



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE PACIENTES COINFECTADO
COVID-19 Y CANDIDEMIA HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DURANTE EL PERIODO
DE MARZO 2020 A OCTUBRE 2020”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DR. EDUARDO VÁZQUEZ ALCOCER

TUTOR Y ASESOR:

DR. EDUARDO BECERRIL VARGAS



Ciudad de México, Diciembre del 2020



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.

**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

NEUMOLOGÍA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

**DR. EDUARDO BECERRIL
VARGAS**

ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA

JEFE DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA INER

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- A mi madre Hilda y a mi padre Eduardo; sin ellos esto no hubiera sido posible.

- Al Dr. Eduardo Becerril Vargas por su valioso apoyo y tiempo, dedicado para hacer realidad este proyecto.

¡Gracias!

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Planteamiento del problema	6
3. Justificación	6
4. Hipótesis	7
5. Objetivos	7
6. Material y métodos	7
7. Definición de variables	9
8. Implicaciones éticas	15
9. Resultados	15
10. Discusión	19
11. Conclusiones	20
12. Referencias Bibliográficas	21

INTRODUCCIÓN

Las especies de levaduras que pertenecen al género de candida, incluyendo candida albicans, candida glabrata, candida parapsilosis, candida tropicalis y candida krusei son las especies de hongos con mayor presencia en las superficies de las mucosas incluyendo las mucosas pertenecientes al sistema respiratorio, tegumentario, digestivo y urinario [2]. A pesar de ser un microorganismo comensal en el humano, las especies de Candida están equipadas con características virulentas lo cual las capacita para generar infecciones en momentos oportunistas, especialmente cuando hay alteraciones en el sistema inmunológico [2]. Las infecciones superficiales, infecciones de mucosas y las infecciones invasivas comprenden al espectro de enfermedad de la candidiasis [3-8].

La Candida es parte de los patógenos más frecuentemente aislados en las unidades de cuidados intensivos afectando a un 6% a 10% de pacientes [9]. La mortalidad estimada atribuida a la candidiasis invasiva es de un 19%-40% [10]. La mortalidad es aún mayor entre los pacientes de cuidados intensivos, con una mortalidad reportada de hasta el 70% [11]. Además de la carga económica y las 1.5 millones de muertes anuales que conlleva esta entidad [8], el panorama actual de la candidemia revela un aumento en la incidencia de Candida no albicans con resistencia intrínseca a los antifúngicos o con predisposición a adquirir resistencia antifúngica. Peor aún es la aparición de cepas multidrogo resistentes (MDR) las cuales incluyen a C. glabrata y candida auris así como un aumento en la incidencia de cepas resistentes a fluconazol como C parapsilosis y C tropicalis lo cual afecta de manera importante el efecto del tratamiento antifúngico [12].

La pandemia de COVID-19 ha generado un aproximado de 1.400.000 muertes en todo el mundo [18]. Una proporción nada despreciable de pacientes con COVID-19 desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) con requerimiento de estancia en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica lo cual predispone a estos pacientes a infecciones nosocomiales debido a infecciones bacterianas y fúngicas [19, 20].

El entendimiento de la carga de pacientes con COVID-19 con infecciones secundarias y sus agentes etiológicos es de suma importancia para el manejo óptimo de estos pacientes. Este conocimiento ayuda a definir los esquemas de tratamiento empírico con la esperanza de mejorar el desenlace de los pacientes.

A pesar del creciente reconocimiento de Aspergillus fumigatus como una causa importante de infección fúngica en pacientes con COVID-19, la incidencia de candidiasis no ha sido evaluado en el contexto específico de la COVID-19 [19]. El uso de antibióticos, corticoesteroides y catéteres venosos centrales aunado al daño ejercido por el SARS-CoV-2 en los pacientes con SIRA puede

generar un ambiente propicio para que las especies de *Candida* puedan invadir órganos internos [20].

FISIOPATOLOGÍA GENERAL DEL SARS-COV-2

De manera similar a otros coronavirus, la fisiopatología del SARS-CoV-2 involucra la invasión de las células epiteliales y neumocitos tipo II a través de la unión de la proteína en espiga del SARS al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 [28]. Durante el curso de esta interacción hospedero – virus la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) fija el dominio S1/S2 de la proteína viral en espiga [29] y promueve la internalización del virus hacia las células blanco. La enzima convertidora de angiotensina 2 es necesaria para conferir protección contra el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda [30] y la manipulación viral del receptor de esta enzima se considera un mecanismo crucial en el desarrollo de daño pulmonar grave en pacientes con COVID-19.

La variabilidad que existe entre los diferentes grados de gravedad en la COVID-19 se debe también, en parte, a la existencia de variaciones genéticas que afectan a la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 lo cual explica en parte la susceptibilidad a padecer SIRA y tener un peor pronóstico [30]. Además de las implicaciones de la ECA2 en la patogenia de la COVID-19, estudios recientes sugieren que la alteración del sistema renina-angiotensina y/o del sistema quinina-callicreína pudiera contribuir al desarrollo del fenotipo inflamatorio observado en pacientes graves con COVID-19 [32-33].

La infección por SARS-CoV-2 genera una respuesta inmunológica que dispara una cascada inflamatoria como resultado de la actividad de las células del sistema inmune innato. A pesar de la rápida investigación en la patogenia de la COVID-19 los mecanismos de respuesta inmunológica apenas se están entendido, o cual limita actualmente el rol que juegan las diferentes vías inmunológicas en el desarrollo de la candidiasis invasiva asociada a COVID-19. Las células importantes para la defensa en contra de *Candida* como los neutrófilos y los monocitos/macrófagos no se afectan en el la infección por SARS-CoV-2 lo cual sugiere que no son responsables de la Candidiasis asociada a COVID-19. Incluso, los análisis celulares de lavados bronquioloalveolares de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 demostraron un aumento en el número total de macrófagos [34]. De igual modo, se observó un aumento en el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con formas graves de COVID-19 y esto estaba generalmente asociado a un mal pronóstico [35]. Mientras que el número creciente de células activadas contribuyen al daño tisular y a la gravedad de la enfermedad, este perfil celular no pareciera ser un factor de riesgo para candidiasis invasiva. Una excepción a lo anteriormente mencionado es la expresión del antígeno humano leucocitario DR en la membrana de los monocitos circulantes debido a que la expresión de este antígeno es considerada un marcador de parálisis inmunológica, sin embargo, su papel en la susceptibilidad a candidiasis invasiva es poco claro [36]. El defecto inmunológico más claro en

pacientes con COVID-19 es la linfopenia que, de acuerdo a la experiencia en pacientes con VIH, no está asociado a un aumento en la susceptibilidad a padecer infecciones por candida.

