- Pacientes con cultivos para especies de hongos sin COVID-19

Tamaño de la muestra: Muestreo no probabilístico a conveniencia

Consideraciones éticas

Este estudio solamente requirió la revisión de expedientes para extracción de datos. Al ser un estudio de naturaleza retrospectiva, no se requirió el uso de consentimiento informado. Se mantuvo el anonimato y confidencialidad.

Metodología

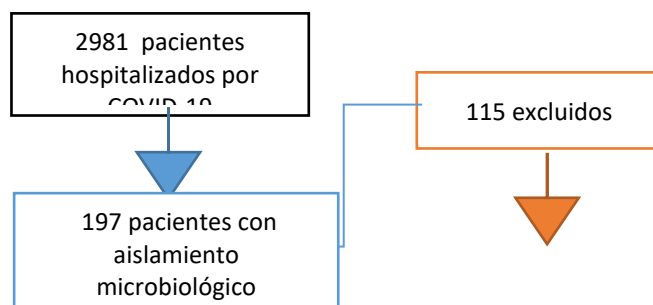
Se realizó una búsqueda y extracción de datos a partir de los resultados del laboratorio de microbiología con crecimiento fúngico y/o antígeno de galactomanano en suero o en muestra de Lavado broncoalveolar. Se eliminaron cultivos de pacientes no COVID-19. Posteriormente se realizó la revisión del expediente clínico para extracción de las variables necesarias. Los datos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 de abril de 2020 a agosto de 2021 fueron obtenidos de la cohorte institucional.

En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas ya sea media y desviación estándar (DE) o mediana y rango Intercuartil (RIC) para variables cuantitativas según corresponda. Para las variables cualitativas se usaron porcentajes. Para el análisis de grupos se utilizó Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas o T-student para variables cuantitativas según fuera el caso. El valor significativo de P se estableció en <0.05 . Los datos se analizaron con el programa estadístico: Stata 13 y Graph Pad Prism 9.2.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se registró el ingreso de 2981 pacientes con RT-PCR para SARS CoV-2 positiva a áreas de hospitalización, se encontró aislamiento microbiológico en 197 pacientes, de los cuales 115 fueron excluidos (109 por tratarse de colonización y 6 por ser aislamientos en pacientes sin COVID-19 demostrado). La prevalencia de IFIs en pacientes hospitalizados fue del 2.75% siendo 1.61% para CAPA y 0.9% para candidiasis.

Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes desde evaluación de elegibilidad hasta el análisis primario



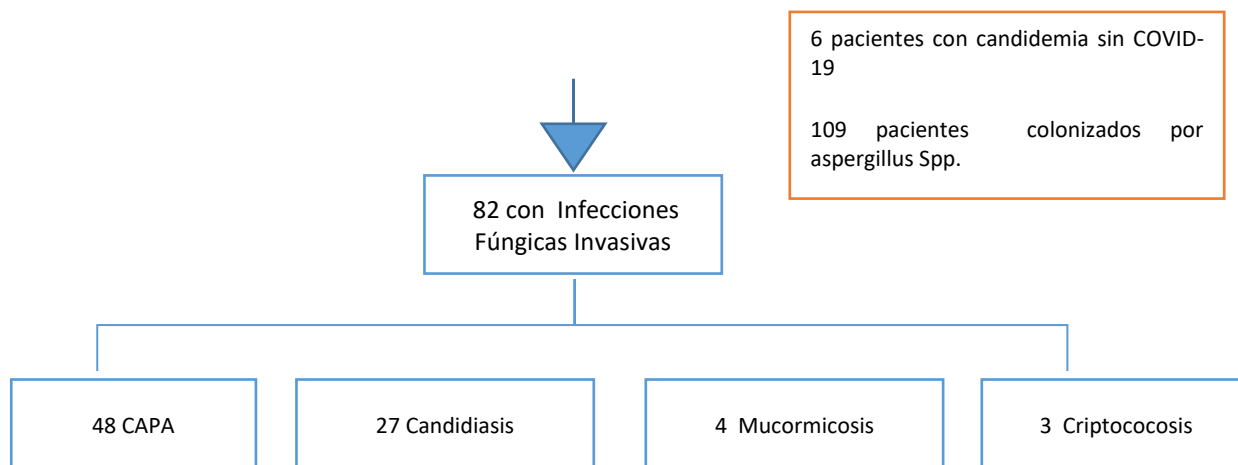
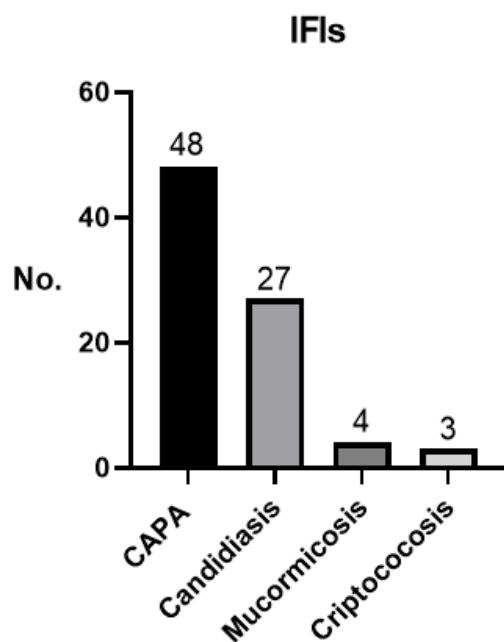


Figura 2: Distribución de IFIs en pacientes con COVID-19



En la figura 2 se muestra una gráfica de barras con la distribución de las IFIs encontradas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo de estudio (abril de 2020 a agosto de 2021)

Respecto a las características clínicas y epidemiológicas (tabla 2) se analizaron solamente las características de pacientes con candidiasis asociada a COVID-19 (CAC y aspergilosis pulmonar

asociada a COVID-19 (CAPA), los casos de mucormicosis y criptococosis encontradas durante el periodo de estudio se describen aparte.

La media de edad fue de 56 años con una DE de 14, similar entre ambos grupos, El 68% de los pacientes con IFIs y COVID-19 fueron hombres, las comorbilidades más frecuentemente asociadas en los pacientes fueron: obesidad en el 51%, hipertensión en el 36%, la prevalencia de diabetes fue del 32% siendo más frecuente en pacientes con CAC comparado con CAPA 44 vs 25% ($p= 0.08$), teniendo concordancia con la fisiopatología de candidiasis y siendo la presencia de diabetes un factor de riesgo importante para el desarrollo de candidemia o candidiasis invasiva. Aunque nuestra población institucional se caracteriza por tener patologías de alto nivel de complejidad teniendo una elevada prevalencia de pacientes con algún grado de inmunosupresión, solamente el 11% de los pacientes con IFIs y CAPA presentaron inmunosupresión basal al momento del ingreso, la presencia de inmunosupresión basal fue mayor en pacientes con CAC, 18.5% vs 6% en pacientes con CAPA ($p=0.09$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 75 pacientes con COVID-19 y una IFI

