



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD
XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

**“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA COINFECCIÓN
FÚNGICA DE PACIENTES CON COVID-19 DURANTE SU ESTANCIA EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO: UN ESTUDIO DE COHORTE
RETROSPECTIVO”**

M.P.S.S. EDUARDO SAUL BOJORGES AGUILAR Matrícula: 2153060034

ASESORA INTERNA

**DRA AIDA HAMDAN PARTIDA . NO. Econ. 26343, Profesor titular “C”, T C.
Universidad Autónoma Metropolitana.**

ASESORES EXTERNOS

**DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO. CP 1280381, Jefe del
departamento de Infectología, INCMNSZ**

**DRA. MA FERNANDA GONZÁLEZ LARA. CP 10378705, Jefa del departamento de
Microbiología Clínica, INCMNSZ**

FEB 2021–ENE 2022

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I INVESTIGACIÓN

INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Justificación	6
1.3 Marco teórico	7
1.4 Objetivo general	20
1.5 Objetivos específicos	20
1.6 Hipótesis	21
1.7 Metodología	21
1.7.1 Tipo de estudio.....	21
1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión	21
1.7.3 Variables.....	21
1.7.4 Definición operacional.....	22
1.7.5 Material y métodos.....	28
1.8 Resultados: cuadros y gráficas.....	30
1.9 Análisis de resultados.....	41
1.10 Conclusiones de la investigación	43

CAPÍTULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN.....

1. Datos históricos.....	45
2. Geografía local.....	45
2.1 Datos históricos	45
2.2 Geografía local	46
2.2.1 Localización.....	46
2.2.2 Orografía.....	46
2.2.3 Hidrografía	46
2.2.4 Clima	47

2.2.5 Flora	47
2.2.6 Fauna	48
2.3 Mapas	48
2.3.1 Mapa del estado	48
2.3.2 Mapa del municipio o delegación	48
2.3.3 Mapas de características geográficas	48
2.3.4 Croquis de la comunidad o zona.....	49

CAPÍTULO III DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS.....	50
3. Indicadores demográficos y estadísticas vitales.....	50
3.1 Población total	50
3.2 Población y seguridad social	50
3.3 Densidad de población	50
3.4 Población por localidad o delegación	50
3.5 Índice de envejecimiento	50
3.6 Migración	51
3.7 Tasa de natalidad	51
3.8 Tasa de fecundidad	51
4. Indicadores sociales	51
4.1 Educación	51
4.2 Grupos vulnerables	52
4.3 Vivienda	52
4.3.1 Organización familiar	52
4.3.2 Disponibilidad de agua	52
4.3.3 Eliminación de excretas	52
4.3.4 Eliminación de basura	52
4.4 Vías de Comunicación	52
4.5 Medios de Comunicación	52
4.6 Nutrición	52
4.6.1 Alimentos más frecuentes	52

4.6.2 Obtención de alimentos	52
4.7 Economía	53
4.7.1 Población económicamente activa	50
4.8 Energía Eléctrica	50
4.9 Contaminantes ambientales	50
4.10 Religión	51
4.11 Servicios para el recreo comunitario	51
4.12 Hábitos y costumbres	51
4.12.1 Fiestas civiles y religiosas más Importantes	51
5. Daños a la salud	52
5.1 Mortalidad general	52
5.1.1 Mortalidad por grupos de edad y causas	53
5.1.2 Tasa de mortalidad	53
5.2 Morbilidad	54
5.2.1 Principales causas de morbilidad enfermedades transmisibles	54
5.2.2 Principales causas de morbilidad enfermedades no transmisibles	54
5.3 Brotes Epidemiológicos.....	54
CAPÍTULO IV ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL.....	57
CAPÍTULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL.	58
1.1 En relación a su formación como persona.....	58
1.2 En relación a su formación profesional.....	59
1.3 En relación a su aportación a la comunidad	59
1.4 En relación con su institución educativa.....	60
CAPÍTULO VI BIBLIOGRAFÍA.....	62

Agradecimientos

Dra Carla Roman Montés

Dra. Areli Martínez Gamboa

Lic. Diego E. Salazar Lira

Dra. Sandra Rajme Lopez

Dra. Karla M. Tamez Torres

Dr. Bernardo Martínez

Dr. David Kershenobich

Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Eduardo Rivero Sigarroa

Dr. Alfonso Gulías

Residentes de Infectología

Quím. Paulette G. Díaz

Quím. Axel Cervantes

Quím. Andrea Rangel

Quím. Miguel Mendoza

Quím. Steven Méndez

RESUMEN

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 (Malchrzak W, 2021; Amal F, 2021). La presencia de co-infecciones fúngicas en pacientes críticos con neumonías virales se encuentra bien documentada (Influenza H1N1, H7N9, SARS-CoV-1) y de acuerdo a algunos reportes COVID-19 no es la excepción (White PL, 2021; Szabo BG, 2021). Este tipo de infecciones se han descrito principalmente en pacientes críticos, en quienes el daño pulmonar, la inmunosupresión provocada por proceso inflamatorio, y el uso de dexametasona (actual terapia estándar en pacientes con hipoxemia) pueden jugar un rol importante como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes con COVID-19 (Riche-W CV, 2020; Antinori S, 2020).

CAPÍTULO I INVESTIGACIÓN

Título: Prevalencia y factores de riesgo asociados a la coinfección fúngica de pacientes con COVID-19 durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos; un estudio de cohorte retrospectivo.

1.1 Planteamiento del problema

Anualmente se reportan de 3 a 5 millones de casos por influenza grave, de los cuales el 5 al 10% de los hospitalizados requieren atención en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En ellos se ha observado que las coinfecciones bacterianas son complicaciones frecuentes de influenza y su patogénesis ha sido estudiada ampliamente. Sin embargo, en años recientes se ha descrito el surgimiento y un número creciente de coinfección con *Aspergillus*, reportando una prevalencia de hasta el 25%. La patogénesis propuesta consiste en que el virus induce daño al epitelio respiratorio, disfunción mucociliar y disregulación inmune que incluye disfunción de los linfocitos T y linfopenia. (White PL, 2021; Szabo BG, 2021). Favorecida, además, por el uso de antibióticos de amplio espectro y glucocorticoides.

Se estima que la incidencia de candidiasis invasiva es de 72.8 por millón de personas por año, siendo predominantemente aislada en la unidad de cuidados intensivos, asociada a factores ya descritos y

a los inherentes a la UCI como la presencia de accesos venosos centrales, nutrición parenteral, larga estancia hospitalaria, hemodiálisis, entre otros (Macauley P, 2021).

Por otro lado, la actual emergencia global de la pandemia por COVID-19, con más de 135 millones de casos confirmados, y con una tasa de mortalidad que oscila entre 0.5 y 7.2%. Se ha observado que 8 de cada 10 infectados presentan síntomas leves, y que solo el 5% desarrolla enfermedad crítica, definida como la presencia de choque séptico, fallas orgánicas y/o la necesidad de ventilación mecánica invasiva, requiriendo su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). En cuanto a su fisiopatogenia, el SARS-CoV2 induce grandes lesiones alveolo-intersticiales bilaterales al tejido pulmonar asociado a una linfopenia marcada (en linfocitos T, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8), asociado con niveles marcadamente más altos de IL-2R, IL-6, IL-10, TNF-alfa. y algunos otros marcadores inflamatorios, observados principalmente en los pacientes críticos. Dichas alteraciones podrían jugar un papel que predisponga al desarrollo de aspergilosis invasiva, de una manera similar a lo observado en influenza. (Zheng, J. 2020; Yang, J. 2020).

Partiendo de estas premisas, y conociendo las características clínicas y fisiopatológicas del SARS-CoV-2, surge la necesidad de conocer la prevalencia de coinfección fúngica invasiva en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en nuestro país, además de identificar los factores de riesgo asociados a desarrollar dicha coinfección, a determinar la frecuencia de los agentes etiológicos y conocer su letalidad, permitiendo establecer instalar medidas preventivas, generar conciencia y medidas para el diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento oportuno.

1.2 Justificación

Las infecciones fúngicas invasivas son complicaciones emergentes en pacientes críticos con COVID-19, sin embargo, de los cientos de artículos publicados hasta la fecha, el conocimiento es limitado, resultando imperativo evaluar la epidemiología y los factores asociados en nuestra población.

1.3 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) (Zhu N, 2020). Desde entonces se ha propagado a más de 212 países (Song G, 2020). 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 (Cevik M, 2020). Hasta el 29 de mayo del 2021, el número de casos confirmados alcanzó los 120 millones, con un total de 767,000 muertes [CDC, 2021]. 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 (Ritchie H, 2021). Los primeros estudios publicados sobre desenlaces en pacientes hospitalizados reportaron mortalidad del 26% en unidades de terapia intensiva (Graselli G, 2020). 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 (Nguyen N, 2021).

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 (Fehr AR, 2015). El Coronaviridae Study Group (2020) señala que el virus SARS CoV-2 pertenece al género de los betacoronavirus, el cual comparte hasta el 79% de similitud con el SARS-CoV. Entre todos los coronavirus comparte 98% de similitud con el coronavirus RaTG13 del murciélago (*Rhinolophus affinis*) (Zhou P. 2020). 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 (Andersen KG, 2020). 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: la primera es que la selección natural en hospederos animales antes de zoonosis en seres humanos y la otra que la selección natural en humanos seguido de zoonosis a hospederos animales (Andersen KG, 2020; Tay MZ, 2020).

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 (Rockc B, 2020). 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 (Malchrzak W, 2021). 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 (Malchrzak W, 2021; Sungnak W 2020). 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 (Hoffmann M, 2020).

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 (Tay M 2020) (Malchrzak W, 2021). 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 (Malchrzak, 2021; Connors JM, 2020). Finalmente, en conjunto, estos mecanismos (tormenta de citocinas, disfunción de la microcirculación y la diseminación viral) conducen a sepsis viral (Malchrzak W, 2021).

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 (Tay M 2020; Malchrzak W, 2021; Tetro JA, 2020).

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 $\beta 1$) (Amal F, 2021). 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 [Diao B, 2020]. 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 (Amal F, 2021; Diao B, 2020; Qi J, 2021).

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 [Jing Y, 2021]. 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 (Amal F, 2021; Diao B, 2020; Mohamed A, 2020; Jing, 2021).

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 (Tian S, 2020; He X, 2020).
- 2) Sintomático: Inicia con los primeros síntomas, termina al resolver los síntomas respiratorios y la fiebre, los síntomas más comúnmente reportados en distintas series son fiebre, tos, escalofríos, anomia, disgeneusia, fatiga, dolor torácico y taquicardia, etc.

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 (Ortiz-Brisuela E, 2020).

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 (Ritcher, 2020; Ortiz-Brizuela, 2020; Du Y, 2020; Richardson S, 2020).

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 [Carfi A, 2020][Huang C, 2021]. A este conjunto de síntomas se les denominó Síndrome Post-COVID-19. Basado en la literatura reciente podemos dividirlo en dos categorías a) COVID-19 subagudo, sintomatología presente 4-12 semanas posteriores a COVID-19 agudo y b) 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 secundaria 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 (Nalbandian A, 2021).

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

1) leve: síntomas que cumplen definición de caso, sin neumonía, saturación de oxígeno (SpO_2) > 94% aire ambiente.

2) moderado: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) o afección pulmonar por tomografía <50% con SpO_2 >90% aire ambiente.

3) grave: signos clínicos de neumonía o afección pulmonar por tomografía >50% más 1 de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 rpm, dificultad respiratoria y SpO_2 <90% aire ambiente.

4) Crítico: neumonía grave y SDRA, de inicio 1 posterior a evento clínico identificado con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, a su vez dividido en leve (PaO_2/FiO_2 200-300 mmHg), moderado (PaO_2/FiO_2 100 a 200 mmHg con PEEP de 5cmH₂O o más), grave (<100 mmHg, con PEEP de 5cmH₂O o más); choque séptico o falla orgánica múltiple (NIH, 2021; SEGOB, 2021).

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 (Mohamed , 2020). 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 (Gangneux J, 2020).

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 (Schauwvlieghe A, 2018).

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 [Bitar D, 2014]. 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% (Gangneux J, 2020, Schauwvlieghe A, 2018). Estos hallazgos son similares a lo reportado en pacientes críticos con SDRA por COVID-19 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 (Bartoletti M, 2020).

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 con SARS-CoV-1 fueron diagnosticados post-mortem en 2003, ninguno tenía inmunocompromiso previo, todo recibieron esteroides (Wang, G, 2003; Hwang DM, 2004). No existen reportes de la epidemia por MERS-CoV en 2012, probablemente asociada a cuestiones de salud pública y/o religiosas, que impidieron documentar la presencia de aspergilosis pulmonar invasiva en estos pacientes (Mennish ZA, 2020).

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, en los cuales se aisló *Aspergillus flavus* en aspirado endotraqueal, y tratado con triazoles (Lescure FX, 2020).

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 (Tian S. 2020). Entre las limitantes en esta serie de casos, se encuentra la falta de procedimientos invasivos como 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 (Wahidi MM, 2020). 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 (Birgand G, 2021).