Integrando la información, estos hallazgos aportan el concepto acerca de que los factores de riesgo clásicos para candidiasis invasiva y no una disfunción inmunológica específica, son los principales promotores de susceptibilidad a padecer candidiasis invasiva asociada a COVID-19.

Epidemiología de la Candidiasis asociada a COVID-19, factores clínicos y microbiológicos

Un estudio de España reportó una incidencia de 0.7% (7/989) de infecciones fúngicas que complicaron el curso de pacientes hospitalizados con COVID-19: cuatro de estos casos fueron ocasionados por mohos y tres por *Candida* [37]. De manera similar, un estudio en el Reino Unido reportó una prevalencia similar de mohos invasivos y de aspergilosis pulmonar invasiva (12.6 vs 14.1%) en pacientes con COVID-19 y SIRA [23]. En un estudio de Grecia se reportó que dos pacientes con COVID-19 que estuvieron en UCI desarrollaron infecciones de torrente sanguíneo debido a *Saccharomyces cerevisiae* pocos días después de recibir un suplemento a base de probióticos que contenían levaduras [21].

Un estudio reciente de Italia también reportó tres casos de candidemia en pacientes COVID-19 críticamente enfermos posterior al tratamiento con Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de interleucina-6 [26]. La colocación de catéter venoso central (32/43; 74.5%), el uso de antibióticos (26/43; 60.5%) y el uso de esteroides (13/43; 13.2%) fueron los factores de riesgo más importantes. En general, la tasa de mortalidad de pacientes con infecciones por *Candida* fue de 46% (20/43), lo cual varió dependiendo de la especie aislada y el tratamiento antifúngico utilizado para tratar la infección invasiva. Al momento de estudiar la mortalidad de acuerdo a la especie de *Candida* aislada la tasa de mortalidad fue más alta en pacientes infectados con *C. glabrata* (2/2; 100%), *C. auris* (6/10; 60%) y *C. albicans* (8/19; 42%), mientras que aquellos en quienes se aisló *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y otras especies de *Candida* todos sobrevivieron [42, 43]. Es importante mencionar que dichos hallazgos podrían estar influenciados por el número bajo de pacientes por lo que la información debe ser tomada con cautela.

De acuerdo a estudios recientes que describen la infección de levaduras invasivas en pacientes críticamente enfermos con COVID-19; se observó que *C. albicans* (19/43; 44.1%) fue la levadura más prevalente seguida de *C. auris* (10/43; 23.2%); *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y *S. cerevisiae* (2/43; 4.6% cada una); y *C. krusei* y *Rhodotorula* spp. (1/43; 2.3% cada uno). Es importante mencionar que no se reportó la especie de dos aislamientos de levaduras obtenidos de cateter y de una sonda endopleural y dos pacientes tuvieron infecciones mixtas por levaduras ocasionadas por *C. albicans* + *C. parapsilosis* y *C. albicans* + *C. tropicalis*. Es importante notar que,

C. auris fue la especie de candida más prevalente en este estudio de la india mientras que C. albicans fue el más prevalente en otros estudios. Cuando se realizó el test de susceptibilidad a antifúngicos los patrones de resistencia variaron dependiendo de las especies. En primera instancia, la resistencia al fluconazol y otros azoles así como la presencia de multidrogo resistencia se observó en el 100%, 30% y 40% de los aislamientos de C Auris respectivamente y solo uno de los aislamientos de C glabrata fue resistente a equinocandinas. Las infecciones invasivas persistentes de levaduras se han observado durante el curso del tratamiento antifúngico [25,27]. Más aún, el 67% de los pacientes que murieron de una infección invasiva por levaduras debido a C auris mostró candidemia persistente, a pesar de ser tratado con macafungina [27]. Es por eso que, estos datos demuestran la urgencia de llevar a cabo estudios bien elaborados respecto a la carga real de candidiasis invasiva en pacientes COVID-19 con SIRA.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de candidiasis asociada a COVID-19 pueden ser divididos en dos grupos. El primer grupo incluye factores de riesgo comunes en pacientes de UCI para presentar candidiasis invasiva. Estos incluyen diabetes mellitus, falla renal con requerimiento de terapia de reemplazo renal, cirugía abdominal, catéteres de tres lúmenes, nutrición parenteral, uso de múltiples antibióticos, estancia en cuidados intensivos mayor a 7 días e infecciones abdominales previas [10,47,48]. El uso de catéteres ha estado históricamente relacionado como una puerta de entrada para la adquisición de infecciones nosocomiales por candida [49]. A diferencia de las especies de candida adquiridas de manera endógena como C. glabrata, que requiere exposición previa a fármacos antifúngicos para adquirir droga resistencia, C. auris y C. parapsilosis pueden permanecer en el entorno hospitalario, dispositivos y manos del personal de salud y posteriormente ocasionar infecciones droga resistentes en pacientes vírgenes a tratamiento [15-17, 50-53]. Es importante mencionar que algunos estudios han encontrado una fuerte asociación entre el uso de antibióticos y la presencia de candidemia por especies de candida que presentan resistencia intrínseca al fluconazol [54,55] Más aún, el desarrollo de candidiasis invasiva está precedida de colonización por candida en piel y membranas mucosas. La colonización de la vía aérea se observó en 20% de los pacientes después de 48 horas de estar bajo ventilación mecánica invasiva y , a mayor tiempo de ventilación, mayor el índice de colonización [3]. Hasta el 94% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 reciben terapia con antibióticos [57-59] lo cual aumenta la tasa de colonización por candida. Los pacientes con sepsis o choque séptico, condiciones comunmente observadas en casos graves de COVID-19 desarrollan aumento en la permeabilidad gastrointestinal lo cual facilita la translocación bacteriana del tracto gastrointestinal hacia la circulación sistémica [39, 60-62].