| | General | CAC | CAPA | p= |
|---|---------|----------|-----------|-------|
| Características-N (%) | N=75 | N=27 | N=48 | |
| Edad ^a | 56 (14) | 56 (13) | 57 (14) | 0.7 |
| Hombres | 51 (68) | 20 (74) | 31 (64.5) | 0.39 |
| Obesidad | 38 (51) | 15 (39) | 23 (60.5) | 0.525 |
| Diabetes | 24 (32) | 12 (44) | 12 (25) | 0.08 |
| Hipertensión | 27 (36) | 9 (33) | 18 (37.5) | 0.7 |
| Inmunosupresión | 8 (11) | 5 (18.5) | 3 (6) | 0.09 |
| Linfopenia | 39 (56) | 21 (78) | 18 (42) | 0.03 |
| COVID-19 crítico | 71 (95) | 26 (96) | 45 (94) | 0.63 |
| Recibió esteroide como tratamiento COVID-19 | 64 (85) | 26 (96) | 38 (79) | 0.04 |

| | | | | |
|------------------------------|------------|------------|----------------|-------|
| Otro tratamiento COVID-19 | 17 (23) | 2 (7) | 15 (31) | 0.02 |
| | 72 (96) | 24 (89) | 48 (100) | 0.01 |
| Requirió UCI | | | | |
| Estancia en UCI ^b | 20 (14-36) | 17 (11-29) | 22 (15.5-40.5) | 0.1 |
| Requirió VMI | 71 (95) | 23 (85) | 48 (100) | 0.006 |
| Estancia hospitalaria | 32 (22-48) | 35 (23-44) | 31 (18-49) | 0.67 |
| Coinfección bacteriana | 48 (64) | 20 (74) | 28 (58) | 0.17 |
| Vasopresor | 64 (88) | 23 (85) | 41 (89) | 0.62 |
| Falla renal aguda | 41 (57) | 20 (74) | 21 (47) | 0.02 |
| Muerte | 37 (49) | 9 (33) | 28 (58) | 0.03 |

^a Media (Desviación Estándar) ^b Mediana (Rango Inter Cuartil)

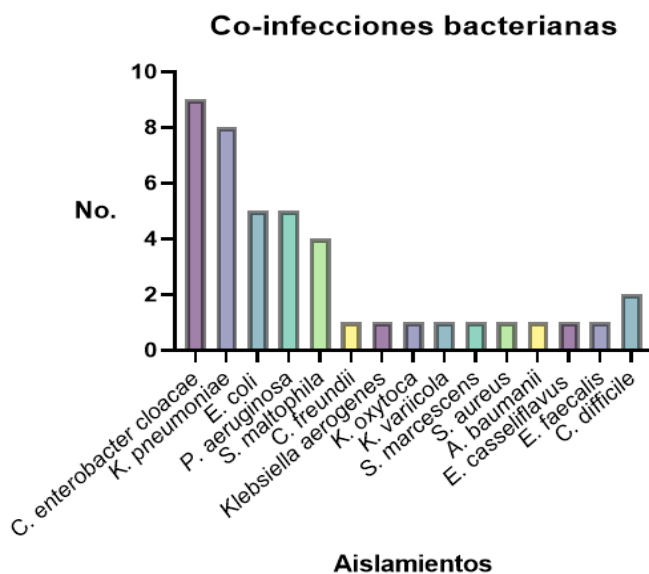
La presencia de linfopenia fue del 56% en ambos grupos, los pacientes con CAC presentaron mayor porcentaje de linfopenia, 78% vs 42% en pacientes con CAPA ($p=0.03$). El 95% de los pacientes con IFIs se presentaron con COVID crítico al momento de su ingreso, 96% requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos, siendo del 100% en pacientes con CAPA y el 89% en pacientes con CAC ($p=0.01$), la mediana de días de estancia en UCI fue de 20 (RIC 14-36) días. El 100% de los pacientes tuvieron accesos vasculares centrales en ambos grupos al igual que sonda urinaria para cuantificación estricta de diuresis. La necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) fue mayor y estadísticamente significativa en pacientes con CAPA, 100% vs 85% en pacientes con CAC ($p=0.06$). La mediana de días de VMI fue de 19 (RIC 13-27) días y la mediana en días de estancia hospitalaria fue de 32 (RIC 22-48).

El 85% de los pacientes recibió esteroides como manejo para COVID-19, su asociación con CAC fue mayor comparada con CAPA 96 y 79% respectivamente con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$), así pues, la presencia de otros tratamientos para COVID-19 resultó mayor en pacientes con CAPA comparado con CAC 31% vs 7% ($p=0.01$) siendo tocilizumab el más frecuente utilizado y el vinculado con aumento de riesgo para CAPA en pacientes con COVID-19 que reciben o no dexametasona. La presencia de coinfección bacteriana fue una entidad común presentándose en el 64% de los pacientes con IFIs, la presencia de vasopresor fue similar en ambos grupos 85%

en CAC y 89% en CAPA. La lesión renal aguda se presentó en 57% de los pacientes en su mayoría de etiología prerrenal, siendo más común en pacientes con CAC con un 74% vs 47% en pacientes con CAPA ($p=0.02$). Finalmente, la mortalidad en pacientes con IFIs fue del 49%, excepcionalmente baja en pacientes con candidiasis, 33% vs 58% en pacientes con CAPA ($p=0.03$).

La presencia de coinfecciones en pacientes críticos no fue infrecuente, siendo del 74% en pacientes con CAC y 58% en pacientes con CAPA, los organismos más comúnmente aislados fueron bacilos gram negativos, entre ellos los enterobacteriales, en su mayoría provenientes de muestras de vías respiratorias (AET, LVBA), la presencia de coinfección por cocos gram positivos fue infrecuente, reportándose un solo caso de coinfección por *S. aureus*, 11 por *E. casseliflavus* y 1 por *E. faecalis*. La mayoría de estos organismos pertenecen al grupo ESKAPE y están asociados con brotes nosocomiales y elevada capacidad para generar resistencias. Mientras que sólo el 64% tenían coinfección bacteriana confirmada (figura 3) el 98% de los pacientes con CAPA y 96% de los pacientes con CAC recibieron cobertura antibiótica, siendo los antibióticos más utilizados las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, piperacilina tazobactam y vancomicina, en promedio los pacientes tenían cobertura antibiótica con al menos 2 a 3 antibióticos. Sólo hubo dos casos asociados a infección por *clostridioides difficile*, ambos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro (carbapenémicos)