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 (Donnelly JP, 2019). Las definiciones propuestas para aspergilosis pulmonar asociado a influenza (IAPA) sirvieron de base para sentar las definiciones actuales (Am J Respir, 2012).

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 (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 (Frederic L, 2021). 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 (Bartoletti M, 2020; White PL, 2020). Se ha descrito también mayor presencia de CAPA en pacientes que recibieron tocilizumab (Bartoletti M, 2020). Con el uso extendido de dexametasona, en especial posterior a los resultados mostrados por el RECOVERY y su implementación como terapia estándar (Massachusetts Medical Society, 2021) Actualmente el uso de otros inmunomoduladores se recomiendan en pacientes graves con falta de respuesta a corticosteroides 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 (DSA, 2021). 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. 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).

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 como ocurre en pacientes con SDRA (Lang M, 2020). 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 (White PL, 2020).

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 (Koehler P, 2021).

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) (White PL, 2020; Koehler P, 2021; Arastehfar A, 2020). 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* (Mennink-Kersten MA, 2004; Tortorano AM, 2012; Huang YT, 2007; Wheat LJ, 2007) Dada su baja sensibilidad, no se recomienda medición de galactomanano sérico en pacientes con sospecha de CAPA (Verweij PE, 2020).

El corte óptimo para la positividad del GMN mediante el índice de densidad óptica (OD) continúa siendo debatido, un OD ≥ 0.5 tiene una sensibilidad del 88% y especificidad del 81% para IPA, mientras que un OD ≥ 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 ≥ 0.7 tiene una sensibilidad del 72.97% y especificidad del 89.16% para diagnóstico de IPA. FDA considera un OD ≥ 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 (Koehler P, 2021; Huang YT, 2007).

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 y precesor proporcionó información para

diagnóstico de CAPA en centros con recursos limitados donde no se tiene acceso a lavado broncoalveolar (Roman-Montes, 2021).

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 (White PL, 2020).
- 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 (Pan Z, 2015).
- 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 (Koehler P, 2021)

Definición de Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 según 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 72-96 h posteriores a admisión a UCI.

Recientemente en 2021 el consenso ECMM/ISHAM clasificó el diagnóstico de CAPA, basado en las características clínicas y micológica, en los siguientes rubros:

- 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 [Koehler P, 2021]. Las resistencias a los azoles son fenómenos excepcionales, normalmente relacionados al abuso de componentes con triazoles para uso agrícola (Verweij PE, 2007). 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 (Koehler P, 2021).

Candidemia y candidiasis asociada a COVID-19 :

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 (Arastehfar A, 2021; Bishburg E, 2020). 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*. 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 (Arastehfar A, 2021).

De acuerdo a Evans et. al. (2021) los pacientes con COVID-19 crítico comparten factores de riesgo descritos para sepsis por *Candida* como son:

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) [Martin-Loeches I, 2019]. 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 (León C, 2016).

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 (Persar F, 2008; Posteraro B, 2016; León C, 2014). 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 (Leon C, 2014).

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 (Martin-Loeches I, 2019).

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% (SkiadaA, 2020; Cornely O, 2019). 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 (Prakash H, 2021). 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% (Hoenigl M, 2021). 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 (BJ Buil, 2021; Hoenigl M, 2021).

Aún no existe consenso diagnóstico asociadas a COVID (CAM), sin embargo, las guías de tratamiento fueron actualizadas en 2019, estas clasifican el diagnóstico de mucormicosis en:

- Probada o confirmada (evidencia microbiológica o por histología).
- 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 despulido 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-orbita-cerebral (Cornely O, 2019).

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 perineural, 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 (Cornely O, 2019; Frater JL, 2001). 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 (Cornely O, 2019).

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 (Cornely O, 2019).

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 (Frías-De-León MG, 2021; Restrepo HF, 2021).

1.4 Objetivo general

- Determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la coinfección fúngica en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos.

1.5 Objetivos específicos

- Describir la letalidad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos que desarrollan infecciones invasivas fúngicas.
- Evaluar los factores de riesgo relacionados a la mortalidad en pacientes con COVID-19 con coinfección fúngica.
- Identificar la frecuencia de los agentes etiológicos.
- Describir la frecuencia de aspergilosis invasiva, candidiasis invasiva y otras micosis en pacientes con COVID-19.

- Determinar la frecuencia de resistencia a antifúngicos

1.6 Hipótesis

La prevalencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos será similar a lo reportado en la literatura, entre 20-25%.

1.7 Metodología

1.7.1 Tipo de estudio

Retrospectivo, descriptivo, observacional

1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión

Unidad de Observación: Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)

Población: pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI en el INCMNSZ.

Método de muestreo: consecutivo

Tamaño de la muestra: a conveniencia, dado que el objetivo es establecer la prevalencia de IFIs a partir de la cohorte de pacientes con COVID-19.

Criterios de inclusión:

- edad igual o mayor a 16 años.
- pacientes con prueba molecular positiva para COVID-19
- pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos

Criterios de exclusión:

- pacientes trasladados del instituto.

1.7.3 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)	
CT (Cycle threshold)	Número de ciclos en un ensayo de RT-PCR necesario para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable	Bajo (≤ 24) Alto (> 24)	Nominal dicotómica
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) SpO ₂ $< 90\%$ aire ambiente. Crítico: neumonía grave más SDR 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/Hidroxiclороquina (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 ≥ 126 mg/dL, SOG ≥ 200 mg/dL o 1 determinación	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica

	glucemia al azar ≥ 200 mg/dL con síntomas [95].		
Diabetes descontrolada*	Hba1c $\geq 7\%$ Glucosa sérica fuera de metas (≥ 180 mg/dL) [96].	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Hipertensión	De acuerdo con recomendaciones ACC/AHA 2017 Presión arterial $\geq 130/80$ mmHg [97].	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Obesidad	Índice masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ²	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Sobrepeso	Índice masa corporal (IMC) entre 25-29.9 kg/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) Metotrexato (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 <0.5mL/kg/h 6-12h 2. Crea >2.0-2.9 veces basal o >0.3 mg/dL (48h) o GU <0.5mL/kg/h >12h 3. Crea >3.0 veces basal o >4 mg/dL (48h) o GU <0.3mL/kg/h >12h [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)	Nominal dicotómica

		Si (1)	
Trombosis asociada	Formación de trombos en sistema circulatorio	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Definición de CAPA Neutropenia	Definiciones por la ECMM/ISHAM 2020.	Posible (1) Probable (2) Probada (3)	Nominal No dicotómica
Condición al egreso	Condición del paciente al salir de UCI	Muerte (0) Alta (1)	Nominal

1.7.4 Definición operacional

- Infección respiratoria aguda: La presencia de 2 de los siguientes: fiebre, tos o cefalea. Además de uno de los siguientes: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis o dolor torácico.
- Infección respiratoria aguda grave: La presencia de disnea o necesidad de hospitalización en personas con infección respiratoria aguda.
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada: enfermedad similar a COVID-19 con prueba PCR positiva para SARS-CoV-2.
- Sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva: Paciente críticamente enfermo que presente infiltrados pulmonares en estudio de imagen y alguno de los siguientes: a) fiebre persistente después de 3 días de antibióticos para neumonía asociada a ventilación o intrahospitalaria, b) fiebre recurrente después de 48 horas afebril sobre tratamiento antibiótico, sin otra causa aparente, c) hemoptisis o insuficiencia respiratoria progresiva sobre tratamiento antibiótico apropiado y ventilación mecánica
- Aspergilosis invasiva putativa: Pacientes que cumplan con el criterio clínico, radiológico y micológico.
 1. Criterio clínico: Presencia de uno de los siguientes:
 - a. Fiebre persistente después de 3 días de antibióticos apropiados
 - b. Fiebre recurrente después de 48 horas afebril sobre tratamiento antibiótico, sin otra causa aparente
 - c. Disnea
 - d. Hemoptisis
 - e. Frote pleural o dolor torácico

- f. Insuficiencia respiratoria progresiva sobre tratamiento antibiótico apropiado y ventilación mecánica
 2. Criterio radiológico: Presencia de cualquier infiltrado en imagen de tórax (radiografía o tomografía)
 3. Criterio micológico: Presencia de uno de los siguientes:
 - a. Observación de hifas septadas dicotómicas en la muestra de aspirado endotraqueal mediante la tinción de Grocott.
 - b. Cultivo de aspirado endotraqueal con crecimiento de *Aspergillus* spp.
 - c. Determinación de galactomanano (EIA Platelia, BioRad) en suero, con un resultado ≥ 1.0 .
- Mucormicosis asociado a COVID-19 (MAC): Aún no existe consenso diagnóstico para esta entidad, 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).
 - Candidiasis Invasiva: candidemia (aislamiento de *Candida* sp. en ≥ 1 cultivo de sangre) o crecimiento de *Candida* sp. en un fluido estéril
 - Inmunocompromiso: presencia de ≥ 1 de los siguientes: 1) infección por VIH; 2) Malignidad sólida o hematológica subyacente y activa; 3) trasplante de órganos sólidos; 4) historia de esplenectomía; 5) Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 / μL secundario a enfermedades subyacentes o como reacción adversa al fármaco); y 6) corticosteroides orales (dosis superior a prednisona ≥ 20 mg / día por más de 30 días) o cualquier otro fármaco inmunosupresor en los últimos 30 días.
 - Enfermedades reumatológicas: grupo de enfermedades de origen autoinmunitario
 - Tratamiento dirigido para COVID-19: Uso de otras terapias aprobadas para el manejo de COVID-19 diferentes a dexametasona (Ej. Baricitinib, tocilizumab)
 - Uso de esteroides por COVID-19: Uso de esteroides (dexametasona) de acuerdo con recomendaciones (standard of care) para COVID-19
 - Linfopenia: Linfocitos totales < 800 cel/ mm^3
 - Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1500 células/ μL .
 - Procedimiento invasivo: Técnicas médicas que invaden el cuerpo, con un fin diagnóstico o terapéutico (por ej, endoscopia, toracotomía, etc)
 - Neumonía: presencia de ≥ 2 síntomas agudos (≤ 7 días) de una infección del tracto respiratorio inferior: fiebre informada o determinada (≥ 38 ° C); tos nueva o aumentada, disnea, taquipnea o hipoxemia; dolor pleurítico en el pecho; Además se requerirá de la confirmación radiológica de la neumonía.

- Neumonía intrahospitalaria: neumonía que ocurre 48 horas o más después del ingreso y que no se encontraba dentro del período de incubación al momento del ingreso
- Neumonía asociada al ventilador: neumonía que ocurre 48 horas después de la intubación orotraqueal
- Neumonía grave: neumonía más de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min; dificultad respiratoria severa; o SpO₂ ≤ 93% en aire ambiente.
- Infección bacteriana secundaria: signos y síntomas de neumonía, más el desarrollo de nuevos infiltrados pulmonares demostrados por cualquier técnica radiográfica y aislamiento de microorganismos bacterianos.
- Choque séptico: hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, asociado a un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto²⁹ – SIRA- (debe cumplir los siguientes 4 criterios):
 - Inicio: dentro de 1 semana de un insulto clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
 - Imagen de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no completamente explicadas por el volumen sobrecarga, colapso lobar o pulmonar, o nódulos.
 - Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita de una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática de infiltrados / edema si no hay riesgo factor presente.
 - Deterioro de la oxigenación en adultos:
 - SIRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O, o sin ventilación)
 - SIRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP ≥ 5 cmH₂O, o sin ventilación)
 - SIRA grave: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP ≥ 5 cmH₂O, o sin ventilación)
 - Cuando PaO₂ no está disponible, SpO₂ / FiO₂ ≤ 315 sugiere SIRA (incluso en pacientes no ventilados).
- Clasificación de gravedad de COVID-19, de acuerdo con criterios NIH/OMS:
 - Grave: Neumonía >50% más 1 de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 rpm, dificultad respiratoria y SpO₂ <90% aire ambiente.
 - Crítico: neumonía grave más SDRA o choque séptico y/o falla orgánica múltiple

- Elevación de bilirrubina total: aumento de la bilirrubina total >2.5 veces del límite superior normal del laboratorio
- Elevación de AST: aumento de aspartato transferasa sérica >3.0 veces del límite superior normal del laboratorio
- Elevación de ALT: aumento de alanino transferasa >3.0 veces del límite superior normal del laboratorio
- Uso de vasopresor: Necesidad de fármacos para aumento de presión arterial
- Lesión cardiaca asociada a COVID-19: detección de un valor de las troponinas cardíacas (T o I) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia
- 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
- Duración de la estancia hospitalaria: estancia en días desde su admisión hasta su egreso o muerte.
- Muerte intrahospitalaria: Muerte durante la hospitalización índice
- Desenlace compuesto: Muerte, necesidad de ventilación mecánica o ingreso a UCI.