El segundo grupo de factores de riesgo son aquellos factores más específicamente asociados a COVID-19. Primero, los pacientes con falla respiratoria grave asociada a COVID-19 pueden llegar a

requerir oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) [63]. Además del ECMO los corticoesteroides han sido utilizados cada vez con mayor frecuencia en pacientes con COVID-19 [19]. Los corticoesteroides tienen importantes efectos inmunosupresores en los neutrófilos, monocitos y macrófagos y predisponen a padecer candidiasis invasiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La actual pandemia mundial de COVID-19 ha predisuesto a un número relativamente alto de pacientes al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA). Los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 tienen niveles más altos de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, necrosis tumoral alfa) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10), menos CD₄ interferón-gamma expresión, y menos CD₄ y CD₈ células. Esta grave situación clínica aumenta el riesgo de infecciones fúngicas graves, como aspergilosis pulmonar invasiva, candidiasis invasiva o neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Sin embargo, pocos estudios han investigado las coinfecciones por hongos en esta población, por lo que es fundamental el desarrollo de perfiles clínicos de pacientes con COVID-19 e infecciones fúngicas invasivas, ya que el rendimiento de las herramientas diagnósticas para las infecciones fúngicas es variable y la obtención de resultados demora tiempo. Situaciones que retrasan el inicio oportuno de tratamiento antifúngicos lo cual incrementa la mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

Desde el inicio de la pandemia causada por SARS CoV-2 se ha reconocido el riesgo de superinfección en los pacientes con COVID-19 grave y SIRA. Sin embargo, en la actualidad son pocos los estudios que hayan investigado las co-infecciones fúngicas. Si bien se cuentan en la actualidad con múltiples herramientas para el diagnóstico de estas co-infecciones, la emisión de resultados demora tiempo, situación que retrasa el inicio oportuno de fármacos anti-infecciosos, por lo que la generación de evidencia científica es fundamental para tener un mayor conocimiento del comportamiento clínico y factores de riesgo que permitan el inicio oportuno tratamiento antifúngicos y disminuir la mortalidad en pacientes con coinfecciones fúngicas invasivas

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las candidemias se presentarán en pacientes con una infección son SARS-CoV-2 que presenten los factores de riesgo ya conocidos para el desarrollo de una infección fúngica invasiva por *Candida*?

HIPÓTESIS

Los pacientes con SARS-CoV-2 que desarrollaron una candidemia tendrán una alta proporción de factores de riesgo previamente descritos para el desarrollo de una infección fúngica invasiva por *Candida*.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 en quienes se diagnosticó candidiasis invasiva durante el periodo de marzo 2020 a octubre 2020

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características por laboratorio de los pacientes con candidiasis invasiva
- Describir las características demográficas, así como antecedentes personales de pacientes con candidiasis invasiva
- Conocer la asociación entre el uso de antibióticos de amplio espectro y presencia de candidiasis invasiva
- Describir la temporalidad del diagnóstico de candidiasis invasiva respecto al ingreso hospitalario
- Conocer la mortalidad de pacientes con COVID-19 y candidiasis invasiva

MATERIALES Y MÉTODOS

A) Lugar del estudio

Laboratorio de Microbiología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en colaboración con el Departamento de Evaluación de Vacunas del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP)

B) Tipo de estudio

Retrospectivo, descriptivo.

C) Descripción de la población del estudio

Se incluyeron pacientes hospitalizados en el INER, en los cuales se confirmó por PCR una infección por SARS-CoV-2 y una infección por *Candida* por hemocultivos.

D) Procedimientos del estudio:

Etapa 0: Se realizó una búsqueda retrospectiva en los archivos de resultados del servicio de microbiología clínica. Con la información obtenida de pacientes con un PCR positivo para SARS-CoV-2 y con un hemocultivo, central y/o periférico, con *Candida* spp, se realizó una base de datos con los nombres y número de expedientes

Etapa 1: Se realizó, con los datos obtenidos en el servicio de microbiología clínica, una revisión de los expedientes clínicos, para la obtención de las variables clínicas y características demográficas de los pacientes.

Etapa 3: La base de datos, con las variables clínicas, microbiológicas y demográficas fue analizada con el paquete estadístico, SPSS 2.1

Etapa 5: Actualmente nos encontramos redactando el artículo para su futura publicación.

E) Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

Pacientes con COVID 19 confirmado por PCR y que tengan una enfermedad fúngica invasiva por *Candida* confirmada por un hemocultivo.

Exclusión:

Pacientes sin información clínica completa.

F) Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

La información se obtuvo de los expedientes clínicos, bitácoras del laboratorio de microbiología clínica del INER, la información se recolectó en un formato de recolección de datos. Se realizó una base de datos con la información recabada.

Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS 21.

Se realizó un análisis descriptivo sobre variables clínicas, epidemiológicas, los resultados se expresaron en medias, medianas y porcentajes.

G) Definición de variables

Variables Independientes. Variables demográficas				
Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operativo	Tipo de Variable	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa Discreta	1-99
Sexo	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen las diferencias entre el hombre y la mujer	NA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: mujer 2: hombre

Variables de laboratorio				
Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operativo	Tipo de Variable	Indicador

Procalcitonina	Péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-situado en el cromosoma 11. Es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en las células neuroendócrinas del pulmón. En sepsis se sintetiza en bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro.	Ng/mL	Cuantitativa discreta	<p><0.5 ng/ml normal</p> <p>>0.5 ng/mL positivo</p> <p>>10 ng/mL sepsis grave, shock séptico y falla multiorgánica</p>
Creatinina	Compuesto orgánica generado a partir de la degradación de la creatina, producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante y utilizado como biomarcador de falla renal	Mg/dl	Cuantitativa discreta	<p><1.3 mg/dl</p> <p>>1.3 mg/dl</p>

Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación del PH de la sangre	g/dL	Cuantitativa Discreta	Hombre: 13.8 a 16 g/dL Mujeres: 12.1 a 15.1 g/dL
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo de 2-	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	150 – 450 $10^3/\text{mm}^3$

Linfocitos	Cada célula linfática, fabricada por células linfoides presentes en la médula ósea y que posteriormente migran a órganos linfoides como el timo, ganglios linfáticos y bazo, constituyen el 99% de las células linfáticas. Leucocito comprendido dentro de los agranulocitos. Son los leucocitos de menor tamaño (entre 7 y 15 nm), y representan aproximadamente el 30% del total en la sangre periférica.			
------------	---	--	--	--

Variables comorbilidades				
Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operativo	Tipo Variable	de Indicador

Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce	Diagnóstico previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de la ADA	Cuantitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Hipertensión arterial sistémica	Tensión arterial elevada >140/90 mmHg	----	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Ventilación mecánica invasiva	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida		Cualitativa nominal o dicotómica	1: sí 2: no
Días de ventilación mecánica	Tiempo en días requiriendo asistencia ventilatoria mecánica		Cuantitativa discreta	1-x

SIRA	Síndrome respiratorio agudo caracterizado por aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, daño alveolar difuso y edema proteináceo pulmonar determinando su gravedad según el índice PaO2/FiO2		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Días de estancia hospitalaria totales	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción	Cuantitativa Discreta	1 – 200 días

Variables de identificación del coronavirus				
Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operativo	Tipo de Variable	Indicador
PCR para coronavirus	Método de identificación molecular que amplifica un segmento de ADN del coronavirus	Diagnóstico final de acuerdo a los signos, síntomas y hallazgos de laboratorio	Cualitativa nominal	Positivo Negativo

H) Consideraciones éticas

De acuerdo con lo establecido en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se considera una investigación sin riesgo.