Figura 3: Coinfecciones bacterianas en pacientes con IFIs y COVID-19

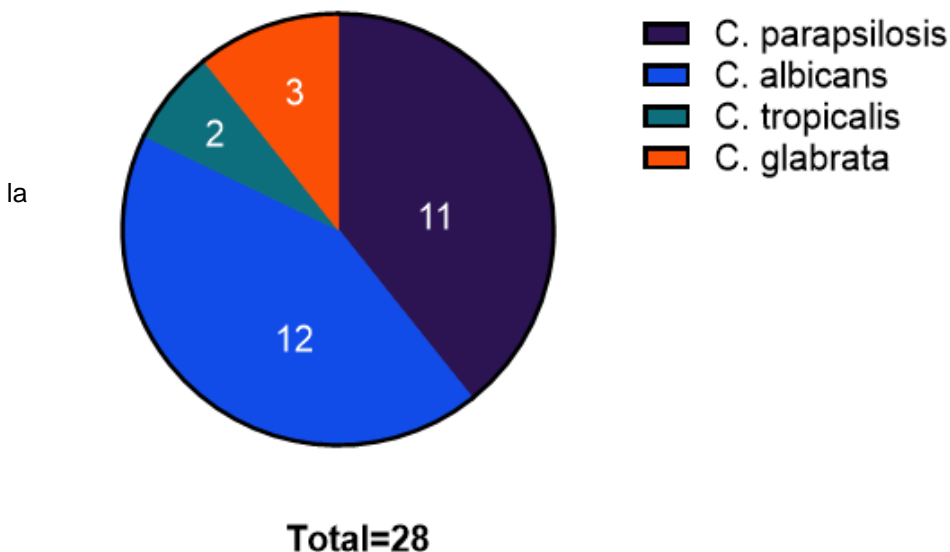


La figura 3 representa la distribución de los aislamientos encontrados en pacientes con COVID-19 e IFIs que tuvieron papel patógeno y fueron considerados como coinfecciones.

Respecto a los pacientes con candidiasis, estas se observaron con mucho mayor frecuencia durante etapas iniciales de la pandemia y en su mayoría por *C. parapsilosis*, se sospechó una falta de apego a los paquetes de prevención epidemiológica debido a la incertidumbre del COVID-19 y a la falta de lineamientos sobre equipo de protección personal y cuidados del paciente con COVID-19 crítico. Posteriormente y al llevarse a cabo cambios implementados por las autoridades correspondientes los casos pasaron a ser más esporádicos con un cambio en la epidemiología de las especies de *Candida* tornándose más frecuente la presencia de *C. albicans* como causa. Solamente un paciente con candidemia presentó CAPA como coinfección con aislamiento de *Aspergillus* (*A. terreus*), ese mismo paciente fue el único quién presentó datos compatibles de endocarditis fúngica (4%). Por otro lado, sólo hubo un reporte de candidemia mixta por especies de *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. El fondo de ojo sólo fue evaluado en 15% de los pacientes con candidemia, 1 de ellos en piso con referencia de disminución de agudeza visual, se documentó la presencia de siembras en retina en 7% de los pacientes. Así mismo se realizó ecocardiograma en 44% de los pacientes. Ambas intervenciones ocurrieron con más frecuencia en etapas más tardías de la pandemia de COVID-19. Por protocolo institucional y al ser un organismo de riesgo alto para endocarditis, a todos los pacientes se les realizó retiro y recambio de dispositivos intravasculares. solamente 1 paciente contó con historial de dispositivo distintos a catéter venoso central al ser portador de marcapasos, no presentó arritmias, falla cardíaca, candidemia persistente y si contó con evaluación por ecocardiograma descartando presencia de infección endovascular complicada. Ninguno de los pacientes con candidemia tenía presencia de prótesis ortopédicas y sólo un paciente (COVID-19 grave) contaba con NPT al momento del diagnóstico de candidemia.

De los 27 casos de candidiasis, 25 correspondieron a candidemia y 2 a candidiasis invasiva, uno de ellos con candidiasis invasiva y candidemia (antecedente de pancreatitis crónica, hepatocarcinoma y cáncer de colon. La presencia de cirrosis hepática fue infrecuente (7%). 4 pacientes (14%) presentaron trombosis (3 TEP, 1 trombosis portal) ninguna atribuida a candidemia, de etiología multifactorial en el contexto de pacientes críticos con alto riesgo.

En **Figura 4:** Distribución de aislamientos por especies de cándida en pacientes con COVID-19



En la

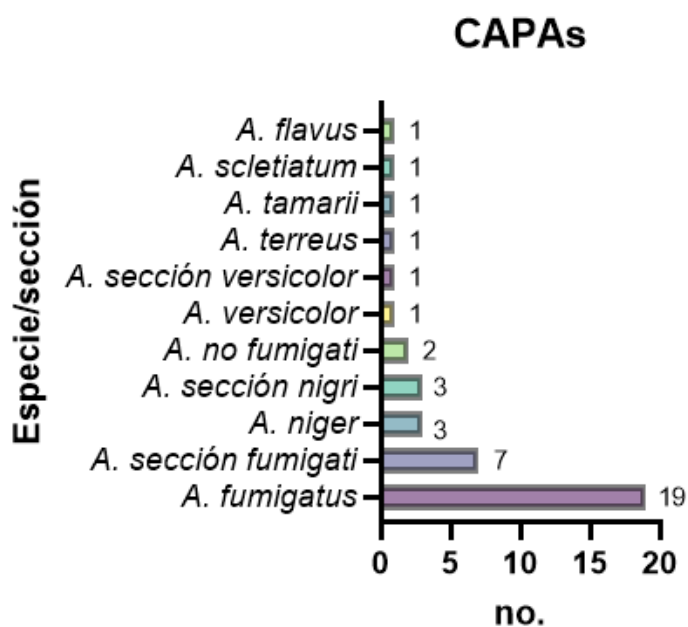
 figura 4 se representa la distribución de las especies de cándida aisladas en pacientes con COVID-19, se reportaron 28 aislamientos en 27 pacientes con candidiasis. se presentó solamente 1 caso de candidemia con cultivo mixto por *C. parapsilosis* y *C. glabrata*

Las equinocandinas fueron los fármacos más comúnmente utilizados en el manejo de candidemia/candidiasis invasivas.

Respecto a los 48 casos de CAPA reportados, ninguno cumplió con criterios de ECMM/ISHAM de CAPA PROBADO, esto por las limitantes existentes y exacerbadas por la pandemia de COVID-19, para la realización de biopsia pulmonar en estos pacientes además de los riesgos implicados, más aún en pacientes con SDRA. De acuerdo con los criterios de la ECMM/ISHAM, 29 (60%) fueron clasificados como POSIBLES y 19 (40%) fueron clasificados como PROBABLES. De manera similar a los pacientes con CAC, el 100% recibió esquema de antibióticos de amplio espectro desde su ingreso en UTI por sospecha de coinfección bacteriana con una confirmación microbiológica mucho menor (58%). Un paciente con COVID-19 grave presentó candidemia y CAPA y otro paciente presentó sinusitis por aspergillus y mucormicosis rino-orbitaria. 8% de los pacientes presentó trombosis en contexto similar a lo observado en paciente con candidiasis. Los hallazgos tomográficos no fueron específicos para etiología fúngica, debido a la presencia neumonías graves compatibles >50% en la mayoría de los pacientes críticos, con algunas excepciones, siendo el patrón micro nodular el más común. En su mayoría se realizó determinación de galactomanano sérico debido a la falta de disponibilidad de lavados bronco-alveolares. 9 (19%) de los pacientes con CAPA

presentaron ausencia de aislamiento en cultivo microbiológico, pero presencia de galactomanano positivo. El voriconazol fue el antifúngico de primera línea en la mayoría de los pacientes.