1.7.5 Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en un centro de referencia para pacientes con COVID-19 en la Ciudad de México. Se incluyó a todos los pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con prueba RT-PCR positiva que desarrollaron Infección Fúngica Invasiva (IFI) entre marzo 2020 y septiembre 2021. De acuerdo con los protocolos institucionales, todos los pacientes fueron sometidos a la prueba RT-PCR del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos. La extracción del ácido nucleico se realizó con el sistema NucliSens easyMAG (bioMérieux, Boxtel, Países Bajos) y la RT-PCR se procesó en el termociclador Applied Biosystems 7500 (Foster City, CA, EE.UU.) de acuerdo con las especificaciones descritas. Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) se definió de acuerdo a los criterios de ECMM/ISHAM 2020. Se consideró que un caso era CAPA cuando se cumplía la categoría probable de ECMM/ISHAM (10.1016/S1473-3099(20)30847-1.) Brevemente, al tener uno de los siguientes: $\geq 0,5$ GM en suero o $\geq 1,0$ GM en BAL o un cultivo de BAL positivo con especies de *Aspergillus* y la presencia de nuevos infiltrados, consolidaciones, nódulos o lesión(es) pulmonar(es) cavitaria(s) en la TC de tórax sin explicación alternativa. Los pacientes no se consideraron CAPA cuando se hicieron diagnósticos alternativos y no se cumplió la categoría de ECMM/ISHAM probable CAPA. Candidiasis Invasiva (CI) se definió como candidemia (aislamiento de *Candida sp.* en ≥ 1 cultivo de sangre) o crecimiento de *Candida sp.* en un fluido estéril. Se consideraron otras infecciones fúngicas invasivas cuando

hubo crecimiento del agente fúngico en muestras respiratorias y con manifestaciones clínicas compatibles, de acuerdo con los criterios de la EORTC/MSG. Las características demográficas, clínicas y desenlace fueron obtenidas del expediente médico electrónico. Debido a la naturaleza observacional del estudio, no se utilizó consentimiento informado escrito. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional (Ref Número 3333).

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo con un grupo de control libre de infecciones fúngicas, pareado por edad y sexo 1:1, a través del software Stata 12.0 Statistics.

Administración de corticosteroides

Después del 17 de junio de 2020, tras los resultados preliminares del ensayo RECOVERY [23], nuestro centro implementó el uso de dexametasona 6 mg IV por 10 días para los pacientes con COVID-19 con hipoxemia como tratamiento estándar. Antes de esa fecha, el uso de esteroides para la COVID-19 no estaba estandarizado. Todos los pacientes recibieron el estándar de atención según la evidencia disponible en el momento del ingreso. Debido a la naturaleza observacional del estudio, el grupo de investigadores no tuvo injerencia sobre el tratamiento administrado o las pruebas diagnósticas solicitadas.

Material

Pruebas microbiológicas: RT-PCR SARS-CoV-2, ELISA (EIA Platelia BioRad) y mediante inmunocromatografía (Aspergillus Galactomannan LFA, IMMY), cultivo de hongos filamentosos en medio Sabouraud.

Expediente electrónico del Instituto, hoja de cálculo para realización de base datos y programa de análisis estadístico STATA 16.1.

Pruebas de laboratorio clínico, pruebas microbiológicas, expediente clínico electrónico del instituto, programa electrónico para realización de base de datos y programa de análisis estadístico

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas reportadas como frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron reportadas usando media y desviación estándar, mediana y rango intercuartil de acuerdo con su distribución observada. Las diferencias estadísticas entre grupos con y sin presencia de IFI se realizó un análisis bivariado usando X² o prueba exacta de Fisher para comparar variables cualitativas y T Student o U de Mann Whitney para variables numéricas, según su distribución. Se calculó el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) asociados a mortalidad. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Finalmente, se realizó un análisis multivariado utilizando un modelo de regresión logística

múltiple para identificar factores asociados independientemente a mortalidad, se consideró a las variables con $p < 0.2$. Los datos faltantes no fueron reemplazados. Se estimaron la razón de posibilidades ajustada (ORa) con un IC del 95%.

1.8 Resultados, cuadros y gráficas

LOS DATOS PRESENTADOS PERTENECEN A LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES Y AL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN

Demografía y características clínicas basales

Durante el período de estudio de 18 meses, 769 pacientes con diagnóstico de COVID-19 fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Setenta y seis pacientes con IFIs fueron identificados, por lo que se seleccionó a 76 controles pareados por edad y sexo 1:1, de tal manera que el análisis corresponde a 152 pacientes. La prevalencia de IFIs en la UCI fue del 10%. De los 76 pacientes con IFI se distribuyeron en: 46 (60.5%) casos de CAPA, 25 (33%) con candidiasis invasiva, 3 (4%) Criptococosis y 2 (2.5%) con diagnóstico de mucormicosis. Un paciente con candidemia presentó CAPA como coinfección (*Aspergillus terreus*). La prevalencia individual de CAPA fue del 5.9% y CI del 3.2%. La incidencia general fue de 0.5 casos/100 personas-mes, 0.33 casos/100 personas-mes de CAPA y 0.18 casos/100 personas-mes de CI.

Dentro de las características demográficas de los pacientes incluidos, la media de edad fue de 56.8 años (DE 14.1), y 112/152 (74%) fueron hombres. La mediana de IMC de 30.7 kg/m² (RIC 27.5-35): 51/152 (34%) tenían sobrepeso y 82/152 (84%) obesidad. Además, 51/152 (34%) tenían diabetes tipo 2, 52/152 (34%) hipertensión arterial, 23/152 (15%) tabaquismo y 4/152 (2.6%) con diagnóstico de enfermedades reumatológicas (3 pacientes con artritis reumatoide y uno con lupus eritematoso sistémico). En 7/152 (5%) casos se documentó algún tipo de inmunosupresión al ingreso, todos de tipo farmacológico. Sólo un paciente con CI tenía diagnóstico de infección por VIH al momento de su hospitalización (últimos CD4 815 cel/mm³), ninguno presentó diagnóstico de neoplasia hematológica o sólida.

De las escalas de gravedad evaluadas al ingreso a la UCI, se identificó una media de puntaje de APACHE II de 10.5 (DE 4.2), un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 4 en 21/152 (14%) y un puntaje de SOFA ≥ 2 en 146/152 (96%). De los factores de riesgo asociados para desarrollar algún tipo de IFI, los más frecuentes fueron: presencia de catéter venoso central en los 152 (100%) pacientes, linfopenia en 106/152 (68%); ningún paciente presentó neutropenia al momento del diagnóstico.

Del total de pacientes, 151/152 tuvieron PCR de SARS-CoV-2 positiva, el paciente con PCR negativa, cumplió la definición de caso probable, por clínica y hallazgos de tomografía. La media del valor de CT fue de 25.4 (DE 4.6).

Al comparar las características clínicas y demográficas entre ambos grupos, en análisis bivariado, se observó que la inmunosupresión farmacológica (7/76, 9% vs 0, $p=0.007$), enfermedad renal crónica (3/76, 4% vs 0, $p=0.08$), una media de puntaje en la escala de SOFA ≥ 2 (76/76, 100% vs 70/76, 92%, $p=0.01$) y linfopenia (48/76, 63% vs 58/76, 76%, $p=0.07$) se asociaron con el riesgo de desarrollar IFI. Se muestran el resto de características y la comparación entre ambos grupos en la Tabla 1.

Treinta y ocho (25%) pacientes recibieron tratamiento específico para COVID-19: 10 (26%) tocilizumab, 4 (10.5%) remdesivir y 24 (63%) otros tratamientos. Se les administró tratamiento con esteroide a 121/152 (80%), de los cuales, 99/121 (82%) recibieron dexametasona y 16/121 (13%) hidrocortisona. La mediana de dosis acumulada equivalente a prednisona fue de 375 mg (RIC 375-675). No se encontró diferencia significativa entre casos y controles al comparar tratamiento hospitalario para COVID-19, uso de esteroide y ventilación mecánica asistida como se observa en la Tabla 2.

La mediana de días entre el ingreso a UCI hasta el diagnóstico de IFI fue de ocho (RIC 4-15). Al evaluar la mediana de días por tipo de IFI se identificó lo siguiente: CAPA 6 días (RIC 3-9, $p < 0.01$), CI 14 días (RIC 9-17, $p < 0.001$), Criptococosis 11 días (RIC 5-51, $p 0.37$) y mucormicosis 5.5 días (RIC 3-8, $p 0.42$).

Al comparar los parámetros del laboratorio a las 72 horas del ingreso, en análisis bivariado, se observó que los pacientes con IFI presentaron mayor porcentaje de linfopenia [36/76 (47%) vs 64%, $p=0.03$], BUN [25.8 (16.3-41.9) vs 19.6 (15.3-29.7), $p=0.06$], dímero D ≥ 1000 ng/mL [66/76 (87%) vs 46(61%), $p<0.001$], ferritina ≥ 500 mg ng/mL [66/76 (87%), 54/76 (71%), $p=0.017$], elevación de bilirrubina total [26/76 (34%), 6/76 (8%), $p<0.001$], ALT [24/76 (32%) vs 7/76 (9%), $p=0.001$], AST [26/76 (34%) vs 9/76 (12%), $p=0.001$]. Por otro lado, los pacientes con IFI presentaron una mediana de hemoglobina menor [11.9 (10.7-13.8) vs 14.95 (13.2-16), $p= <0.001$],

Como se observa en la tabla 3, 68/76 (89.5%) de los pacientes con IFI recibió tratamiento antifúngico. La mediana de días transcurridos entre el diagnóstico de IFI hasta el inicio del tratamiento fue de tres días (RIC 1.5-6.5).

Candidiasis Invasiva asociada a COVID-19

De los 25 pacientes con CI, 22 (88%) fueron candidemias y 3 (12%) candidiasis invasiva profunda. La especie identificada con mayor frecuencia fue *C. parapsilosis* resistente a fluconazol en 15/27 (55.5%), seguido de *C. albicans* en 10/27 (37%) y *C. glabrata* en 2/27 (7.5%). En dos pacientes se

aisló *C. parapsilosis* y *C. glabrata* en hemocultivo central. Los 25 pacientes (100%) con CI portaban un catéter venoso central y línea arterial, 10/25 (40%) fueron sometidos a procedimientos invasivos (endoscopías, toracotomías) vs 9/76 (12%) de los controles [OR 6.3, IC 95% (2.05-19.21), p=0.001]. Uno (4%) de los pacientes presentó pancreatitis aguda. Ninguno recibió nutrición parenteral. En los pacientes con CI se encontró que 11/25 (44%) padecían diabetes [OR 1.8, IC 95% (0.7-4.8), p=0.16] y 12/25 recibieron dexametasona [OR 0.39, IC 95% (0.13-1.2), p=0.06].

Además, 24/25 (96%) recibieron tratamiento antifúngico vs 86% de las otras IFI. El manejo inicial más frecuente fueron las equinocandinas en 21/24 (87.5%), seguido de azoles en 3/24 (12.5%). La mediana de días del tratamiento antifúngico fue de 16 días (RIC 13-18). Se realizó oftalmoscopia directa a 5/25 (25%) de los pacientes con CI, observando candidiasis ocular en 2/5 (40%), la presentación clínica fueron vitritis y coriorretinitis, respectivamente. Así mismo, se llevó a cabo ecocardiograma transtorácico al momento del diagnóstico a 12/25 (48%) de los pacientes, identificando endocarditis en dos de ellos (2/12, 16%).

Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA)

De los 46 pacientes con CAPA, 16 (35%) fueron clasificados como probable y 30 (65%) como posibles. El diagnóstico de CAPA se realizó mediante GM en 5/46(11%), cultivo positivo en 32/46 (70%), RT-PCR positivo en 1/46 (2%) y 8/46 (17%) mediante ambos.

El antígeno de Galactomanano (GM) sérico fue positivo en 5/22 (23%), en muestra de lavado broncoalveolar (LBA) en 7/12 (58%) y en aspirado endotraqueal (AET) en 4/6 (66.6%). En un paciente, el criterio micológico para el diagnóstico se realizó por resultado positivo de PCR *Aspergillus* en suero. Se identificó crecimiento de *Aspergillus* en cultivo en 40/46 (87%) de los casos: 37/44 (84%) en AET, 3/44 (7%) en LBA y 4/44 (9%) en ambos. *Aspergillus fumigatus* fue el agente más frecuentemente aislado en 19/44 (43%). La tomografía (TC) de tórax mostró presencia de nuevos infiltrados en todos los pacientes con CAPA, 29/46 (63%) tuvieron consolidaciones, 6/46 (13%) nódulos y 2/46 (4%) cavitaciones. Además de los datos en imagen identificados, en 20/46 (44%) se identificó vidrio despulido como signo radiológico agregado. Se indicó tratamiento antifúngico en 43/46 (93%), voriconazol fue el antifúngico más frecuente en 33/43 (77%), seguido de anfotericina B (5/43, 12%). La mediana de la duración del tratamiento fue de 22 días (RIC 6-34.5).