No se realizará ninguna intervención a los pacientes. Los datos personales de los pacientes se anonimizarán de tal manera que únicamente se manejarán números de cepas e información personal codificada.

RESULTADOS

Datos sociodemográficos

Se encontraron un total de 21 pacientes con una infección por SARS-CoV-2 co-infectados por candida en sangre. La edad promedio fue de 58.19 años \pm 12.02 (tabla 1). La distribución por edad se muestra en la figura 1. Se observó un mayor número de casos en hombres, la relación hombre/mujer fue de 2.5 :1. (Tabla 1)

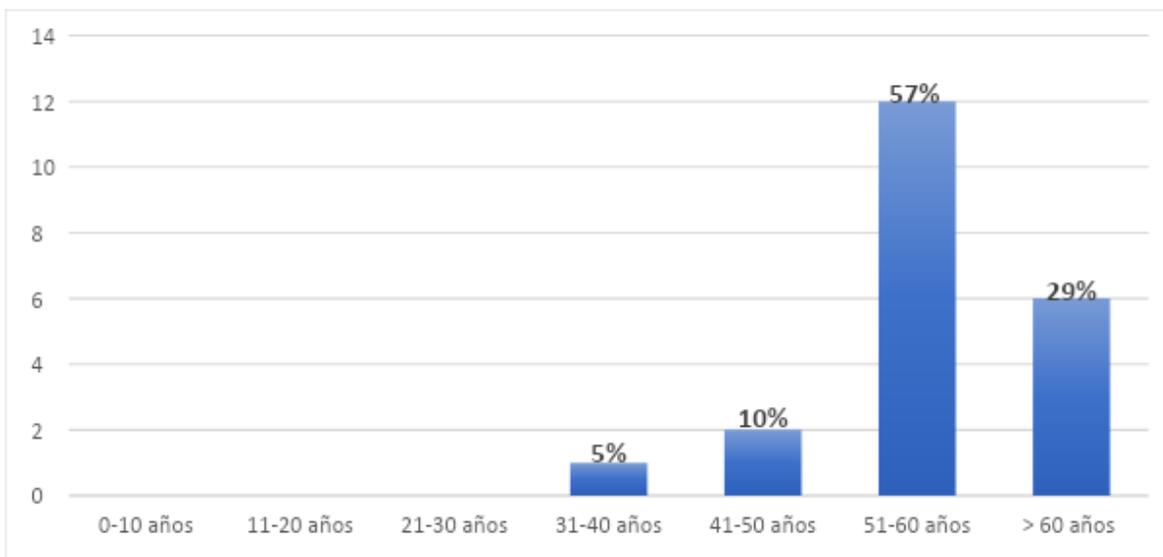


Figura 1. Distribución por rangos de edad de pacientes SARS-CoV2 y candidemia

De los 21 casos, el 67% (14) tenían comorbilidades, DM2 fue la más común, 64% (9/14) de los pacientes con SARS-CoV-2 y que tuvieron una candidemia probada tenía DM2, seguido de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) (tabla 1)

Se observó un alto porcentaje de factores de riesgo comunes que predisponen a los pacientes críticamente enfermos a la candidiasis invasiva. El 100% de los pacientes tuvieron un catéter venoso central, en todos los pacientes incluidos en el análisis se habían prescrito antibióticos para el manejo de otras infecciones nosocomiales y el 76% (16/21) se prescribieron esteroides (tabla 1).

CARACTERÍSTICA	n= 21
Edad promedio (años ± DE)	58.19 años ± 12.02
Sexo	
Femenino (n,%)	12 (38)
Masculino (n,%)	20 (62)
Comorbilidades	n 14
DM2 (n,%)	64% (9/14)
HAS (n,%)	21% (3/14)
Obesidad (n,%)	2% (2/14)
Factores de riesgo	
Catéter Central (n,%)	100% (21)
Uso de antibióticos	100% (21)
Uso de esteroides	76% (16)
Tiempos de uso	2,60 días ± 1.68
Ventilación mecánica invasiva	100% (21)
Días de estancia hospitalaria	30,54 días ± 22.83
Estancia en UCI	24% (5)

Tabla 1. Datos demográficos, comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con SARS-CoV-2 y candidemia invasiva

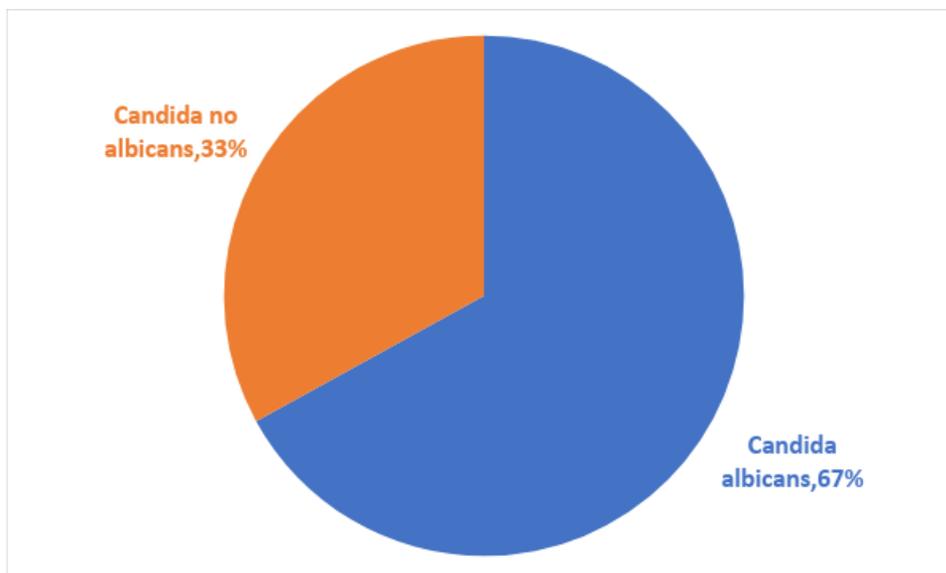


Figura 2. Distribución de especies de cándidas causantes de candidosis invasiva en pacientes con infección por SARS-CoV2.