Figura 5: Distribución de aislamientos por especie/sección de aspergillus en pacientes con COVID-19



La figura 5. muestra los aislamientos obtenidos por especie/sección de aspergillus spp. en muestras respiratorias de pacientes con CAPA.

A continuación, se describen las características clínicas de los pacientes con COVID-19 y coinfección con mucormicosis y criptococosis

Tabla 2: Casos de COVID-19 y coinfección con mucormicosis

| Caso | 1. | 2. | 3. | 4. |
|--------------|--------|---------|---------|--------|
| Sexo | Hombre | Hombre. | Hombre. | Hombre |
| Edad, (años) | 62 | 68 | 51 | 60 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|-------------------|--|--|
| Factores de riesgo | Antibióticos de amplio espectro | Talco Antibióticos espectro | Silicosis, amplio | Diabetes descompensada (no cetósico), antibióticos de amplio espectro | Diabetes controlada, antibióticos de amplio espectro |
| Clasificación de COVID-19 | Crítico | Crítico | | Crítico | Grave |
| Esteroides como tratamiento COVID-19 | Dexametasona | Dexametasona | | Dexametasona | Dexametasona |
| Linfopenia (<800 linfocitos totales) | No | Si | | Si | No |
| Presentación clínica | Pulmonar | Pulmonar | | Pulmonar | Rino-orbita-cerebral |
| Hallazgos radiológicos | TAC de tórax: Neumonía focos múltiples compatible con COVID | TAC de tórax simple: Neumonía focos múltiples, patrón micronodular compatible con COVID | | Tomografía de tórax simple: neumonía de focos múltiples compatible con COVID, neumatoceles bilaterales | TAC de SPN: osteítis, arco zigomático; así como paredes anterior y lateral del maxilar izquierdo; fosa pterigopalatina ipsilateral; pansinusitis, con mayor afección en maxilar izquierdo, crónica; acompañada de severa enfermedad periodontal otomastoiditis izquierda |
| Método diagnóstico | Microbiológico: <i>Rhizopus Spp.</i> en aspirado endotraqueal | Microbiológico: <i>Rhizopus Oryzae</i> en aspirado endotraqueal | | Microbiológico: <i>Lichtheimia corymbifera</i> en aspirado endotraqueal | Biopsia con hifas PAS + aseptadas, ángulos de 90° PCR mucorGenius + |
| Manejo antifúngico | Posaconazol | Isavuconazol | | Isavuconazol | |

Isavuconazol

| | | | | |
|-----------|--------|--------|--------|--------|
| Desenlace | Muerte | Egreso | Muerte | Muerte |
|-----------|--------|--------|--------|--------|

Tabla 3: Casos de COVID-19 y coinfección con criptococosis

| Caso/características | 1. | 2. | 3. |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Sexo | Hombre | Hombre | Hombre. |
| Edad, (años) | 51 | 68 | 51 |
| Factores de riesgo | Diabetes descontrolada, | | |
| Clasificación de COVID-19 | Crítico | Crítico | Crítico |
| Esteroides como tratamiento COVID-19 | Dexametasona | Dexametasona | Dexametasona |
| Linfopenia (<800 linfocitos totales) | Si | No | No |

| | | | |
|------------------------|---|--|--|
| Presentación clínica | Pulmonar | Pulmonar | Pulmonar |
| Hallazgos radiológicos | <p>Tomografía de tórax simple: Neumonía focos múltiples compatible con COVID-19</p> <p>RMN cráneo: Hallazgos de Paqui meningitis fronto-temporal bilateral asimétrica de predominio izquierdo</p> | <p>Tomografía de tórax simple: Neumonía de focos múltiples compatible con COVID-19. Nódulo sólido segmento apical LSD,</p> | <p>Tomografía de tórax simple: Neumonía de focos múltiples compatible con COVID-19</p> |
| Punción lumbar | <p>Si</p> <p>Índice Glucosa (LCR/Sérica): 0.5</p> <p>proteínas 76 mg/dL</p> <p>Leucocitos 15 cel/mm³</p> <p>Presión de apertura 10 mmHg</p> <p>Antígeno criptococo: negativo</p> | <p>No</p> | <p>No</p> |
| Método diagnóstico | <p>Microbiológico: <i>C. neoformans</i> en aspirado endotraqueal</p> | <p>Microbiológico: <i>C. neoformans</i> en aspirado endotraqueal</p> | <p>Microbiológico: <i>C. neoformans</i> en líquido pleural</p> |
| Manejo antifúngico | Fluconazol | Fluconazol | Fluconazol |

Desenlace

Egreso

Egreso

Muerte

Discusión:

Encontramos una prevalencia de IFIs del 2.75% en pacientes hospitalizados por COVID-19, similar a algunos reportes en revisiones sistemáticas publicadas como lo reportado por Falcone y cols. en 2020 (prevalencia del 5.5%) [104]. Los pacientes con CAPA suelen presentar mayor mortalidad que los pacientes con candidiasis. Observamos una mortalidad del 58% similar a la reportada en algunas revisiones que oscila entre el 13 y 100% [100].

La media de edad fue de 57 años (DE 14), la mayoría de los pacientes dentro de los estudios reportados tienen edad entre 42 y 87 años (77, 100, 105). Los factores de riesgo asociados son muy diversos, los pacientes con CAPA presentaron una prevalencia de obesidad (60.5%), diabetes (25%), hipertensión (37.5%) considerando la prevalencia de estas entidades en la población general y que a su vez son fuertes predictores de presentaciones graves asociadas al COVID-19 no resulta extraño el contar con estos números, similar en el caso de candidiasis dónde parece ser que la presencia de DM2 es un factor de riesgo más importante y está estrechamente ligado a su fisiopatología [100, 106].

Observamos que 100% de los pacientes con CAPA requirieron ventilación mecánica invasiva y estancia en UCI lo que denota el riesgo elevado en pacientes críticos, además la presencia de esteroides es otro factor importante a considerar, comparado con los pacientes que presentaron coinfección por *Candida*, nosotros encontramos mayor prevalencia en el uso de otros tratamientos para COVID-19 en especial tocilizumab, medicamento utilizado a inicios de la pandemia el cual tiene evidencia de incrementar el riesgo de aspergilosis más cuando su uso es combinado con esteroides, además la gravedad de estos pacientes contribuye a la decisión del clínico de agregar estos fármacos los cuales, a su vez, continúan aprobados en casos graves con falta de respuesta a esteroides [66, 62, 106, 107]. Una limitación de nuestro medio ha sido la baja accesibilidad a tomas de muestra de lavado broncoalveolar (LBA) lo que limita a cultivos de muestras de aspirado traqueal y a considerar la toma de biomarcadores como galactomanano sérico pese a la baja sensibilidad en este grupo de pacientes [69]

La candidiasis invasiva con o sin candidemia es una infección que se conoce de mayor prevalencia en UCI en pacientes con otros factores de riesgo, identificamos que la mayor parte de los casos se encontraban en la UCI y estaban asociados de manera temporal y esto por una posible ruptura de las estrategias de manejo de líneas vasculares ante la falta de apego a los paquetes de prevención

epidemiológica. esta situación se ha observado en otros centros, por ejemplo, en España, la incidencia de candidemia fue mayor durante la primera y segunda ola y fue mucho menor durante la tercera ola, situación que también se observó en su prevalencia de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) [107].