Mucormicosis asociada a COVID-19

Se identificaron dos casos de mucormicosis, de estos, ambos presentaron obesidad, ninguno tuvo diabetes, hipertensión o enfermedad renal crónica. Uno era trabajador en una lavandería de un hospital y el otro sastre. Los agentes infecciosos fueron aislados de muestras respiratorias provenientes de AET, se identificó *Rhizopus spp.* en una ocasión y *Lichteimia corymbifera*, en tres muestras diferentes. La presentación clínica observada fue pansinusitis y derrame pleural. Ambos recibieron esteroides durante su hospitalización. (1. anidula -6d-,se cambió por anfoB lip y 10 días

después pasaron a azitromicina, total 33 días, el paxlovid por 17 días) Los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B deoxicolato. Las complicaciones observadas fueron lesión renal aguda KDIGO 3 (2/2), lesión cardíaca asociada a COVID (1/2). Ninguno presentó coinfección bacteriana. Ambos pacientes murieron.

Criptococosis y COVID-19

Se identificaron tres casos de criptococosis pulmonar. Todos eran hombres, uno padecía diabetes descontrolada, hipertensión y obesidad, todos tenían serología negativa para VIH, uno de ellos presentó linfopenia al momento del diagnóstico. Todos recibieron dexametasona como tratamiento para COVID-19.

Se aisló *Cryptococcus neoformans* en los tres casos (dos en muestra proveniente AET y uno en líquido pleural), a todos se realizó tomografía de tórax en los que se observó: presencia de nódulo sólido en lóbulo apical derecho del pulmón, progresión de la neumonía y derrame pleural, respectivamente. En uno se evidenció hallazgos de paquimeningitis frontotemporal bilateral en la RMN de cráneo con antígeno en líquido cefalorraquídeo negativo. Dos presentaron NAV, uno por *Acinetobacter baumannii* y el otro por bacteria gramnegativa del complejo enterobacter. Dos de ellos fallecieron durante su estancia en la UCI, ambos recibieron manejo antifúngico empírico por 12 días, uno con anidulafungina y el otro con voriconazol. Un paciente fue dado alta hospitalaria por mejoría clínica, recibió un manejo inicial con anfotericina B complejo lipídico 375 mg más fluconazol IV 500 mg por 5 días, tras definirse como un caso de criptococosis pulmonar se optó por el esquema de fluconazol 400 mg VO, durante 5 meses, con seguimiento por consulta externa.

Temporalidad de las IFIs

Identificamos un brote de CI relacionada a catéter de C. parapsilosis resistente a fluconazol en pacientes sin antecedente de haber recibido antifúngico al comienzo de la pandemia, consecuencia del incumplimiento en las medidas rutinarias de prevención de infecciones y que posterior a la capacitación del personal del instituto se observó un descenso en el número de casos. Así mismo, ocurrieron dos picos en las tasas de incidencia de CAPA, probablemente asociado al incumplimiento de las normas de calidad en los sistemas de ventilación ocurridos durante la ampliación de áreas críticas en respuesta a las olas ocurridas durante la pandemia. Figura B

Desenlace clínico

Los pacientes con diagnóstico de IFI tuvieron una mayor estancia hospitalaria (mediana de 34.5 vs 19.5 días, $p < 0.001$, OR 1.05, IC 95% 1.02-1.07), una mayor estancia en UCI (mediana de 22 vs 13 días, $p < 0.001$, OR 1.03 IC95% 1.01-1.05), requirieron con mayor frecuencia uso de vasopresor (89 vs 68%, OR 3.9 IC 95% 1.5-10.8, $p=0.0015$) y hemodiálisis (12 vs 4%, OR 3.2, IC 95% 0.8-19, $p=0.07$). Además, presentaron complicaciones como lesión cardíaca asociada a COVID-19 (22 vs

8%, OR 3.3, IC 95% 1.2-11, $p=0.01$) y trombosis (16 vs 10.5%, OR 1.6, IC 95% 0.6-4.8, $p=0.33$) con mayor frecuencia.

Se documentó coinfección bacteriana en 49 de los pacientes con IFIs (64 vs 54%, OR 1.6 IC95% 0.8-3.1, $p=0.18$), siendo más común en los pacientes con CAPA (30/49, 61%), de los cuales, se diagnosticó neumonía asociada a ventilación (NAV) en 14/49 (28%) pacientes, bacteriemia en tres y neumonía intrahospitalaria (NIH) en uno. Los pacientes con CAC presentaron coinfección bacteriana en 24/49 (49%) distribuidas en NAV 8, bacteriemia en cinco, infección de tejidos blandos en uno y NIH en uno.

Los organismos más frecuentemente aislados fueron bacilos gram negativos, entre ellos los enterobacteriales, en su mayoría provenientes de muestras de la vía respiratoria. La presencia de coinfección por cocos gram positivos fue infrecuente, reportándose aislamientos de *Staphylococcus aureus* (1), *Streptococcus viridans* (1), *Staphylococcus haemolyticus* (1), *Staphylococcus hominis* (1), *Staphylococcus epidermidis* (2), *Enterococcus casseliflavus* (1).

A pesar de que sólo el 64% tuvo coinfección bacteriana confirmada el 98% de los pacientes con CAPA y 96% de los pacientes con CAC recibieron cobertura antibiótica. Los antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas de tercera generación (55%), seguido de los carbapenémicos (30%), piperacilina-tazobactam (8%) y vancomicina (6%), en promedio los pacientes tenían cobertura antibiótica con al menos 2 a 3 antibióticos. Se reportaron dos casos asociados a infección por *Clostridiodes difficile*.

En 109/154 (72%) se requirió ser colocados en decúbito prono, sin diferencia estadística entre ambos grupos. La duración de la ventilación mecánica fue mayor en pacientes con IFI (19.5 vs 11 días, $p<0.001$).

La mortalidad intrahospitalaria en el grupo de IFI fue de 37/76 (49%) vs 34/76 (45%) del grupo control (OR 1.2 IC95% 0.6-2.3, $p=0.62$) (Tabla 6). En análisis bivariado, las variables asociadas a mayor mortalidad fueron sexo masculino (82 vs 67%, $p=0.03$), mayor edad (media de 60 vs 53 años, $p=0.005$), un valor de CT en PCR < 24 (45 vs 25% $p=0.008$). Al comparar la mortalidad por tipo de IFI, ésta fue de 49 % [(27/46), (OR 2.0, IC 95% 1-4.3, $p=0.05$)] en CAPA y de 28% [(7/25) (OR 0.38, IC 95% 0.12-1.0, $p=0.04$)] en Candidiasis invasiva. Se observó que de los pacientes con CAPA que no recibieron tratamiento antifúngico presentaron un OR 2.2 (IC95% 1.7-2.82) de mortalidad comparado con los que sí recibieron antifúngico ($p=0.005$).

Posteriormente, en análisis multivariado, las variables que se encontraron asociadas de manera independiente a mayor mortalidad fueron: sexo masculino [82 vs 67%, OR 1.03 (1.0-1.06), $p=0.007$], mayor edad [media de 60 vs 53 años, OR 2 (0.9-4.3), $p=0.06$] y un valor de Ct en PCR < 24 [45 vs 25%, OR 2.6 (1.2-5.3), $p=0.009$].

Tabla 1. Características clínicas basales y demográficas.

Variables demográficas	General N=152	IFI N=76	Controles N=76	p bivariada
Edad, media (DE)	56.8 (14.1)	56.7 (14.2)	56.9 (14.1)	0.9
Sexo masculino	112 (74)	59 (78)	53 (70)	0.26
Comorbilidades				
IMC, mdn (RIC)	30.7 (27.5-35)	31 (28-34)	29.5 (27-35)	0.51
Obesidad	82 (54)	42 (56)	40 (53)	0.67
Sobrepeso	51 (34)	26 (35)	25 (33)	0.81
Hipertensión	52 (34)	26 (34)	26 (34)	1
Diabetes tipo 2	49 (32)	23 (30)	26 (34)	0.6
EPOC	3 (2)	2 (3)	1 (1.3)	0.56
Asma	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0.99
Inmunosupresión farmacológica	7 (5)	7 (9)	0	0.007
Enfermedad Reumatológica	4 (2.6)	3 (4)	1 (1.3)	0.3
Patología pulmonar	6 (4)	4 (5)	2 (3)	0.4
Tabaquismo	23 (15)	13 (17)	10 (13)	0.49
Cirrosis	2 (1.3)	2 (3)	0	0.15
Enfermedad renal Crónica	3 (2)	3 (4)	0	0.08
HD crónico	1	1		
Escalas de predicción				
ICC				0.48

Charlson ≥ 4	21 (14)	12 (16)	9 (12)	
Charlson < 4	131 (86)	64 (84)	67 (88)	
SOFA ≥ 2	146 (96)	76 (100)	70 (92)	0.01
APACHE II, media (DE)	10.5 (4.2)	11.5 (4.1)	9.9 (4.2)	0.7
VMI	150 (99)	76 (100)	74 (97)	0.15
Estudios de laboratorio				
Linfopenia	106 (70)	48 (63)	58 (76)	0.07
CT valor, media (DE)	25.4 (4.6)	25.8 (4.9)	25.1 (4.4)	0.4
IMC: Índice de Masa Corporal; ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson				

Tabla 2. Tratamiento hospitalario de pacientes con COVID-19 en UCI, con IFI y controles.

	General N=152	IFI N=76	Controles N=76	p bivariada
Tratamiento COVID-19 específico	38 (25)	19 (25)	19 (25)	1
Tocilizumab	10 (26)	7 (37)	3 (16)	0.3
Remdesivir	4 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	1.0
HCQ/CLQ	11 (29)	3 (16)	8 (42)	0.2
Piridostigmina ECA	5 (13)	3 (16)	2 (10.5)	1.0
Pirfenidona ECA	4 (10.5)	1 (1.5)	3 (16)	0.62
Otros	4 (10.5)	3 (16)	1 (1.5)	0.60
Oseltamivir	37 (24)	16 (21)	21 (28)	0.3
Esteroide	121 (80)	60 (79)	61 (80)	0.84
Dosis acumulada¹, mdn (RIC)	375 (375-675)	375 (356-400)	375 (375-375)	0.19
Rango min-máx, mg	50-1175	50-1175	25-1300	-
Dexametasona	99/121 (82)	45/60 (75)	54/61 (88)	0.54
Hidrocortisona	16/121 (13)	11(18)	5 (8)	0.11

1. Dosis acumulada equivalente a prednisona en miligramos. ECA: Ensayo clínico aleatorizado (tx vs placebo).

Tabla 4. Parámetros de laboratorio al diagnóstico de la IFI y a las 72 horas del ingreso a la UCI en el grupo control.

	General N=152 (%)	IFI N=76 (%)	Controles N=76 (%)	p bivariada
Biometría hemática				
Leucocitos totales, mdn	10.45(8.0-13.55)	10.9(9.0-13.2)	10.1(6.9-13.85)	0.25
Linfocitos totales ≤ 800 cel/uL	85(56)	36(47)	49(64)	0.03
Neutrófilo (cel/μL), mdn (RIC)	86.3(80.1-91.2)	85.7(79.5-89.7)	87.1(81.2-91.1)	0.15
Hemoglobina (g/dL), mdn (RIC)	13.5(11.5-15.5)	11.9(10.7-13.8)	14.95(13.2-16)	<0.001
Plaquetas (x103/μL), mdn (RIC)	250.5(196-344.5)	273(212-367)	237(180-327)	0.10
Metabolismo básico				
BUN (mg/dL), mdn (RIC)	21(15.6-35.7)	25.8(16.3-41.9)	19.6(15.3-29.7)	0.06
Creatinina > 1.3 mg/dL	30(20)	16(21)	14(18)	0.68
Glucosa(mg/dL), mdn (RIC)	140(119-182)	147.5(124-189)	135(117-180)	0.24
Glucosa ≥180 mg/dL	55(36)	23(30)	32(42)	0.12
Prueba de función hepática				
Bilirrubina Total >2.5	32(21)	26(34)	6(8)	<0.001
ALT ≥ 156	31(20)	24(32)	7(9)	0.001
AST ≥117	35(23)	26(34)	9(12)	0.001
Fosfatasa Alcalina ≥105	69(45)	38(50)	31(41)	0.25
Albúmina <3.5	97(64)	50(66)	47(62)	0.61
Reactantes de fase aguda				
Proteína C Reactiva ≥ 10.0	112(74)	52(68)	60(79)	0.14
Dimero D ≥1000 ng/mL	112(74)	66(87)	46(61)	<0.001
Ferritina ≥500 ng/mL	120(79)	66(87)	54(71)	0.017
Gasometría arterial				
pH, mdn, (RIC)	7.42(7.36-7.46)	7.39(7.34-7.45)	7.45(7.38-7.47)	0.0004
Lactato (mmol/L), mdn (RIC)	1.7(1.2-2.2)	1.7(1.4-2.1)	1.55(1.1-2.35)	0.33
Lactato >2 mmol/L	50(33)	24(32)	26(34)	0.73
PaO ₂ /FiO ₂ , <100	32(21)	10(13)	22(29)	0.01
PaO ₂ /FiO ₂ , <200 y >100	101(67)	56(74)	45(59)	0.05
Otros				
DHL ≥245 U/L	144(95)	74(97)	70(92)	0.14
Troponina I ≥ 20 pg/mL	115(76)	74(97)	41(54)	<0.001

Tabla 3. Características de las IFI.