La especie de cándida más frecuentemente reportada fue *albicans* se asilo en el 67% (14/21) de los pacientes incluidos en el análisis (figura 2). El 33% de los pacientes tuvieron una infección por diferentes especies de *cándidas no albicans*. La *Candida lipolytica* y *tropicalis*, fueron las especies de cándida no albicans más frecuentemente identificadas como causantes de una infección invasiva.

Datos clínicos, de laboratorio y desenlaces

La fiebre fue el signo clínico por el cual se tomó la muestra de hemocultivo, 20 pacientes tuvieron fiebre al momento de la toma de los cultivos de sangre periférica y central. La mediana de días de estancia hasta el desarrollo de la candidemia, fue de 21.32 días \pm 14.51. (tabla 2)

48% (10/21) de las levaduras fueron identificadas mediante un PCR múltiplex (Panel de Sepsis (BCID) FilmArray®), el reporte fue emitido el mismo día de la detección de la levadura en los hemocultivos. La median en días entre la identificación de la levadura por medio de la tinción de gram y la obtención de un resultado mediante el método tradicional, cultivo e identificación por el sistema VITEK® 2, fue de 2.9 días \pm 2.4 (Tabla 2)

La mediana de leucocitos fue de $18,200 \text{ cel/mm}^3 \pm 14.51$. La mediana de procalcitonina en los pacientes con una infección invasiva por *Candida* fue de 0.26 ± 0.76 (Tabla 2)

67 % de los pacientes con una enfermedad invasiva por *Candida* recibieron tratamiento. 13 fueron tratados con caspofungina, la mediana de días de tratamiento fue de $9,49 \pm 7.09$. 5 pacientes que no recibieron tratamiento, murieron antes de la identificación de la levadura en los medios de cultivo.

La mortalidad fue del 66% (14/21), se observó una mayor proporción de muertes en personas con una candidemia causada por especies no *albicans*, 71% de las personas con una infección por *Candida* spp murieron comparado con un 64% de pacientes en los cuales se identificó una *Candida albicans* como causante de la infección, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.57$)

Datos clínicos y del laboratorio	n= 21
Fiebre	96% (20/21)
Choque séptico	
Parámetros de laboratorio	
Hb (mg/dL)	
Leucocitos (mm^3)	18.20 ± 14.51
Plaquetas(mm^3)	206000 ± 142000
Linfocitos (mm^3)	$0,90 \pm 1.33$
Creatinina (mg/dL)	0.66 ± 1.09
Procalcitonina	0.26 ± 0.76
Días hasta la positividad de la candidemia	$21.32 \text{ días} \pm 14.51$
Tiempo de resultado	
Cultivo	$2.9 \text{ días} \pm 2.4$
Tratamiento	
Equinocandinas	62% (13/21)
Fluconazol	5% (1/21)
Sin tratamiento	33% (7/21)
Mortalidad	
<i>Candida albicans</i>	64% (9/14)
<i>Candida</i> no <i>albicans</i>	71% (5/7)

Tabla 1. Datos demográficos, comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con SARS-CoV-2 y *Candida* invasiva

DISCUSIÓN

En el INER, han sido hospitalizados 1656 pacientes con COVID-19, se han documentados 52 aislamientos de *Candida* asociados a enfermedad invasiva. La tasa de co-infecciones por *Candida* en el INER documentada hasta el momento es de 3.01%, similar a lo que se ha reportado por en otras cohortes como en estudios de España, India, Irán, Italia, Reino Unido y China han informado tasas del 0,7% (7/989), 2,5% (15 / 596), 5% (53/1059), 8% (3/43), 12,6% (17/135) y 23,5% (4/17), respectivamente. Sin embargo un estudio anterior de Irán indicó un nivel relativamente bajo de candidiasis oral (OC) entre los pacientes con COVID-19 (53/1059). Consideramos que hay una subestimación debido a que no hemos considerado pacientes con infecciones cutáneas ni en cavidad oral por este hongo oportunista.

Las *Candida albicans* son los responsables hasta del 85% de todas las infecciones reportadas, es decir, es la especie de *Candida* que causa el mayor número de infecciones en todo el mundo. En nuestro estudio la proporción de infecciones por *Candida albicans* se encontró en menor proporción, sin embargo, estudios en otros países han reportado tasas más altas de coinfecciones por *Candida* no *albicans*. Según estudios recientes que detallan las infecciones invasivas por levaduras entre los pacientes con COVID-19 en estado crítico, se demostró que *C. albicans* (19/43; 44,1%) es la especie de levadura más prevalente, seguida de *C. auris* (10/43; 23,2%); *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *S. cerevisiae* (2/43; 4,6% cada uno); y *C. krusei* y *Rhodotorula* spp. (1/43; 2,3%).

En general, la tasa de mortalidad de las infecciones invasivas por *Candida* fue aproximadamente del 46% (20/43), que varió según la especie y el antimicótico utilizado para tratar las infecciones invasivas por levaduras. De hecho, esta tasa de mortalidad es presumiblemente más alta que la de los pacientes gravemente enfermos con COVID-19, oscilando entre el 25,8% y el 30,9%. Por especie, la tasa de mortalidad fue la más alta para los pacientes infectados con *C. glabrata* (2/2; 100%), *C. auris* (6/10; 60%) y *C. albicans* (8/19; 42%). mientras que los tratados con *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y múltiples especies de *Candida* sobrevivieron (dos pacientes infectados con *C. krusei* y *Rhodotorula* spp. y dos con especies desconocidas también murieron). Cabe señalar que esos resultados pueden ser engañosos debido a los números limitados, ya que antes se ha demostrado que *C. tropicalis* está asociada con el pronóstico más pobre y también conlleva una alta tasa de mortalidad en comparación con otras especies que no *Candida albicans*. Nosotros encontramos datos similares, una mortalidad del 66% con una mortalidad mayor en pacientes que tuvieron una infecciones por especies no *albicans* de *Candida*.