Posterior a la instauración de capacitación del personal de enfermería por parte del Servicio de Epidemiología Hospitalaria del INCMNSZ se observó un descenso y prácticamente no se observaron nuevamente casos de candidemia. se observó mayor uso de esteroides (96%), esto último resalta ante el hecho de los cambios en las terapéuticas del COVID-19, ya que la mayoría de nuestros casos de candidemia se dieron durante el auge de las recomendaciones empleadas a partir de los resultados del RECOVERY [65]. Al contrario, en CAPA, dónde la mayoría de los pacientes que requirieron tocilizumab se les fue administrado antes de mayo del 2021. Todos los pacientes observados contaban con factores de riesgo tradicionales para candidiasis, como el uso de catéter venoso central (100%), presencia de sonda Foley (100%), lesión renal aguda (74%), estancia prolongada en UCI y uso de antibióticos de amplio espectro (96%).

Un punto interesante ha sido la mortalidad observada de tan solo el 33% además de la especie aislada con mayor frecuencia, *C. parapsilosis* que ha sido descrita como una causa de candidemia en segundo lugar de frecuencia y que puede a pesar de su resistencia a fluconazol, ser la causa de no observar una mayor mortalidad en este pequeño grupo de pacientes. En 2009 un estudio realizado por Horn y cols. encontró mortalidad del 35.2% en pacientes con candidemia, sin embargo, aquellos con *C. parapsilosis* presentaron una mortalidad del 23.7% su presencia está fuertemente asociada a contaminación de soluciones y catéteres intravenosos [107].

La prevalencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes hospitalizados con COVID-19 desde abril 2020 a agosto 2021 ha tenido variación temporal como lo ha sido también el número de pacientes hospitalizados, lo que ha repercutido en estrategias de unidades de cuidados intensivos temporales y la participación de equipo médico y paramédico no especializado.

En cuanto a las coinfecciones bacterianas, Falcone y cols ya había documentado la presencia de coinfección por enterobacterias en un 44%, seguido de bacilos gram negativos no fermentadores (15.6%), similar a lo observado en este estudio, nosotros tuvimos menor prevalencia de infecciones por cocos gram positivos, con solo 3 casos (4%) cuando lo reportado en la literatura asciende hasta el 15% [106].

A mediados del 2021 se inició en India el reporte de múltiples casos de pacientes con antecedente de COVID-19 que presentaban como complicación infección por especies de Mucorales, que incluso fue alertado por la OMS [109]. la mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM) es una entidad que

debe sospecharse en pacientes con COVID-19 que hayan recibido esteroide y particularmente con diabetes tipo 2 descontrolada por hiperglucemia, aunque no es un requisito dicho factor, nosotros encontramos que 50% (2/4) de los pacientes presentaban diabetes pero el 100% había recibido dexametasona como manejo del COVID-19, otros factores como hipertensión presente en el 25% y la enfermedad renal crónica han sido descritos, ninguno de nuestros pacientes presentó necesidad de terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, pero el 100% presentó lesión renal aguda, el 75% (3/4) requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos, se observó una alta mortalidad 75% (3/4) tal incluso por arriba de lo descrito en esta entidad [110]. el 25% (2/4) presentó confirmación histológica y alta sospecha por RMI como ha sido descrito [111]. Hasta el 36% de los casos no tienen identificación microbiológica, el agente etiológico fue identificado en 75% de nuestros pacientes, el resto contó sólo con confirmación histológica y PCR MucorGenius+ Los agentes etiológicos fueron variados, reportando *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus spp* y *Lichteimia sp*. La presencia de talco silicosis es una entidad laboral, poco frecuente típica de trabajadores de la industria de cosméticos que puede predisponer a enfermedades fúngicas invasivas más aún en el contexto de COVID-19 agregado.

Criptococo neoformans ha sido reportado en pacientes con COVID-19, la mayoría de los reportes de criptococo asociado a COVID-19 son en pacientes que viven con infección por VIH, los 3 casos documentados en este estudio presentaron serología negativa para VIH, la mortalidad también es mayor a la reportada en este estudio (33%). Pese a sus características neurotrópicas, solo se buscó presencia de afección al sistema nervioso central en 1 / 3 encontrando además de la afección pulmonar la presencia de Paquimeningitis. Esta entidad requiere de una elevada sospecha para el diagnóstico y tratamiento temprano. [106].

Conclusión

Las infecciones fúngicas invasivas representan una complicación importante en pacientes con COVID-19 hospitalizados, frecuentemente presentan diabetes en el caso de las Candidiasis, así como linfopenia y requerimiento de UCI en CAPA. CAM, aunque infrecuente se debe de sospechar en pacientes con COVID-19 que hayan recibido esteroides y acudan con descontrol glucémico cetósico o no cetósico, criptococo puede llegar a presentarse en pacientes sin infección por VIH, al ser altamente neurotrópico requiere un abordaje sistematizado para descartar con razonamiento afección a sistema nervioso central. El resto de las micosis endémicas, igualmente raras deben sospecharse en pacientes con los factores de riesgo ya descritos más antecedente epidemiológico de viaje o residencia en zona endémica. Se requiere una estrategia de diagnóstico y reconocimiento temprano para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes, aun así, cursarán con elevada mortalidad.

Referencias

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
2. Song, G., Liang, G., & Liu, W. (2020). Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China [Springer]. In *Mycopathologia* (Vol. 185, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>
3. Cevik, M., Bamford, C. G. G., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 26, Issue 7, pp. 842–847). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
4. Centers for Disease Control and Prevention (4 de octubre 2021). *Estimated COVID-19 Burden*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html>
5. Mortality Risk of COVID-19. Available online: <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid> (accessed on 6 october 2021).
6. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Pesenti, A. (2020). 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*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
7. Nguyen, N. T., Chinn, J., Nahmias, J., Yuen, S., Kirby, K. A., Hohmann, S., & Amin, A. (2021). Outcomes and Mortality among Adults Hospitalized with COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Network Open*, 4(3). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0417>
8. Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods. Mol. Biol.* **1282**, 1–23 (2015).
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **5**, 536–544 (2020)
10. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
11. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9> (2020).
12. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 6, pp. 363–374). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
13. Rockx, B, Kuiken, T, Herfst, S, Bestebroer, T, Lamers, MM, Oude Munnink, BB, et al. Comparative Pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a Nonhuman Primate Model. *Science* (2020) 368(6494):1012–5. doi:10.1126/science. abb7314