Variable	N=76 (%)	p bivariada
Días desde ingreso UCI a diagnóstico de IFI, mdn (RIC)	8 (4-15)	
Días desde diagnóstico de IFI a inicio tratamiento, mdn (RIC)	3 (1.5-6.5)	
CAPA, mdn (RIC)	6 (3-9)	<0.01
CI, mdn (RIC)	14 (9-17)	<0.001
Mucormicosis, mdn (RIC)	5.5 (3-8)	0.37
Criptococosis, mdn (RIC)	11 (5-51)	0.42

Tabla 5. Manejo en UCI y desenlaces en pacientes con COVID-19 en UCI, comparación de casos de IFI vs controles.

Variable	General N=152	IFI N=76	Controles N=76	p bivariada
Muerte	71 (47%)	37 (49)	34 (45)	0.62
Estancia hospitalaria, mdn (RIC)	26 (16-41.5)	34.5 (23-51.5)	19.5 (11-28.5)	<0.0001
Estancia en UCI, mdn(RIC)	18 (10-27.5)	22 (16-42.5)	13 (5-23.5)	<0.0001
Duración VMI, mdn (RIC)	15 (9-25)	19.5 (13-28.5)	11 (7-22)	<0.0001
Posición prono	109 (72)	58 (76)	51 (67)	0.2
Uso de vasopresor	120 (79)	68 (89)	52 (68)	0.001
Hemodiálisis	12 (8)	9 (12)	3 (4)	0.07
Lesión cardíaca	23(15)	17(22)	6(8)	0.01

Trombosis venosa	20 (13)	12 (16)	8 (10.5)	0.33
TEP	17			
Yugular	1			
TVP	1			
Coinfección bacteriana	90 (59)	49 (64)	41 (54)	0.18

Tabla 6. Análisis bivariado y modelo de regresión logística múltiple de mortalidad en 152 pacientes con COVID-19 en UCI.

Variable	General N=152	Muertos N=71	Vivos N= 71	p bivariada	OR (IC95%) p multivariado
Edad, media (DE)	56.8(14)	60.2(14)	53.8(13.7)	0.005	1.03(1.0-1.06) 0.007
Hombre	112(74)	58(82)	54(67)	0.03	2 (0.9-4.3) 0.06
Obesidad	82(54)	36(51)	46(57)	0.51	-
Hipertensión	52(34)	25(35)	27(33)	0.80	-
Diabetes tipo 2	49(32)	24(34)	25(31)	0.69	-
ERCT	3(2)	2(3)	1(1)	0.59	-
Tabaquismo	23(15)	10(14)	13(16)	0.73	-
SOFA >=2	146(96)	69(97)	77(95)	0.50	-
Linfopenia	106(70)	50(70)	56(69)	0.86	-
Ct < 24	52(34)	32(45)	20(25)	0.008	2.6(1.2-5.3) 0.009
IFI	76(50)	37(52)	39(48)	0.62	-

CAPA	46/76(60.5)	27(73)	19(49)	0.03	1.4 (0.6-3.1) 0.35
Candidiasis	25(17)	7(10)	18(22)	0.04	0.5 (0.2-1.5) 0.23
Tratamiento antifúngico	70(46)	30(42)	40(49)	0.37	-

Figura A. Distribución de IFI en pacientes en la UCI

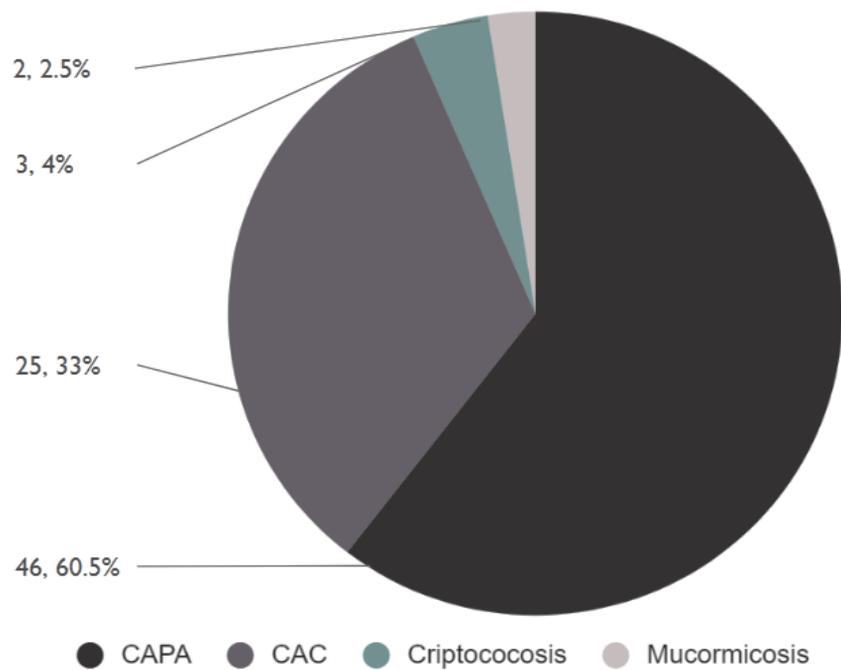
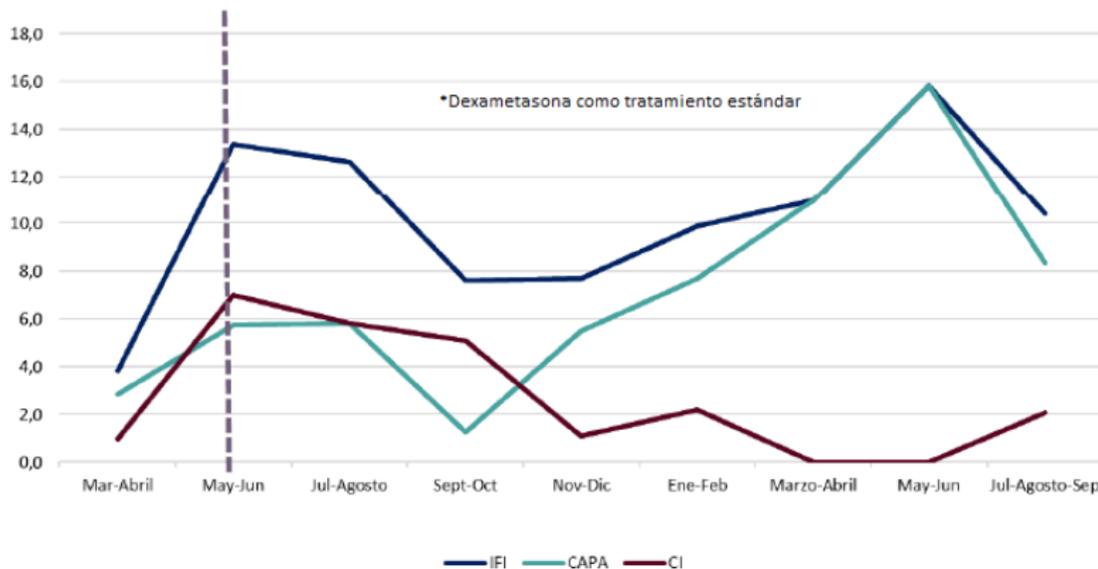


Figura B. Prevalencia de IFI por cada 100 ingresos/UCI



1.9 Análisis de resultados

En un período de 18 meses describimos la epidemiología de las IFI en pacientes con COVID-19, nuestra cohorte mostró una prevalencia de 10%, porcentaje mayor comparado con lo reportado por Giacomo Casalini et al. (2021) en más de 50 mil pacientes con COVID-19, donde se observó una prevalencia de 7%; y menor con respecto a lo descrito por Jean-Pierre Gangneux et al. (2021) en 565 pacientes con VMI en una UCI en Francia y en otros países de Europa, descrita entre 22.2-26.7% (White PL, 2021; Szabo BG, 2021). Lo anterior puede estar asociado al factor geográfico, el diseño de estudio, la heterogeneidad de los pacientes, los protocolos de vigilancia y las definiciones utilizadas para su clasificación.

Los pacientes que desarrollaron IFI durante su estancia en la UCI tuvieron características demográficas y clínicas similares comparadas con el grupo control. No obstante, la presencia de inmunosupresión farmacológica, enfermedad renal crónica, puntaje en escala de SOFA ≥ 2 y linfopenia fueron asociados con el desarrollo de IFI después de un análisis bivariado. En cambio, factores descritos previamente, tales como tratamiento específico para COVID (e.g. tocilizumab), administración de esteroide, presencia de diabetes y neutropenia no se vieron relacionados.

No hubo diferencia significativa en mortalidad entre personas con IFI y el grupo control (49 vs 45%, $p=0.62$), aunque las personas con IFI tuvieron peores desenlaces, concretamente, mayor estancia en UCI, hospitalización prolongada, mayor tiempo requiriendo VMI, mayor frecuencia de uso de vasopresor, hemodiálisis y complicaciones como lesión cardíaca asociada al COVID-19, lo que puede estar relacionado con una mayor gravedad basal.

Desde el comienzo de la pandemia, la infección por Aspergillosis ha sido documentada en pacientes graves con COVID-19. Los primeros reportes y series de casos indican altas tasas de incidencia (Koehler P, 2020; Alanio A, 2020; Van Arkel A, 2020), comparables con las de aspergilosis pulmonar asociadas a influenza (Schauwvlieghe, 2018; Blot SI. 2012). Aunque la prevalencia encontrada en el presente reporte fue menor que en nuestro trabajo previo (9,7%) y que en otros reportes internacionales en pacientes en UCI (9.8-10.2%), es el estudio epidemiológico más representativo hasta el momento en nuestra población, pues se consideró un período casi dos años con más de 760 pacientes en la UCI. (Roman-Montes, 2021; Mitaka H , 2021; Permpalung N, 2021; White PL, 2021).

La baja prevalencia reportada de CAPA, principalmente durante el inicio de la pandemia, puede deberse al reducido número de broncoscopias realizadas al comienzo de las infecciones por SARS-CoV-2, asociado a la preocupación por la generación de aerosoles, lo que suponía un alto riesgo laboral para el personal sanitario (Wahidi MW, 2020). Lo mencionado se observa al comparar la mayor prevalencia reportada por un hospital privado de la Ciudad de México (19%), en el cual se realizó cultivo de LAB y toma de GMN sérico a todo paciente con alta sospecha de CAPA (Velez, M-P, 2021).

Además, las circunstancias frecuentes que se dan en los pacientes críticos con síndrome de distrés respiratoria agudo, como inestabilidad hemodinámica, PEEP elevada y coagulopatía, pueden impedir la broncoscopia, haciendo que el cultivo de TA o el lavado bronquial no dirigido sean las únicas muestras respiratorias disponibles lo que puede explicar que el mayor porcentaje de casos de CAPA fueron clasificados como posibles (Mahmoud N, 2021).

Por otro lado, identificamos dos picos en las tasas de incidencia de CAPA en nuestro centro hospitalario, probablemente asociado al incumplimiento de las normas de calidad en los sistemas de ventilación ocurridos durante la ampliación de áreas críticas en respuesta a las olas ocurridas durante la pandemia. Figura B

Además, en un subanálisis de mortalidad en pacientes con CAPA versus controles, se encontró que los pacientes que no recibieron tratamiento antifúngico tuvieron mayor mortalidad en comparación con aquellos tratados OR 2.2 (IC95% 1.7-2.82).

En cuanto a la CI, se ha descrito que es una IFI menos frecuente asociada a COVID-19, se identificó una prevalencia de 3.2% similar a la observada en estudios realizados en pacientes hospitalizados en UCI (2.5-5.1%) (Chowdhary A, 2020; Bonazzetti C, 2021; Giacobbe D-R, 2020; Macauley P, 2021). El tiempo entre la admisión a UCI hasta el diagnóstico fue de 14 días, similar a lo reportado en recientes metanálisis, 12.9 días y 13.5 días (Zhang, 2021); su presencia puede relacionarse con la estancia prolongada en UCI, dispositivos invasivos, antecedente de procedimiento invasivos y uso de esteroides concomitantes como se observó en esta cohorte.

Así mismo, se identificó un brote de CI relacionada a catéter de *C. parapsilosis* resistente a fluconazol en pacientes sin antecedente de haber recibido antifúngico al comienzo de la pandemia, consecuencia del incumplimiento en las medidas rutinarias de prevención de infecciones durante este período y que posterior a la capacitación del personal en el instituto se observó un descenso en el número de casos como se observa en la Figura A. Otros factores que pudieron haber influido en este proceso es la disminución de la proporción del personal por paciente, la disponibilidad limitada de protección personal y los cambios en las prácticas de limpieza y desinfección. Cabe destacar que el incumplimiento de las prácticas de prevención de infecciones es una de las razones que condujeron probablemente a los brotes de *C. auris* en Florida (USA) y en Monterrey (México), así como en otras partes del mundo (Prestel C, 2021; Magnasco L, 2021; Villanueva-Lozano H, 2021; Allaw F, 2021; Perman J, 2020; Chowdhary A, 2020). Es importante mencionar que el primer brote por *C. parapsilosis* fluconazol resistente reportado en nuestro país fue en 2020 por hospital de segundo nivel de la zona, lo que podría representar la introducción de una clona a nivel local (Corzo-León DE, 2020).