El diagnóstico de candidemia y otras formas de candidiasis invasiva sigue siendo un desafío, que se debe principalmente al bajo número de células de levadura en circulación o tejido infectado, un requisito de un procedimiento invasivo para diagnosticar la candidiasis profunda y el uso de medios

no específicos de hongos para cultivar muestras clínicas. Si bien el cultivo sigue siendo el estándar de oro, aproximadamente el 50% de las candidiasis invasivas no se identifican mediante hemocultivo y la aplicación de diagnósticos sin cultivo, es decir, prueba de antígeno de β -D-glucano (BDG) y manano, y plataformas moleculares como Panel de PCR y T2 Candida: se recomiendan para mejorar el diagnóstico. BDG es un marcador panfúngico y, por lo tanto, un resultado positivo no es específico para la candidiasis invasiva. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de candidiasis invasiva son de alrededor del 80%, y pueden aumentar aún más cuando se combina con procalcitonina, que puede ayudar a diferenciar las infecciones fúngicas de las bacterianas, pero se han descrito resultados falsos positivos en particular en condiciones asociadas con la translocación de hongos en el intestino, como la sepsis o la cirrosis hepática avanzada. Sin embargo, no contamos con BDG en México, por lo que será importante, estar atentos en pacientes críticamente enfermos, con estancias hospitalarias prolongadas, los cuales presentan fiebre, incremento en los leucocitos y con los factores de riesgo comunes que predisponen a los pacientes de la UCI a la candidiasis invasiva. Estos incluyen diabetes mellitus, insuficiencia renal que requiere hemodiálisis, cirugía abdominal, catéteres de triple luz, nutrición parenteral, administración de múltiples antibióticos, duración de la estancia en la UCI > 7 días. Entre los pacientes con shock séptico atribuido a candidiasis invasiva, la administración oportuna de terapia antifúngica es fundamental para un resultado favorable.

CONCLUSIONES

Se observa una alta mortalidad en pacientes con candidemia por un retraso en la sospecha clínica y retraso en el inicio de tratamiento en pacientes con factores de riesgos (SIRA, CVC, uso de antibióticos y esteroides), estancia prolongada y procalcitonina negativa. De acuerdo con los datos descritos en esta descripción general, debemos aumentar nuestros esfuerzos para comprender el alcance total de esta complicación fúngica invasiva en COVID-19 y diseñar el mejor diagnóstico y tratamiento. Dado que el hemocultivo tiene una sensibilidad deficiente y un tiempo de respuesta retrasado, se necesita urgentemente el desarrollo de puntuaciones predictivas o pruebas de diagnóstico que arrojen valores predictivos positivos y / o negativos elevados

BIBLIOGRAFÍA

1. Rolling, T.; Hohl, T.M.; Zhai, B. Minority report: The intestinal mycobiota in systemic infections. *Curr. Opin. Microbiol.* 2020, 56, 1–6
2. Rolling, T.; Hohl, T.M.; Zhai, B. Minority report: The intestinal mycobiota in systemic infections. *Curr. Opin. Microbiol.* 2020, 56, 1–6
3. Azoulay, E.; Timsit, J.-F.; Ta et, M.; De Lassence, A.; Darmon, M.; Zahar, J.-R.; Adrie, C.; Garrouste-Orgeas, M.; Cohen, Y.; Mourvillier, B.; et al. Candida Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2006, 129, 110–117
4. Haron, E.; Vartivarian, S.; Anaissie, E.; Dekmezian, R.; Bodey, G.P. Primary Candida pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltim.)* 1993, 72, 137–142.
5. El-Ebiary, M.; Torres, A.; Fàbregas, N.; de la Bellacasa, J.P.; González, J.; Ramirez, J.; del Baño, D.; Hernández, C.; de Anta, M.T.J. Significance of the isolation of Candida species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 156, 583–590.
6. Meersseman, W.; Lagrou, K.; Spriet, I.; Maertens, J.; Verbeken, E.; Peetermans, W.E.; Van Wijngaerden, E. Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: A prospective, autopsy study. *Intensive Care Med.* 2009, 35, 1526–1531.
7. Schnabel, R.M.; Linszen, C.F.; Guion, N.; Van Mook, W.N.; Bergmans, D.C. Candida Pneumonia in Intensive Care Unit? *Open Forum Infect. Dis.* 2014, 1, ofu026.
8. Brown, G.D.; Denning, D.W.; Gow, N.A.R.; Levitz, S.M.; Netea, M.G.; White, T.C. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Sci. Transl. Med.* 2012, 4, 165rv13.
9. Lortholary, O.; The French Mycosis Study Group; Renaudat, C.; Sitbon, K.; Madec, Y.; Denoeud-Ndam, L.; Wol, M.; Fontanet, A.; Bretagne, S.; Dromer, F. Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensiv. Care Med.* 2014, 40, 1303–1312.
10. Kullberg, B.J.; Arendrup, M.C. Invasive Candidiasis. *New Engl. J. Med.* 2015, 373, 1445–1456.

11. Marra, A.R.; Camargo, L.F.A.; Pignatari, A.C.C.; Sukiennik, T.; Behar, P.R.P.; Medeiros, E.A.S.; Ribeiro, J.; Girão, E.; Correa, L.; Guerra, C.; et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *J. Clin. Microbiol.* 2011, 49, 1866–1871.
12. Lamothe, F.; Lockhart, S.R.; Berkow, E.L.; Calandra, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, i4–i13.
13. A Pfaller, M.; Diekema, D.J.; Turnidge, J.D.; Castanheira, M.; Jones, R.N. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species from 1997–2016. *Open Forum Infect. Dis.* 2019, 6, S79–S94.
14. Kelley, R.; Healey, D.S.P. Fungal Resistance to Echinocandins and the MDR Phenomenon in *Candida glabrata*. *J. Fungi* 2018, 4, 105.
15. A Chow, N.; Gade, L.; Tsay, S.V.; Forsberg, K.; A Greenko, J.; Southwick, K.L.; Barrett, P.M.; Kerins, J.L.; Lockhart, S.R.; Chiller, T.M.; et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: A molecular epidemiological survey. *Lancet Infect. Dis.* 2018, 18, 1377–1384.
16. Eyre, D.W.; Sheppard, A.E.; Madder, H.; Moir, I.; Moroney, R.; Quan, T.P.; Griths, D.; George, S.; Butcher, L.; Morgan, M.; et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *New Engl. J. Med.* 2018, 379, 1322–1331
17. Arastehfar, A.; Daneshnia, F.; Hilmioğlu-Polat, S.; Fang, W.; Yaşar, M.; Polat, F.; Metin, D.Y.; Rigole, P.; Coenye, T.; Ilkit, M.; et al. First report of candidemia clonal outbreak caused by emerging fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates harboring Y132F and/or Y132F+K143R in Turkey. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020
18. Available online: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200718-covid-19-sitrep-180.pdf?sfvrsn=39b31718_2 (accessed on 18 July 2020).
19. Arastehfar, A.; Carvalho, A.; Van De Veerdonk, F.L.; Jenks, J.D.; Köhler, P.; Krause, R.; Cornely, O.A.; Perlin, D.S.; Lass-Flörl, C.; Hoenigl, M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi* 2020, 6, 91.
20. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020, 395, 507–513.