14. Malchrzak, W., Mastalerz-Migas, A., Sroka, Z., & Spiegel, M. (2021). One Year of the COVID-19 Pandemic. What Do We Know and What Is Yet to Come? — The Summarising Review. In *International Journal of Public Health* (Vol. 66). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/ijph.2021.1603975>
15. Sungnak, W, Huang, N, Huang, N, Bécavin, C, Berg, M, Queen, R, et al. SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes. *Nat Med* (2020) 26(5):681–7. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
16. Hoffmann, M, Kleine-Weber, H, Schroeder, S, Krüger, N, Herrler, T, Erichsen, S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* (2020) 181(2):271–80. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
17. Connors, JM, and Levy, JH. COVID-19 and its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. [Internet]. *Blood* (2020) 135(23):2033–40. doi:10.1182/blood.2020006000.
18. Tetro, JA. Is COVID-19 Receiving ADE from Other Coronaviruses?. *Microbes infect* (2020) 22(2):72–3. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.006
19. Amal F. Alshammary & Abdulrahman M. Al-Sulaiman (2021) The journey of SARS-CoV-2 in human hosts: a review of immune responses, immunosuppression, and their consequences, *Virulence*, 12:1, 1771-1794, DOI: [10.1080/21505594.2021.1929800](https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1929800)
20. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827
21. Qi, J., He, D., Yang, D. *et al.* Severity-associated markers and assessment model for predicting the severity of COVID-19: a retrospective study in Hangzhou, China. *BMC Infect Dis* 21, 774 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06509-6>
22. Mohamed, A., Rogers, T. R., & Talento, A. F. (2020). COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: Diagnostic and therapeutic challenges. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 3, pp. 1–14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6030115>
23. Tian, S, Hu, N, Lou, J, Chen, K, Kang, X, Xiang, Z, et al. Characteristics of COVID-19 Infection in Beijing. *J Infect* (2020) 80(4):401–6. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
24. He, X, Lau, EHY, Wu, P, Deng, X, Wang, J, Hao, X, et al. Temporal Dynamics in Viral Shedding and Transmissibility of COVID-19. *Nat Med* (2020) 26(5):672–5. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
25. Wölfel, R, Corman, VM, Guggemos, W, Seilmaier, M, Zange, S, Müller, MA, et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. *Nature* (2020) 581(7809):465–9. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
26. Magro, C, Mulvey, JJ, Berlin, D, Nuovo, G, Salvatore, S, Harp, J, et al. Complement Associated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19 Infection: A Report of Five Cases. *Transl Res* (2020) 220:1–13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
27. Xu, X, Han, M, Li, T, Sun, W, Wang, D, Fu, B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* (2020) 117(20): 10970–5. doi:10.1073/pnas.2005615117
28. Chen, T, Wu, D, Chen, H, Yan, W, Yang, D, Chen, G, et al. Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients with Coronavirus Disease 2019: Retrospective Study. [Internet]. *BMJ* (2020) 368:m1091. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1091>. doi:10.1136/bmj.m1295

29. Cheng, Y, Luo, R, Wang, K, Zhang, M, Wang, Z, Dong, L, et al. Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19. *Kidney Int* (2020) 97(5):829–38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
30. Lechien, JR, Chiesa-Estomba, CM, De Siaty, DR, Horoi, M, Le Bon, SD, Rodriguez, A, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-To-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): a Multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2020) 277(8):2251–61. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
31. Mao, L, Jin, H, Wang, M, Hu, Y, Chen, S, He, Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* (2020) 77(6):683–90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
32. To, KK-W, Tsang, OT-Y, Leung, W-S, Tam, AR, Wu, T-C, Lung, DC, et al. Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses during Infection by SARS-CoV-2: an Observational Cohort Study. *Lancet Infect Dis* (2020) 20(5):565–74. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
33. Zheng, S, Fan, J, Yu, F, Feng, B, Lou, B, Zou, Q, et al. Viral Load Dynamics and Disease Severity in Patients Infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang Province, China, January-March 2020: Retrospective Cohort Study. [Internet]. *BMJ* (2020) 369:m1443. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32317267>.
34. Tian, S, Hu, N, Lou, J, Chen, K, Kang, X, Xiang, Z, et al. Characteristics of COVID-19 Infection in Beijing. *J Infect* (2020) 80(4):401–6. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
35. Xu, XW, Wu, XX, Jiang, XG, Xu, KJ, Ying, LJ, Ma, CL, et al. Clinical Findings in a Group of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective Case Series. *BMJ* (2020) 368(January):m606–7. doi:10.1136/bmj.m606
36. Guo, W, Li, M, Dong, Y, Zhou, H, Zhang, Z, Tian, C, et al. Diabetes Is a Risk Factor for the Progression and Prognosis of COVID-19. [Internet]. *Diabetes Metab Res Rev* (2020) 36(7):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3319>. doi:10.1002/dmrr.3319
37. Jin, X, Lian, JS, Hu, JH, Gao, J, Zheng, L, Zhang, YM, et al. Epidemiological, Clinical and Virological Characteristics of 74 Cases of Coronavirus-Infected Disease 2019 (COVID-19) with Gastrointestinal Symptoms. *Gut* (2020) 69(6): 1002–9. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
38. Zhou, F, Yu, T, Du, R, Fan, G, Liu, Y, Liu, Z, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a Retrospective Cohort Study. *The Lancet* (2020) 395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
39. Bhatraju, PK, Ghassemieh, BJ, Nichols, M, Kim, R, Jerome, KR, Nalla, AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region Case Series. [Internet]. *N Engl J Med* (2020) 382(21):2012–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004500>. doi:10.1056/nejmoa2004500.
40. Richardson, S, Hirsch, JS, Narasimhan, M, Crawford, JM, McGinn, T, Davidson, KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *Jama* (2020) 323(20):2052–9. doi:10.1001/jama.2020.6775
41. 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) 201(11):1372–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202003-0543OC>. doi:10.1164/rccm.202003-0543oc