A finales de junio de 2020, tras los resultados preliminares del ensayo RECOVERY [Government UK], nuestro centro implementó el uso de dexametasona como tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 con uso de oxígeno suplementario. Antes de esa fecha, el uso de esteroides para la COVID-19 no estaba estandarizado, sin embargo, no observamos relación en la temporalidad con la implementación de esta medida. Así mismo, el uso de tratamientos dirigidos contra COVID-19 (e.g. esteroides y agentes biológicos) han sido propuestos como factores de riesgo para CI (Riche, 2020 (Riche-W CV, 2020; Antinori S, 2020), en este estudio no identificamos asociación.

Identificamos una mortalidad asociada a CI menor a la reportada por estudios previos probablemente relacionado al alto porcentaje de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico y que el principal agente aislado fue *C. parapsilosis*, siendo esta especie reportada previamente como una especie con menor tasa de letalidad comparada con *C. albicans* y *C. glabrata*, según un estudio realizado por Horn y colaboradores (Horn DL, 2020).

La criptococosis es una infección oportunista de meningoencefalitis en pacientes con VIH/SIDA, pacientes con neoplasias malignas, receptores de trasplantes de órganos y pacientes reciben inmunosupresión farmacológica. La asociación de la criptococosis y la COVID-19 no está clara, aunque el uso de esteroides o inmunomoduladores podría afectar a la reactivación de la infección criptocócica. Hasta la fecha, sólo se han notificado unos pocos casos (Alegre-González D, 2021).

1.10 Conclusiones

Encontramos una prevalencia de 10% de IFIs en pacientes en estado crítico durante la pandemia de COVID-19. La infección fúngica más frecuente fue CAPA.

La mayor incidencia de la CI ocurrió al principio de la pandemia, debido a fallas en el control de infecciones, relacionadas con la conversión de nuestro hospital en un centro COVID-19. La mayor incidencia de CAPA ocurrió posteriormente debido a la ampliación de áreas críticas en zonas con ventilación inadecuada y mantenimiento insuficiente.

La presencia de IFI no se asoció con mayor mortalidad, sin embargo, la mayor edad, el sexo masculino, un valor de CT de RT-PCR de SARS-CoV-2 al diagnóstico se asocian de manera independiente con un incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IFI.

CAPÍTULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

1 Datos históricos

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCMNSZ es uno de los Institutos Nacionales de Salud de la Secretaría de Salud de México que brinda atención médica de tercer nivel a adultos. Desde su concepción, se planeó como un modelo de atención médica en asistencia, docencia e investigación.

Se inauguró bajo el nombre de Hospital de Enfermedades de la Nutrición el 12 de octubre de 1946. En 1978, se decide extender las funciones en otros campos y realizar un cambio de nombre en homenaje al fundador, siendo este Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. Se incorporan al nombre los términos de Ciencias Médicas, para destacar su carácter de centro de conocimiento y desarrollo de la medicina en su enfoque integral. (INCMNSZ, 2020)

2 Geografía local

2.1 Datos Históricos

Tlalpan es una delegación, que forma parte del sur de la Ciudad de México. El significado de Tlalpan es sobre la tierra, lugar de tierra firme.

En este territorio vivió una sociedad compleja, que poseía un culto a los ancestros, como al dios del fuego "Hueheteotl" y a la montaña de agua "Ajusco" desde hace más de 2000 años. Los antiguos habitantes heredaron el centro ceremonial de Cuicuilco "lugar de los cantos y danzas", la pirámide de Tenantongo en el Bosque de Tlalpan y vestigios en el centro histórico de Tlalpan construidos en el período preclásico del 800 a.C. al 200 d.C.

Después de la conquista española al pueblo de Tenochtitlán, en los inicios de la época novohispana con cambios en la política, economía, social y cultural. Dentro de los cambios culturales y religiosos, se realizó la construcción de templos católicos y conventos como el dedicado a San Agustín Obispo. Se denominó al territorio durante 300 años el pueblo San Agustín de las Cuevas.

En 1827, se renombró a San Agustín de las Cuevas como Tlalpan otorgándole el título de ciudad y capital del Estado de México. Se incorporó a la era del progreso al recibir los primeros trenes de vapor en 1869. (Alcaldía de Tlalpan, 2020) Tres fábricas fueron instaladas en Tlalpan: la de hilados y Tejido La Fama Montañesa; la de casimires, alfombras y artículos de lana de San Fernando; y la de papel de Peña Pobre a principios del siglo XX. (México Desconocido, 2016)

Durante la presidencia de Álvaro Obregón, se modificó el artículo 73 fracción VI de la constitución mexicana, en 1928, donde se modificó la organización política y administrativa del Distrito Federal. Se conformó una entidad federativa llamada Ciudad de México, formada por 12 delegaciones, siendo una Tlalpan (Gaspar, 1983)

2.2 Geografía Local

2.2.1 Localización

Tlalpan es una de las delegaciones de la Ciudad de México, siendo la alcaldía con más territorio de esta entidad, con un área de 312 kilómetros cuadrados, representando el 20.7% de la ciudad. (INAFED, 2003)

Situada al sur de la cuenca, en las coordenadas geográficas 19° 09'57'' latitud Norte y 99° 09'57'' de longitud Oeste del Meridiano de Greenwich.

Colinda al norte con las alcaldías de Coyoacán y Álvaro Obregón, al oriente con Xochimilco y Milpa Alta, al poniente con Magdalena Contreras y el Estado de México y al sur con el estado de Morelos.

Hospeda a las instituciones de salud más importantes del país. Institutos Nacionales de Enfermedades Respiratorias (INER), Ciencias Médica y Nutrición, Neurología y Neurocirugía, Medicina Genómica, Rehabilitación, Cancerología, Cardiología, Psiquiatría y Médica Sur. (Alcaldía Tlalpan, 2021)

2.2.2 Orografía

El suelo en Tlalpan es rocoso con numerosas estructuras volcánicas. La altitud máxima es de 3930 metros que corresponden al Cerro de la Cruz del Marqués y la mínima altitud 2260 metros y se fija en alrededores al cruce en las avenidas Anillo Periférico y Viaducto Tlalpan.

La elevaciones que rebasan 3 mil metros son los cerros Pico de Águila, los Picachos, Santo Tomás, Quepil, Mezontepec, El Judío, Caldera y el Guarda. Entre los volcanes más altos el Pelado, Malacatepetl, Olalice, Oyameyo, Acopiazco, Tesoyo y Xitle. (INAFED, 2003)

2.2.3 Hidrografía

La red hidrográfica está conformada por arroyos intermitentes que recorren cortos trayectos. Actualmente solo existen los cauces de los que fueron los ríos San Buenaventura y San Juan de Dios. La fuente del San Buenaventura fue el Pedregal del Xitle al sur del volcán.

El río San Buenaventura recorre de Oeste a Este juntándose con el lago de Xochimilco, por Tomatlán y enfilando a la Ciudad de México. El río San Juan de Dios recorre de Sur a Norte, se le une un río afluente que desciende del Pedregal del Xitle.

El río Parres, cercano al pueblo del mismo nombre, su origen se encuentra en el cerro Caldera el Guarda. A este río se le unen corrientes de lluvia del cerro Omeyo y desemboca en la presa de San Lucas Xochimilco.

Otro río intermitente, que se encuentra limitando las delegaciones Tlalpan y Magdalena Contreras. (INAFED, 2003).

2.2.4 Clima

Tlalpan tiene cinco tipos o subtipos de climas. El 32% de la superficie tiene clima templado subhúmedo con lluvias y mayor humedad en verano. Un 6% de la superficie con clima templado subhúmedo con lluvias en verano y de media humedad. El 0.33% de la extensión territorial, temperatura templada subhúmeda con lluvias en verano y menor humedad. 17.7% con atmósfera semifría húmeda con lluvias en verano. Un 44% de la demarcación clima semifrío subhúmedo con lluvias en verano.

Las temperaturas medias anuales en las partes más bajas oscilan entre 10 y 12 grados centígrados, las de mayor altitud son menores a 8°C. (INAFED, 2003).

2.2.5 Flora

La flora está constituida por una especie llamada "Palo Loco" siendo una variedad de matorral heterogéneo, con diferencia en la composición floral.

Se produce pirul y encino de especies duras principalmente. Le sigue el pino, al sur y sureste de Xitle y en las regiones altas del Ajusco. Variedad de ocote, jacalote, oyamel y aile.

Los bosques de coníferas y diversas especies de cedros se encuentran en las zonas montañosas. La vegetación arbórea se integra por madroño, cuchara y huejote. En la cima de los cerros crecen helechos y musgos.

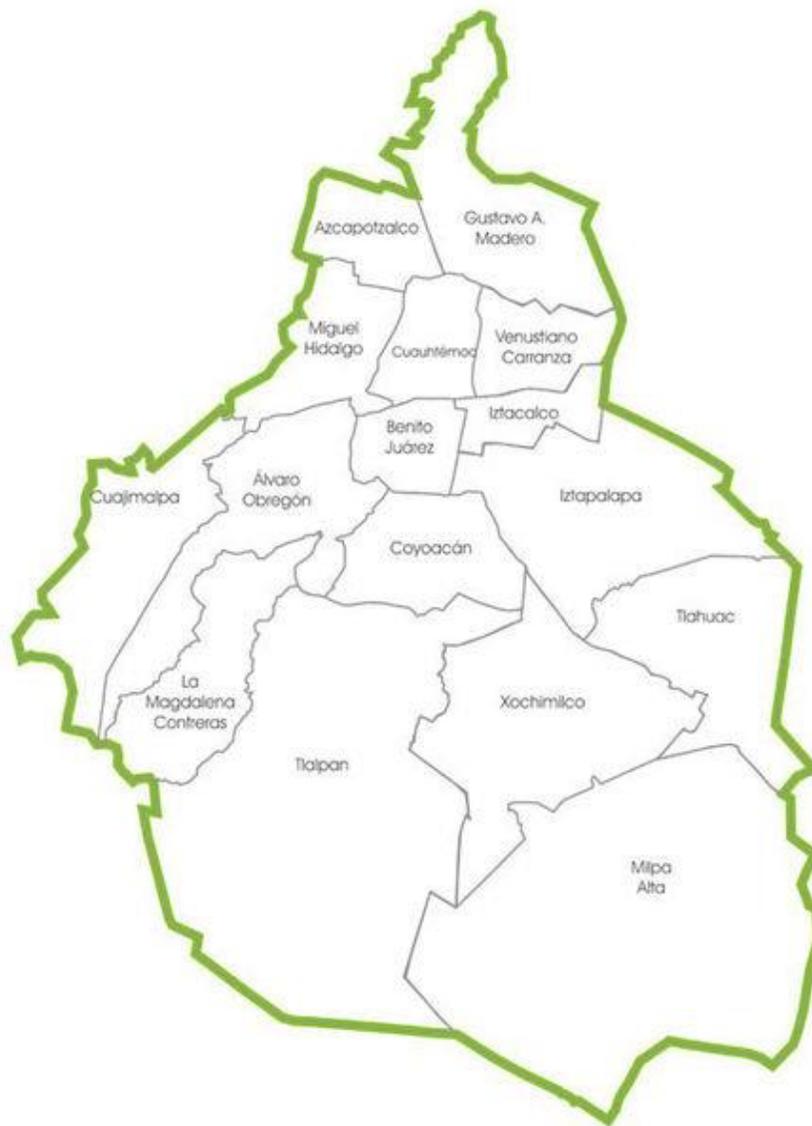
Encontramos el crecimiento abundante de zacate grueso, zacatón de cola de ratón, zacayumaque, zacate blanco, pasto de escoba y pasto amarillo. En los matorrales, crece jarilla verde, limoncillo, zarzal escoba o perilla, chia, hedinodilla y mejorana. (INAFED, 2003).

2.2.6 Fauna

En Tlalpan la fauna silvestre se desarrolla dentro del Pedregal, en las fisuras de las rocas existe vegetación del zacatón y palo loco, lo que propicia la proliferación de fauna como el tlacuache, conejo, ardilla, armadillo y tuza. En las regiones altas y apartadas existen mamíferos, zorrillo y el coyote. (INAFED, 2003).

2.3 Mapas

2.3.1 Mapas del estado



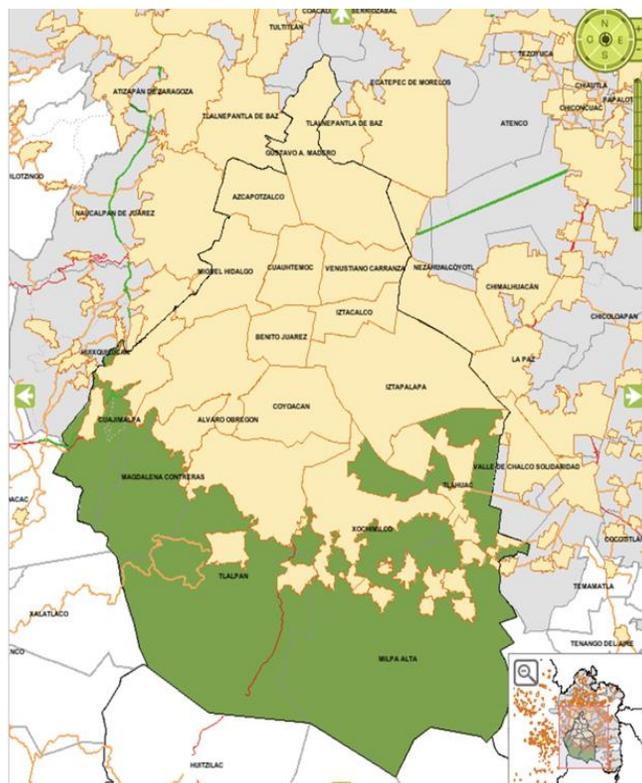
(Google Images, 2021).