21. Ventoulis, I.; Sarmourli, T.; Amoiridou, P.; Mantzana, P.; Exindari, M.; Gioula, G.; Vyzantiadis, T.-A. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J. Fungi* 2020, 6, 98.
22. Salehi, M.; Ahmadikia, K.; Mahmoudi, S.; Kalantari, S.; Siahkali, S.J.; Izadi, A.; Kord, M.; Manshadi, S.A.D.; Seifi, A.; Ghiasvand, F.; et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 Patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses* 2020.
23. White, P.L.; Dhillon, R.; Cordey, A.; Hughes, H.; Faggian, F.; Soni, S.; Pandey, M.; Whitaker, H.; May, A.; Morgan, M.; et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin. Infect. Dis.* 2020
24. Posteraro, B.; Torelli, R.; Vella, A.; Leone, P.M.; De Angelis, G.; De Carolis, E.; Ventura, G.; Sanguinetti, M.; Fantoni, M. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J. Fungi* 2020, 6, 163.
25. Al-Hatmi, A.M.; Mohsin, J.; Al-Huraizi, A.; Khamis, F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J. Infect.* 2020.
26. Antinori, S.; Bonazzetti, C.; Gubertini, G.; Capetti, A.; Pagani, C.; Morena, V.; Rimoldi, S.; Galimberti, L.; Sarzi-Puttini, P.; Ridolfo, A.L. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: An increased risk for candidemia? *Autoimmun. Rev.* 2020, 19, 102564
27. Chowdhary, A.; Tarai, B.; Singh, A.; Sharma, A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020, 26.
28. Kuba, K.; Imai, Y.; Rao, S.; Gao, H.; Guo, F.; Guan, B.; Huan, Y.; Yang, P.; Zhang, Y.; Deng, W.; et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2020, 11, 875–879.
29. Glowacka, I.; Bertram, S.; Müller, M.A.; Allen, P.; Soilleux, E.; Pfele, S.; Ste en, I.; Tsegaye, T.S.; He, Y.; Gnirss, K.; et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J. Virol.* 2011, 85, 4122–4134.

30. Imai, Y.; Kuba, K.; Rao, S.; Huan, Y.; Guo, F.; Guan, B.; Yang, P.; Sarao, R.; Wada, T.; Leong-Poi, H.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nat. Cell Biol.* 2005, 436, 112–116.
31. Marshall, R.P.; Webb, S.; Bellingan, G.J.; Montgomery, H.; Chaudhari, B.; McNulty, R.J.; Humphries, S.E.; Hill, M.R.; Laurent, G.J. Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 646–650.
32. Mancia, G.; Rea, F.; Ludergnani, M.; Apolone, G.; Corrao, G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2431–2440.
33. Van De Veerdonk, F.L.; Netea, M.G.; Van Deuren, M.; Van Der Meer, J.W.; De Mast, Q.; Brüggemann, R.J.; Van Der Hoeven, H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife* 2020, 9.
34. Liao, M.; Liu, Y.; Yuan, J.; Wen, Y.; Xu, G.; Zhao, J.; Cheng, L.; Li, J.; Wang, X.; Wang, F.; et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 842–844.
35. Zheng, M.; Gao, Y.; Wang, G.; Song, G.; Liu, S.; Sun, D.; Xu, Y.; Tian, Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020, 17, 533–535.
36. Giamarellos-Bourboulis, E.J.; Netea, M.G.; Rovina, N.; Akinosoglou, K.; Antoniadou, A.; Antonakos, N.; Damoraki, G.; Gkavogianni, T.; Adami, M.-E.; Katsaounou, P.; et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 2020, 27, 992–1000
37. Garcia-Vidal, C.; Sanjuan, G.; Moreno-García, E.; Puerta-Alcalde, P.; Garcia-Pouton, N.; Chumbita, M.; Fernandez-Pittol, M.; Pitart, C.; Inciarte, A.; Bodro, M.; et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020.
38. Hoenigl, M.; Lin, J.; Finkelman, M.; Zhang, Y.; Karris, M.Y.; Letendre, S.; Ellis, R.J.; Burke, L.; Richard, B.; Gaufin, T.; et al. Glucan rich nutrition does not increase gut translocation of Beta glucan. *Mycoses* 2020.

39. Leelahavanichkul, A.; Worasilchai, N.; Wannalerdsakun, S.; Jutivorakool, K.; Somparn, P.; Issara-Amphorn, J.; Tachaboon, S.; Srisawat, N.; Finkelman, M.; Chindamporn, A. Gastrointestinal Leakage Detected by Serum (1 → 3) B-D-Glucan in Mouse Models and a Pilot Study in Patients with Sepsis. *Shock* 2016, 46, 506–518.
40. Auld, S.C.; Caridi-Scheible, M.; Blum, J.M.; Robichaux, C.J.; Kraft, C.S.; Jacob, J.T.; Jabaley, C.S.; Carpenter, D.; Kaplow, R.; Hernandez, A.C.; et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19. *MedRxiv* 2020
41. Auld, S.C.; Caridi-Scheible, M.; Blum, J.M.; Robichaux, C.; Kraft, C.; Jacob, J.T.; Jabaley, C.S.; Carpenter, D.; Kaplow, R.; Hernandez-Romieu, A.C.; et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit. Care Med.* 2020, 48, e799–e804.
42. Arastehfar, A.; Daneshnia, F.; Hafez, A.; Khodavaisy, S.; Najafzadeh, M.-J.; Charsizadeh, A.; Zarrinfar, H.; Salehi, M.; Shahrabadi, Z.Z.; Sasani, E.; et al. Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of *Candida tropicalis* blood isolates. *Med. Mycol.* 2019, 58, 766–773.
43. Ko, J.-H.; Jung, D.S.; Lee, J.Y.; Kim, H.A.; Ryu, S.Y.; Jung, S.-I.; Joo, E.-J.; Cheon, S.; Kim, Y.-S.; Kim, S.-W.; et al. Poor prognosis of *Candida tropicalis* among non-*albicans* candidemia: A retrospective multicenter cohort study, Korea. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2019, 95, 195–200.
44. Arastehfar, A.; Lass-Flörl, C.; Garcia-Rubio, R.; Daneshnia, F.; Ilkit, M.; Boekhout, T.; Gabaldón, T.; Perlin, D.S. The Quiet and Underappreciated Rise of Drug-Resistant Invasive Fungal Pathogens. *J. Fungi* 2020, 6, 138.
45. Arastehfar, A.; Hilmioglu-Polat, S.; Daneshnia, F.; Hafez, A.; Salehi, M.; Polat, F.; Yaşar, M.; Arslan, N.; Hoşbul, T.; Ünal, N.; et al. Recent increase in the prevalence of fluconazole-non-susceptible *Candida tropicalis* blood isolates in Turkey: Clinical implication of azolenon-susceptible and fluconazole tolerant phenotypes and genotyping. *Front. Microbiol.* 2020, 11, 2383.
46. Berman, J.; Krysan, D.J. Drug resistance and tolerance in fungi. *Nat. Rev. Genet.* 2020, 18, 319–331.
47. Schelenz, S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 61, i31–i34.