42. Wang, Y, Zhang, D, Du, G, Du, R, Zhao, J, Jin, Y, et al. Remdesivir in Adults with Severe COVID-19: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet* (2020) 395(10236):1569–78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
43. Ortiz-Brizuela, E., Villanueva-Reza, M., González-Lara, M. F., Tamez-Torres, K. M., Román-Montes, C. M., Díaz-Mejía, B. A., Pérez-García, E., Olivas-Martínez, A., Rajme-López, S., Martínez-Guerra, B. A., de-León-Cividanes, N. A., Fernández-García, O. A., Guerrero-Torres, L., Torres-González, L., Carrera-Patiño, F. A., Corral-Herrera, E. A., Hernández-Alemón, A. N., Tovar-Vargas, M. de L. Á., Serrano-Pinto, Y. G., ... Ponce-de-León, A. (2020). CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 IN A TERTIARY CARE CENTER IN MEXICO CITY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *Revista de Investigación Clínica; Órgano Del Hospital de Enfermedades de La Nutrición*, 72(3), 165–177. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000211>
44. Jing, Y., Luo, L., Chen, Y., Westerberg, L. S., Zhou, P., Xu, Z., Herrada, A. A., Park, C. S., Kubo, M., Mei, H., Hu, Y., Lee, P. P. W., Zheng, B., Sui, Z., Xiao, W., Gong, Q., Lu, Z., & Liu, C. (2021). SARS-CoV-2 infection causes immunodeficiency in recovered patients by downregulating CD19 expression in B cells via enhancing B-cell metabolism. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00749-3>
45. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 324, 603–605 (2020)
46. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232 (2021).
47. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. v., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. In *Nature Medicine* (Vol. 27, Issue 4, pp. 601–615). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
48. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (accessed on 20 october 2021).
49. *Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México* Available online: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf (accessed on 20 october 2021)
50. Gangneux, J. P., Bougnoux, M. E., Dannaoui, E., Cornet, M., & Zahar, J. R. (2020). Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. In *Journal de Mycologie Médicale* (Vol. 30, Issue 2). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971>
51. Schauvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verweij 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;6:782–92. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30274-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30274-1).
52. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis* 2014;20(7):1149–55. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2007.140087>.
53. Wang, H.; Ding, Y.; Li, X.; Yang, L.; Zhang, W.; Kang, W. Fatal Aspergillosis in a Patient with SARS Who Was Treated with Corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 507–508.

54. Wang, H.-J.; Ding, Y.-Q.; Xu, J.; Li, X.; Li, X.-F.; Yang, L.; Zhang, W.; Geng, J.; Shen, H.; Cai, J.-J.; et al. Death of a SARS case from secondary aspergillus infection. *Chin. Med. J.* 2004, 117.
55. Hwang, D.M.; Chamberlain, D.W.; Poutanen, S.M.; E Low, D.; Asa, S.L.; Butany, J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod. Pathol.* 2004, 18, 1–10.
56. Memish, Z.A.; Perlman, S.; Van Kerkhove, M.D.; Zumla, A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2020, 395, 1063–1077.
57. Antinori, S.; Rech, R.; Galimberti, L.; Castelli, A.; Angeli, E.; Fossali, T.; Bernasconi, D.; Covizzi, A.; Bonazzetti, C.; Torre, A.; et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *Lancet Infect. Dis.* 2020, 20, 697–706
58. Wahidi, M.M.; Shojaee, S.; Lamb, C.R.; Ost, D.; Maldonado, F.; Eapen, G.; Caro, D.A.; Stevens, M.P.; Ouellette, D.R.; Lilly, C.; et al. The Use of Bronchoscopy During the COVID-19 Pandemic. *Chest* 2020, 1–14.
59. Birgand, G., Mutters, N. T., Otter, J., Eichel, V. M., Lepelletier, D., Morgan, D. J., & Lucet, J. C. (2021). Variation of National and International Guidelines on Respiratory Protection for Health Care Professionals during the COVID-19 Pandemic. In *JAMA Network Open* (Vol. 4, Issue 8). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1925>
60. Donnelly, J.P.; Chen, S.C.; Kauman, C.A.; Steinbach, W.J.; Baddley, J.W.; Verweij, P.E.; Clancy, C.J.; Wingard, J.R.; Lockhart, S.R.; Groll, A.H.; 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.* 2019.
61. Blot, S.I.; Taccone, F.S.; Van Den Abeele, A.M.; Bulpa, P.; Meersseman, W.; Brusselaers, N.; Dimopoulos, G.; Paiva, J.A.; Misset, B.; Rello, J.; et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012, 186, 56–64.
62. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020; published online July 28. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>.
63. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis* 2020; published online Aug 29. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>
64. Koehler, P., Bassetti, M., Chakrabarti, A., Chen, S. C. A., Colombo, A. L., Hoenigl, M., Klimko, N., Lass-Flörl, C., Oladele, R. O., VIH, D. C., Zhu, L. P., Bill, B., Brüggemann, R., Gangneux, J. P., Perfect, J. R., Patterson, T. F., Persigehl, T., Meis, J. F., Ostrosky-Zeichner, L., ... Cornely, O. A. (2021). Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 21, Issue 6, pp. e149–e162). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1)
65. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. (2021). *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
66. Adarsh Bhimraj, A., Morgan, R. L., Hirsch Shumaker, A., Lavergne, V., Baden, L., Chi-Chung Cheng, V., Edwards, K. M., Gandhi, R., Gallagher, J., Muller, W. J., O, J. C., Shoham, S., Hassan Murad, M., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (n.d.). *Last updated October 18, 2021 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these*

guidelines. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. www.idsociety.org/COVID19guidelines.

67. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Detection of unsuspected coronavirus disease 2019 cases by computed tomography and retrospective implementation of the Radiological Society of North America/Society of Thoracic Radiology/American College of Radiology consensus guidelines. *J Thorac Imaging* 2020; 35: 346–53.
68. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 91.
69. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe* 2020; 1: e53–55
70. Pan Z, Fu M, Zhang J, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol* 2015; 64: 702–07
71. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(6): 349.
72. Tortorano AM, Esposito MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cavanna C, Cascio GL Cross-reactivity of *Fusarium spp.* in the aspergillus Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay *J. Clin Microbiol.* 2012;50(3);1051 Epub 2012 Jan 11.
73. Huang YT, Hung CC, Hsueh PR. Aspergillus galactomannan antigenemia in penicillinosis marneffeii. *AIDS* 2007;21 (14):1990.
74. Wheat LJ, Hackett E, Durkin M, Connolly P, Petraitiene R, Walsh TJ, Knox K, Hage C. Histoplasmosis-associated cross-reactivity in the BioRad Platella Aspergillus enzyme immunoassay *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14 (5): 638 Epub 2007 Mar 7.
75. Mercier, T., Castagnola, E., Marr, K. A., Wheat, L. J., Verweij, P. E., & Maertens, J. A. (2021). Defining Galactomannan Positivity in the Updated EORTC/MSGERC Consensus Definitions of Invasive Fungal Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 72, S89–S94. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1786>
76. Zhou, W., Li, H., Zhang, Y., Huang, M., He, Q., Li, P., Zhang, F., Shi, Y., & Su, X. (2017). Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(7), 2153–2161. <https://doi.org/10.1128/JCM.00345-17>
77. Roman-Montes, C. M., Martinez-Gamboa, A., Diaz-Lomelí, P., Cervantes-Sanchez, A., Rangel-Cordero, A., Sifuentes-Osornio, J., Ponce-de-Leon, A., & Gonzalez-Lara, M. F. (2021). Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 64(4), 364–371. <https://doi.org/10.1111/myc.13216>
78. Paul E. Verweij, Emilia Mellado, W. Melchers, Multiple-triazole resistant aspergillosis, *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 1481–1483.
79. Macauley, P., & Epelbaum, O. (2021). Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses*, 64(6), 634–640. <https://doi.org/10.1111/myc.13258>