2.3.2 Mapas del municipio o delegación



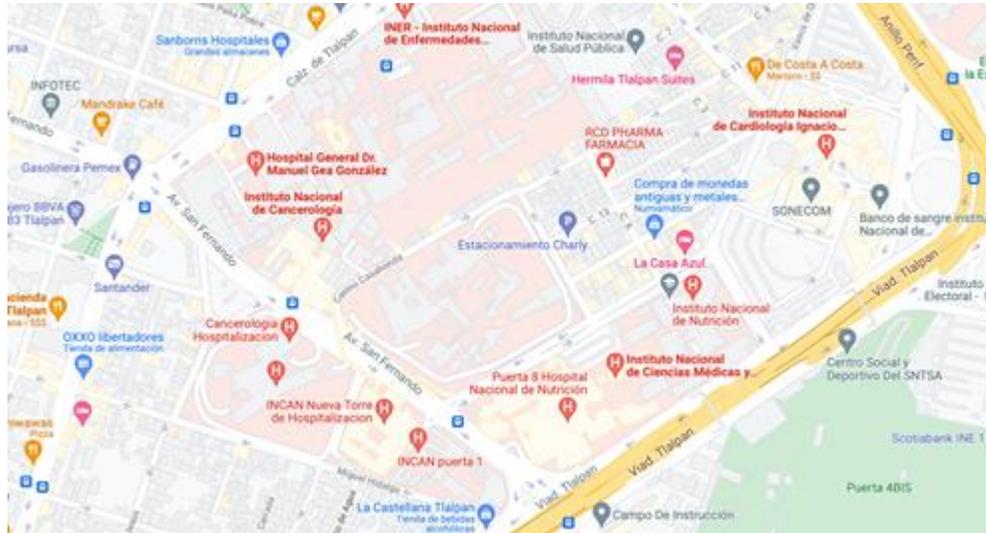
(Google Maps, 2021).

2.3.3 Mapas de características geográficas



(SEDUVI, 2020).

2.3.4 Croquis de la comunidad o zona



(Google Maps, 2021)

3 Indicadores demográficos y estadísticas vitales

3.1 Población total

La población total de la CDMX en el 2020 según datos de INEGI, fue de 9,209,944 habitantes. Dentro de la población se reportó un total de 4,805,017 (52.3%) de mujeres y 4,404,927 (47.8%) hombres. Siendo la Ciudad de México el 2º lugar a nivel nacional por su número de habitantes. (INEGI, 2020)

3.1 Población y seguridad social

La población en Tlalpan, utiliza con mayor frecuencia dentro de las opciones para la atención de salud en el 2020 IMSS (Seguro social), centro de salud u hospital de SSA (Seguro Popular) y consultorio de farmacia. Los seguros sociales que tuvieron un mayor número de personas fueron el seguro popular o para una nueva generación. (Data México, 2021).

3.2 Densidad de población

En la Ciudad de México se encuentra una densidad de población de 6163.3 habitantes por kilómetro cuadrado, contraste con la media nacional de 64.3 (INEGI, 2021).

3.3 Población por localidad o delegación

La delegación de Tlalpan según datos reclutados por la INEGI en el censo de población y vivienda en 2020, la población fue de 699,928 habitantes (47.8% hombres y 52.2% mujeres) (Data México, 2021]

3.4 Índice de envejecimiento

Los datos del censo de población y vivienda del 2020, reportaron que en Tlalpan la población se encuentra concentrada en los rangos de edad de 20 a 24 años (57,573 habitantes), 25 a 29 años (56,410 habitantes) y 30 a 34 años (54,450 habitantes). Concentrando un 24.1% de la población total (Data México, 2021].

Mientras que en la encuesta intercensal INEGI (2015), reportó que del total de la población de la Ciudad de México, 870,156 son personas adultas mayores; 60 años de edad. La alcaldía de Tlalpan concentra un 10.3% (86,699 personas adultas mayores), siendo 5.82% de mujeres y 4.47% de hombres.

En el 2015 el proceso de envejecimiento aumentó en un 2.1% con respecto al 2010, con 41.5% de índice de envejecimiento, siendo el décimo lugar en la Ciudad de México. (Tlalpan Alcaldía , 2019)

3.5 Migración

Los migrantes que ingresaron en Tlalpan desde el 2015 la mayoría proviene de Estados Unidos (415 personas), Brasil (296 personas) y Colombia (248 personas). Las principales causas de migración fueron familiares (682 personas), educativas (582 personas) y económicas (480 personas). (Data México, 2021)

3.6 Tasa de Natalidad

En Tlalpan la tasa de natalidad en promedio es de 1.2 hijos por cada mujer entre 15 y 49 años de edad habitante de la alcaldía. (CDMX, 2015)

3.7 Tasa de fecundidad

La tasa global de fecundidad en Tlalpan es 1.63, el cual está arriba del promedio de la tasa en Ciudad de México (1.58). (CDMX, 2015)

4 Indicadores sociales

4.1 Educación

Los principales grados académicos en Tlalpan en el 2020, fueron secundaria (134k personas o 24.6%), licenciatura (134k personas o 24.6%) y preparatoria o bachillerato general (122k personas o 22.6%). (Data México, 2021)

4.2 Grupos vulnerables

En el 2015 en Tlalpan, el 30.3% de la población se encuentra en situación de pobreza moderada y 1.79% en pobreza extrema. La población vulnerable por carencias sociales es un 26.2% y la población vulnerable por ingresos del 8.14% (Data México, 2021)

4.3 Vivienda

4.3.1 Organización familiar

En la Ciudad de México, el 10% de los hogares de menores ingresos, tuvieron un ingreso promedio trimestral de \$15.1k MX en el 2020. Mientras que el 10% de los hogares de mayores ingresos tuvieron un ingreso promedio trimestral \$202k MX. (Data México, 2021)

4.3.2 Disponibilidad de Agua

En Tlalpan se reporta que solo el 4.14% no cuenta con una red de suministro de agua. (Data México, 2021)

4.3.3 Eliminación de excretas

El 0.32% de la población en Tlalpan en el 2020, no tiene acceso al sistema de alcantarillado, el 0.35% no tiene baño. (Data México, 2021)

4.3.4 Eliminación de basura

La alcaldía en Tlalpan cuenta con un programa de recolección de basura, promoviendo la separación de residuos entre orgánica e inorgánica. (Tlalpan Alcaldía, 2021)

4.4 Vías de comunicación

Tlalpan tiene una estructura en sus vías de comunicación constituida por una vialidad transversal en sentido oriente-poniente que es el Anillo Periférico, tres vialidades de acceso y conexión con Coyoacán por la avenida Insurgentes Sur, Calzada de Tlalpan y Viaducto Tlalpan. Además tiene 2 vialidades que cruzan la alcaldía de norte a sur, las Avenidas Canal de Miramontes y División del Norte. (Gobierno de la Ciudad de México, 1997)

4.5 Medios de comunicación

En Tlalpan en el 2020 se reportó que se tiene un acceso a internet en un 75.1% de los hogares, 59.6% tienen computador, 46.6% televisión de paga, 34.4% acceso a servicio de películas y 20.4% consola de videojuegos.

Como medio de transporte el 54.2% disponen de automóvil, 7.18% motocicleta y el 10.9% usan bicicleta. Se reportó en el 2020 que el 44.3% caminan como medio de transporte para ir al trabajo, mientras que el 55.4% usa el transporte público para ir a su lugar de estudios. (Data México, 2021)

4.6 Nutrición

4.6.1 Alimentos más frecuentes

Brinda una amplia oferta gastronómica en el Centro Histórico y en las rutas turísticas, que va desde la comida tradicional mexicana y derivados del maíz hasta cocina internacional. Para la Ciudad de México menos del 40% de los preescolares consumen leguminosas al menos tres días a la semana, mayor consumo de frutas, verduras y carnes no procesadas. En los adolescentes se encontró un mayor porcentaje de consumidores de frutas. En los adultos se observó un mayor consumo de leguminosas, pero menor de frutas, verduras, carnes no procesadas y lácteos. En áreas urbanas tiene mayor consumo de comida rápida y antojitos mexicanos. (Gaona E, 2018)

4.6.2 Obtención de alimentos

En la Ciudad de México la mayor parte de los alimentos se obtienen en la compra de víveres en lugares comerciales. En la ciudad también se realizan algunos cultivos como el del maíz, árboles frutales (371.5 hectáreas de la ciudad) y otros como romeritos, maguey y amaranto. (CDMX, 2021)

4.7 Economía

4.7.1 Población económicamente activa

La Ciudad de México en el segundo trimestre del 2021, tiene una tasa de participación laboral de 57.2%, con un aumento porcentual de 3.29% respecto al trimestre anterior. La tasa de desocupación fue de 7.26%. (Data México, 2021)

4.8 Energía Eléctrica

En la alcaldía de Tlalpan, sólo el 0.14% no posee acceso a la energía eléctrica. (Data México, 2021)

4.9 Contaminantes ambientales

En el país como resultado de actividades económicas, sociales y culturales, durante el 2018 se recolectó diario en promedio 107,055,547 kilogramos de residuos sólidos urbanos. Entre el 2010 y 2018 con un incremento de 20,713,127 kg diarios en promedio. Todo esto debido al aumento de las actividades comerciales y la población. (INEGI, 2020)

4.10 Religión

La religión de la Ciudad de México tiene una distribución similar a la del resto del país. La mayor parte del país es católica, en promedio el 82% de los habitantes en cada colonia. Las alcaldías con más católicos son Magdalena Contreras (86.6%), Álvaro Obregón (85.5%) y Milpa Alta (85.2%).

Cuenta con 12 templos religiosos construidos en la época virreinal. San Lorenzo Huipulco, San Pedro Apóstol, El Calvario, San Agustín de las Cuevas, La Purísima Concepción Chimalcoyotl, San Pedro de Verona Mártir, San Andrés Totoltepec, San Miguel Arcángel en Xicalco, Magdalena Petlacalco, San Miguel Arcángel y Santo Tomás Apóstol en Ajusco y San Miguel Arcángel en Topilejo. (Alcaldía Tlalpan, 2021)

Otro grupo importante en la CDMX, son los miembros de la comunidad judía, concentrada en las zonas de Polanco y Bosques de las Lomas. Las personas que no se identifican con ninguna religión viven alrededor de las colonias del centro de la Ciudad de México. (Más por más, 2016)

4.11 Servicios para el recreo comunitario

Tlalpan posee diversos sitios para la recreación de sus habitantes como áreas naturales protegidas, zonas arqueológicas, zonas de ecoturismo y museos.

Las áreas naturales protegidas que se encuentran en Tlalpan son las cumbres del Ajusco, el volcán Xitle. La pirámide de Cuicuilco, forma parte de las zonas arqueológicas. Zonas de ecoturismo como el bosque de Tlalpan. Además de museos como el del tiempo, la casa Frissac (Alcaldía Tlalpan, 2020)

4.12 Hábitos y Costumbres

4.12.1 Fiestas civiles y religiosas más importantes

Las fiestas más importantes son la “fiesta chica” el jueves de Corpus Christi y la “fiesta grande” dedicada al santo patrono el 30 de noviembre. (Alcaldía Tlalpan, 2020)

5 Daños a la salud

5.1 Mortalidad general

5.1.1 Mortalidad por grupos de edad y causas

De acuerdo con el reporte de INEGI/SEDESA en 2016, la principal causa de mortalidad general en Tlalpan es enfermedades de corazón con una tasa por cada 100 000 habitantes de 559.8, seguida de diabetes mellitus (109), tumores malignos (87.3), enfermedades cerebrovasculares (84.7), enfermedades del hígado (26.6), influenza y neumonía (22.3), enfermedades pulmonares obstructivas crónica (18.1), accidentes (15.1), etc.