48. Pappas, P.G.; Lionakis, M.S.; Arendrup, M.C.; Ostrosky-Zeichner, L.; Kullberg, B.J. Invasive candidiasis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018, 4, 18026.6.
49. Pittiruti, M.; Pinelli, F. Recommendations for the use of vascular access in the COVID-19 patients: An Italian perspective. *Crit. Care* 2020, 24, 1–3.
50. Chowdhary, A.; Sharma, A. The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020, 22, 175–176.
51. -D-Glucan in Mouse Models and a Pilot Study in Patients with Sepsis. *Shock* 2016, 46, 506–518.
52. Arastehfar, A.; Daneshnia, F.; Hilmioglu-Polat, S.; Ilkit, M.; Yasar, M.; Polat, F.; Metin, D.Y.; Dokumcu, Ü.Z.; Pan, W.; Hagen, F.; et al. Genetically-related micafungin-resistant *C. parapsilosis* blood isolates harboring a novel mutation R658G in hotspot1-Fks1p: A new challenge? *J. Antimicrob. Chemother.* 2020.
53. Arastehfar, A.; Daneshnia, F.; Najafzadeh, M.J.; Hagen, F.; Mahmoudi, S.; Salehi, M.; Zarrinfar, H.; Namvar, Z.; Zareshahabadi, Z.; Khodavaisy, S.; et al. Evaluation of Molecular Epidemiology, Clinical Characteristics, Antifungal Susceptibility Profiles, and Molecular Mechanisms of Antifungal Resistance of Iranian *Candida parapsilosis* Species Complex Blood Isolates. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, 206.
54. Ben-Ami, R.; Olshtain-Pops, K.; Krieger, M.; Oren, I.; Bishara, J.; Dan, M.; Wiener-Well, Y.; Weinberger, M.; Zimhony, O.; Chowers, M.; et al. Antibiotic Exposure as a Risk Factor for Fluconazole-Resistant *Candida* Bloodstream Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 2518–2523.
55. Lin, M.Y.; Carmeli, Y.; Zumsteg, J.; Flores, E.L.; Tolentino, J.; Sreeramoju, P.; Weber, S.G. Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* Fungemia: A Case-Case-Control Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 4555–4560.
56. Pittet, D.; Monod, M.; Suter, P.M.; Frenk, E.; Auckenthaler, R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.* 1994, 220, 751–758.
57. Romo, J.A.; Kumamoto, C.A. On Commensalism of *Candida*. *J. Fungi* 2020, 6, 16.

58. Bertolini, M.; Ranjan, A.; Thompson, A.; Diaz, P.I.; Sobue, T.; Maas, K.; Dongari-Bagtzoglou, A. *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathog.* 2019.
59. Mason, K.L.; Downard, J.R.E.; Mason, K.D.; Falkowski, N.R.; Eaton, K.A.; Kao, J.Y.; Young, V.B.; Hunagle, G.B. *Candida albicans* and Bacterial Microbiota Interactions in the Cecum during Recolonization following Broad-Spectrum Antibiotic Therapy. *Infect. Immun.* 2013, 80, 3371–3380.
60. Issara-Amphorn, J.; Surawut, S.; Worasilchai, N.; Thim-Uam, A.; Finkelman, M.; Chindamporn, A.; Palaga, T.; Hirankarn, N.; Pisitkun, P.; Leelahavanichkul, A. The Synergy of Endotoxin and b-D-Glucan, from Gut Translocation, Worsens Sepsis Severity in a Lupus Model of Fc Gamma Receptor IIb-Deficient Mice. *J. Innat. Immun.* 2018, 10, 189–201.
61. Hoenigl, M. Fungal Translocation: A driving force behind the Occurrence of non-AIDS Events? *Clin. Infect. Dis.* 2019, 70, 242–244.
62. Leelahavanichkul, A.; Panpetch, W.; Worasilchai, N.; Somparn, P.; Chanchaoenthana, W.; Nilgate, S.; Finkelman, M.; Chindamporn, A.; Tumwasorn, S. Evaluation of gastrointestinal leakage using serum (1→3)-beta-D-glucan in a *Clostridium difficile* murine model. *FEMS Microbiol. Lett.* 2016, 363, frw204.
63. Cavayas, Y.A.; Yusu, H.; Porter, R. Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support. *Crit. Care* 2018, 22, 98.
64. Clancy, C.J.; Nguyen, M.H. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J. Clin. Microbiol.* 2018, 56, e01909-17.
65. Arastehfar, A.; Wickes, B.L.; Ilkit, M.; Pincus, D.H.; Daneshnia, F.; Pan, W.; Fang, W.; Boekhout, T. Identification of Mycoses in Developing Countries. *J. Fungi* 2019, 5, 90.
66. Onishi, A.; Sugiyama, D.; Kogata, Y.; Saegusa, J.; Sugimoto, T.; Kawano, S.; Morinobu, A.; Nishimura, K.; Kumagai, S. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50, 7–15.
67. Karageorgopoulos, D.E.; Vouloumanou, E.K.; Ntziora, F.; Michalopoulos, A.; I Rafailidis, P.; Falagas, M. b-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2011, 52, 750–770.

68. Giacobbe, D.R.; Mikulska, M.; Tumbarello, M.; Furfaro, E.; Spadaro, M.; Losito, A.R.; Mesini, A.; De Pascale, G.; Marchese, A.; Bruzzone, M.; et al. Combined use of serum (1,3)-b-D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit. Care* 2017, 21, 176.

69. Yang, A.-M.; Inamine, T.; Hochrath, K.; Chen, P.; Wang, L.; Llorente, C.; Bluemel, S.; Hartmann, P.; Xu, J.; Koyama, Y.; et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J. Clin. Investig.* 2017, 127, 2829–2841.