80. Arastehfar, A., Shaban, T., Zarrinfar, H., Roudbary, M., Ghazanfari, M., Hedayati, M. T., Sedaghat, A., Ilkit, M., Najafzadeh, M. J., & Perlin, D. S. (2021). Candidemia among Iranian patients with severe COVID-19 admitted to ICUs. *Journal of Fungi*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/jof7040280>
81. Bishburg E, Okoh A, Nagarakanti SR, Lindner M, Migliore C, Patel P. Fungemia in COVID-19 ICU patients, a single medical center experience. *J Med Virol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26633>. [published online ahead of print, 2020 Oct 27].
82. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021;64(2):152-156. <https://doi.org/10.1111/myc.13225>
83. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., Mcintyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
84. Martin-Loeches, I., Antonelli, M., Cuenca-Estrella, M., Dimopoulos, G., Einav, S., de Waele, J. J., Garnacho-Montero, J., Kanj, S. S., Machado, F. R., Montravers, P., Sakr, Y., Sanguinetti, M., Timsit, J. F., & Bassetti, M. (2019). ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>
85. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al (2016) Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 20:149. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1324-3>
86. Persat F, Ranque S, Derouin F et al (2008) Contribution of the (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J. Clin Microbiol* 46:1009–1013. <https://doi.org/10.1128/JCM.02091-07>
87. Posteraro B, Tumbarello M, De Pascale G et al (2016) (1,3)-β-D-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: an observational study. *J Antimicrob Chemother* 71:2262–2269. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw112>
88. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M (2014) What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 40:808–819. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3281-0>
89. Buil Jochem B, van Zanten Arthur R H, Bentvelsen Robbert G, Rijpstra Tom A, Goorhuis Bram, van der Voort Sanne, Wammes Linda J., Janson Jeroen A, Melchers Max, Heusinkveld Moniek, Melchers Willem J G, Kuijper Ed J, Verweij Paul E. Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands, December 2020 to May 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(23):pii=2100510. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.23.2100510>
90. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):E265. <https://doi.org/10.3390/jof6040265> PMID:33147877
91. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021;9(3):523. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030523> PMID: 33806386
92. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The Emergence of COVID-19 Associated Mucormycosis: Analysis of Cases From 18 Countries. *SSRN Electronic Journal (Preprint)* DOI:102139/ssrn3844587. 2021.

93. Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinghoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., ... Chakrabarti, A. (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 19, Issue 12, pp. e405–e421). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
94. Frater JL, Hall GS, Procop GW. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 375–78
95. Introduction: Standards of medical care in diabetesd2021. (2021). In *Diabetes Care* (Vol. 44, pp. S1–S2). American Diabetes Association Inc. <https://doi.org/10.2337/dc21-SINT>
96. Pasquel, F. J., Lansang, M. C., Dhatariya, K., & Umpierrez, G. E. (2021). Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 9, Issue 3, pp. 174–188). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
97. Whelton PL, Carey RM, Aronow WS, et. al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248.
98. Ostermann, M., Bellomo, R., Burdmann, E. A., Doi, K., Endre, Z. H., Goldstein, S. L., Kane-Gill, S. L., Liu, K. D., Prowle, J. R., Shaw, A. D., Srisawat, N., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., Kellum, J. A., Bagshaw, S. M., Barreto, E. F., Bihorac, A., Bobek, I., ... Zarbock, A. (2020). Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International*, 98(2), 294–309. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.020>
99. Frederic Lamoth, Russell E Lewis, Thomas J Walsh, Dimitrios P Kontoyiannis, Navigating the Uncertainties of COVID-19–Associated Aspergillosis: A Comparison With Influenza-Associated Aspergillosis, *The Journal of Infectious Diseases*, 2021;, jia163, <https://doi.org/10.1093/infdis/jia163>.
100. Frías-De-León, M. G., Pinto-Almazán, R., Hernández-Castro, R., García-Salazar, E., Meza-Meneses, P., Rodríguez-Cerdeira, C., Arenas, R., Conde-Cuevas, E., Acosta-Altamirano, G., & Martínez-Herrera, E. (2021). Epidemiology of Systemic Mycoses in the COVID-19 Pandemic. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 7(7), 556. <https://doi.org/10.3390/jof7070556>
101. Tavakolpour, S.; Rakhshandehroo, T.; Wei, E.X.; Rashidian, M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol. Lett.* 2020, 225, 31–32.
102. Pemán, J.; Ruiz-Gaitán, A.; García-Vidal, C.; Salavert, M.; Ramírez, P.; Puchades, F.; García-Hita, M.; Alastruey-Izquierdo, A. Quindós, G. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev. Iberoam. Micol.* 2020, 37, 41–46
103. Restrepo, H. F., Gutierrez Lara, C., & Milanés Alvarez, M. (2021). Criptococosis diseminada en paciente positivo para COVID-19. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*, 56–60. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1209>
104. Falcone, M.; Tiseo, G.; Giordano, C.; Leonildi, A.; Menichini, M.; Vecchione, A.; Pistello, M.; Guarracino, F.; Ghiadoni, L.; Forfori, F.; et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: A prospective observational study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, 76, 1078–1084

105. Borman, A.M.; Palmer, M.D.; Fraser, M.; Patterson, Z.; Mann, C.; Oliver, D.; Linton, C.J.; Gough, M.; Brown, P.; Dziętczyk, A.; et al COVID-19-associated invasive aspergillosis: Data from the UK national mycology reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2021, 59 e02136-20.
106. Roudbary M, Kumar S, Kumar A, Černáková L, Nikoomanesh F, Rodrigues CF. Overview on the Prevalence of Fungal Infections, Immune Response, and Microbiome Role in COVID-19 Patients. *J Fungi (Basel)*. 2021 Sep 2;7(9):720. doi: 10.3390/jof7090720. PMID: 34575758; PMCID: PMC8466761.
107. Mulet Bayona, J.V.; Tormo Palop, N.; Salvador García, C.; Fuster Escrivá, B.; Chanzá Aviñó, M.; Ortega García, P.; Gimén Cardona, C. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Candidaemia, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital. *J. Fungi* 2021, 7, 440.
108. David L. Horn, Dionissios Neofytos, Elias J. Anaissie, Jay A. Fishman, William J. Steinbach, Ali J. Olyaei, Kieren A. Marr, Michael A. Pfaller, Chi-Hsing Chang, Karen M. Webster, Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 48, Issue 12, 15 June 2009, Pages 1695–1703
109. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica Mucormicosis asociada a COVID-19. 11 de junio de 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021
110. Awadhesh Kumar Singh, Ritu Singh, Shashank R. Joshi, Anoop Misra, Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in india, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 15, Issue 4, 2021, 102146, ISSN 1871-4021, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>
111. Mrityika, S.; Summeet, L.; Tatyrao, P.L.; Ragini, P.; Santosh, G.H. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J.Ophthalmol.* 2021, 69, 244–252