5.1.2 Tasa de mortalidad

La tasa de mortalidad, en la Ciudad de México en el año 2016 se registró de 6.8%, mayor a la nacional (5.8%). (EBCO, 2018)

5.2 Morbilidad

5.2.1 Principales causas de morbilidad enfermedades transmisibles

Las principales causas de morbilidad en la CDMX durante el 2020 fueron: infecciones respiratorias agudas, COVID-19, influenza, infección de vías urinarias, infecciones gastrointestinales por otros microorganismos y las mal definidas, úlceras, gastritis y duodenitis, conjuntivitis, gingivitis y enfermedad periodontal, neumonías y bronconeumonías. (Secretaría de Salud de la Ciudad de México, 2020)

5.2.2 Principales causas de morbilidad enfermedades no transmisibles

Las principales causas de morbilidad de las enfermedades no transmisibles son obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II), insuficiencia venosa periférica, depresión, asma, hiperplasia prostática. (Secretaría de Salud de la Ciudad de México, 2020)

5.3 Brotes Epidemiológicos

Desde marzo del 2020 se declara pandemia la enfermedad por SARS-CoV-2. Hasta el 30 de diciembre del 2021 se reporta un total de 1,000,738 casos acumulados de COVID 19, muertes 52819 en la CDMX (Secretaría de Salud, 2021)

CAPÍTULO III DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD E INFRAESTRUTURA

1. Recursos y Servicios de Salud

1.1 Infraestructura en Salud

El INCMNSZ es un hospital de la Secretaría de Salud de tercer nivel de atención, ubicado en un terreno de 30 000 metros cuadrados. En el instituto se brinda atención en varias áreas como medicina interna y sus subespecialidades, anestesiología, cirugía, nutrición, investigación médica. **Cuenta con 167 camas de hospitalización, 14 camas en UCI y 8 en terapia intermedia. En marzo de 2020, debido a la conversión en centro COVID, se incrementó a 50 camas de UCI.** (INCMNSZ, 2020)

1.2 Infraestructura de la Secretaría de salud

El INCMNSZ es un hospital de tercer nivel, cuenta con una sala de urgencias, área de atención médica continua, hospitalización, unidad de terapia intensiva, quirófanos, área de recuperación, laboratorio central, área de estudios de imagen (radiografías, tomografías, resonancias magnéticas y ultrasonidos), torre de consultorios, laboratorio de microbiología, laboratorios de investigación.

El INCMNSZ es un hospital de la Secretaría de Salud de tercer nivel de atención, durante 2021 más de 3 000 pacientes hospitalizados y >10 000 ambulatorios fueron atendidos (INCMNSZ, 2020).

CAPÍTULO IV ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL

Sede	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Candidato	Eduardo Saul Bojorges Aguilar
Tutor	Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Horarios	De lunes a viernes entrada 8:00 hrs y salida 14:00 hrs

ACTIVIDAD	MES CALENDARIO PROGRAMADO											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diseño y Desarrollo Técnico	X	X										
Estudio Piloto		X	X									
Validación de Instrumento		X										
Recolección de Datos		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Procesamiento de Datos									X	X	X	
Análisis de la Información										X	X	
Redacción del Informe Final											X	X
Elaboración de Artículo											X	X

Actividades diarias

- Asistencia y apoyo en consulta clínica.
- Selección de pacientes con criterios de inclusión y exclusión para el protocolo de investigación.
- Realización de base de datos.
- Discusión de casos clínicos y bibliografía asociadas al protocolo de investigación y al departamento de infectología
- Asistencia a sesiones académicas y clínicas complementarias en el departamento.
- Asistencia a seminarios y actividades académicas.

V. CONCLUSIONES SOBRE MI SERVICIO SOCIAL.

1.1 En relación a mi formación como persona.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se caracteriza por ser uno de los mejores hospitales del país e incluso del mundo. Por tal motivo, integrarse en él como pasante o profesionalista resulta altamente estimulante para cualquier persona. A nivel personal encontré crecimiento en mis actitudes y aptitudes en niveles varios. A continuación, intentaré hacer un recuento que medianamente haga justicia al vasto desarrollo que me brindó el INCMNSZ.

Primeramente, considero importante mencionar que ha sido todo un privilegio poder realizar mi servicio social en un Instituto que siempre he admirado. Empezando por su enfoque integral que me proveyó de una formación sólida y competitiva, el Instituto continuó siempre siendo un semillero de virtudes. Durante mi servicio social, reafirmé mi compromiso con la preservación y restauración de la calidad de vida del ser humano, construí relaciones con mis colegas basadas en el compañerismo y la empatía, y realicé mis labores observando siempre absoluta lealtad y orgullo de pertenecer a una institución de tanto prestigio.

Aunado a lo anterior, el Instituto se convirtió en el mejor lugar para seguir cultivando mi curiosidad y averiguar el por qué de las cosas. La investigación y generación constante de conocimiento en materia de ciencias de la salud lo ha posicionado como el mejor hospital del país y uno de los mejores del mundo. Durante mi tiempo en el Instituto, reforcé mis conocimientos, adquirí valores y exploté mi capacidad crítica en las diferentes investigaciones en las que tomé parte.

1.2 En relación a mi formación profesional.

El día a día dentro del INCMNSZ exigía capacidad para resolver problemas constantemente. Para poder sobrellevar esta responsabilidad era vital un pensamiento lógico, crítico y creativo. Lógico para poder entender la correlación entre los factores del problema y sus posibles soluciones. Crítico para analizar las causas y ponderar la efectividad de las vías de solución. Y creativo para poder siempre imaginar nuevas formas de solucionar problemas y prevenirlos en el futuro.

Indudablemente las relaciones interpersonales presentaban retos como parte de esos problemas que debíamos resolver día con día. Las virtudes de tolerancia y respeto a la diversidad cultural eran vitales para poder llegar a acuerdos. El Instituto siempre nos brindó tanto espacio para crecer como seres humanos como nos brindó para crecer como profesionales de la salud.

Precisamente en esta intersección entre lo humano y lo profesional se encuentran los cuatro principios de bioética en los que tanto hincapié se hace durante los estudios universitarios, pero que sólo se terminan de entender una vez que se inicia la práctica profesional. Fue hasta que inicié mi servicio social en el Instituto que afronté en su totalidad las implicaciones (positivas y negativas) que tenía ejercer mi autonomía; puse a prueba mi compromiso con beneficiar al otro y curar sus daños o, en su caso, velar por su bienestar; asumí la responsabilidad pública que tengo como profesional de la salud y como ciudadano de no dañar al otro y, por el contrario, prevenir sus daños; y ejercí mi obligación de observar justicia y legalidad en los procesos en los que fui parte. Todo esto lo hice desde mi posición de pasante, pero sin duda me nutrió como ser humano y me acompañará por el resto de mi vida.

1.3 En relación a mi aportación a la comunidad.

Considero que el médico general es un profesional de las ciencias de la salud con una formación tanto científica como humanística. Abordamos los procesos de salud y enfermedad desde una dimensión biológica, psicológica y social, entendiendo que hay factores en dichos procesos que se escapan a lo científico; trabajamos en conjunto con la comunidad y nos apoyamos de otros profesionales en la resolución de problemas individuales y colectivos. A través de una comprensión holística, somos responsables de fomentar, restituir y rehabilitar la salud del ser humano.

Dicho lo anterior, coincido con la OPS y la OMS en que el médico egresado debe tener una vocación humanística, así como un alto compromiso académico y curiosidad científica. Estas cualidades se ven alimentadas por el desarrollo metodológico en lo biológico y en lo social. Además, es vital mantener una preocupación irrestricta por la calidad de nuestras tareas y conductas, siempre respaldadas por los principios de la ética moderna, la búsqueda de la equidad y la eficiencia social.

Adicionalmente, considero que una de las principales aportaciones que pude hacer a la comunidad fue ofrecerles un trato personal y cálido. Dado que una labor ineludible del profesional de la salud es el contacto con los pacientes, el servicio social me dio la oportunidad de adquirir nuevas habilidades sociales enfocadas en identificar problemáticas actuales y tomar una postura ante ellas. Así, una de las nociones que me permití deconstruir fue la de género, entendiendo que las identidades de género rebasan el binarismo de hombre y mujer. También fortalecí mi capacidad de empatía con personas de la tercera edad, quienes frecuentemente confiaban en mí situaciones personales con la única intención de ser escuchadas. Finalmente, adopté una consciencia intercultural que me permitiera entender que todos los pacientes vienen de contextos socioculturales diferentes, y que es necesario cuestionar constantemente nuestras creencias y permitirnos conocer nuevas formas de ser y de pensar.

El servicio social me permitió conocer y desarrollar capacidades para abordar los problemas de salud de manera crítica, a través del manejo de la metodología científica. Como parte inherente de este proceso, también fui capaz de reconocer mis alcances y limitaciones, aplicando permanentemente la interdisciplinariedad. Así, independientemente del área geográfica o contexto social del paciente, realicé acciones de salud (tanto individuales como colectivas) que tomaran en cuenta las diferentes esferas de la vida humana en las que se inserta la salud pública. Durante mi estancia, conocí la importancia de las acciones de promoción de la salud y prevención de las enfermedades. Aprendí sobre lo que se debe integrar en el primer contacto de la pirámide de atención a la salud, sin perder la relación dinámica y permanente con el segundo y tercer contacto.

1.4 En relación a mi institución educativa.

En primera instancia, quisiera agradecer a la Universidad Autónoma Metropolitana, por mantener su compromiso de formar profesionales y ciudadanos de buena calidad, con liderazgo y capacidad de cambio en el contexto social y profesional. Los valores que me fueron sembrados desde mi ingreso, los cultivé durante el servicio social y el día de hoy son parte fundamental de mi identidad como profesional y ser humano. Me concibo como una persona preocupada por un desarrollo profesional constante y comprometida con mejorar la calidad de vida del pueblo mexicano, desde la salud.

La UAM me infundió, primero que nada, honor. Durante mi formación académica siempre busqué defender el prestigio de mi institución, y es algo que continuaré haciendo como profesionista. Mi alma máter alimentó mi espíritu con ciencia y valores sociales. Me he forjado como un profesionista autónomo, que se responsabiliza por sus procesos de aprendizaje y sus decisiones. Gracias a la UAM, alimenté mi coraje y me convertí en una persona dispuesta a enfrentar desafíos que la hagan crecer y superarse.

Como un factor inherente al estudio de la Medicina, la UAM siempre insistió en la importancia de ser disciplinado para poder convertirme en un médico íntegro. Adicionalmente, integré a mi entendimiento el significado de interdisciplina. Un médico es hábil para resolver un sinnúmero de problemas, pero no puede trabajar solo. Mediante la articulación con otras disciplinas de las ciencias científicas y sociales, el médico cirujano atiende las necesidades de su comunidad y verdaderamente preserva la buena salud de su pueblo.

Finalmente, y siendo probablemente una de las virtudes más valiosas que obtuve de mi institución educativa, me gustaría mencionar la adaptabilidad. Se escuchan muchas historias de lo que es la vida de un estudiante de Medicina previo a ingresar a la carrera. Pero no es hasta que se vive en carne propia que se logra entender la importancia de aprender a adaptarse a nuevas circunstancias. Las exigencias académicas y emocionales que ha representado (y sin lugar a dudas, seguirá

representando) estudiar esta carrera, han puesto a prueba mi capacidad de resiliencia y adaptación. En muchas ocasiones me encontré en posiciones incómodas, completamente desconocidas para mí, y altamente demandantes. Lo único que me sacó adelante fue aprender a adaptar mi comportamiento y mis expectativas a la situación que estaba enfrentando. Y si bien en muchas ocasiones las lecciones que aprendí fueron descorazonadoras, el ser resiliente me ayudó a restablecer mi confianza y mi compromiso.

CAPÍTULO VI BIBLIOGRAFÍA

- Alanio, A., Dellièrre, S., Fodil, S., Bretagne, S., & Mégarbane, B. (2020). Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e48–e49. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30237-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30237-x)
- Alegre-González, D., Herrera, S., Bernal, J., Soriano, A., & Bodro, M. (2021). Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection associated to COVID-19. *Medical Mycology Case Reports*, 34, 35–37. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.10.001>
- Allaw, F., Kara Zahreddine, N., Ibrahim, A., Tannous, J., Taleb, H., Bizri, A. R., Dbaibo, G., & Kanj, S. S. (2021). First *Candida auris* Outbreak during a COVID-19 Pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. *Pathogens*, 10(2), 157. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020157>
- Alshammary, A. F., & Al-Sulaiman, A. M. (2021). The journey of SARS-CoV-2 in human hosts: A review of immune responses, immunosuppression, and their consequences. *Virulence*, 12(1), 1771–1794. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1929800>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Antinori, S., Bonazzetti, C., Gubertini, G., Capetti, A., Pagani, C., Morena, V., Rimoldi, S., Galimberti, L., Sarzi-Puttini, P., & Ridolfo, A. L. (2020). Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: An increased risk for candidemia? *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102564. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>
- Arastehfar, A., Carvalho, A., van de Veerdonk, F. L., Jenks, J. D., Koehler, P., Krause, R., Cornely, O. A., S. Perlin, D., Lass-Flörl, C., & Hoenigl, M. (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (capa)—from immunology to treatment. *Journal of Fungi*, 6(2), 91. <https://doi.org/10.3390/jof6020091>
- Bartoletti, M., Pascale, R., Cricca, M., Rinaldi, M., Maccaro, A., Bussini, L., Fornaro, G., Tonetti, T., Pizzilli, G., Francalanci, E., Giuntoli, L., Rubin, A., Moroni, A., Ambretti, S., Trapani, F., Vatamanu, O., Ranieri, V. M., Castelli, A., Baiocchi, M., ... Sasdelli, G. (2020a). Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: A prospective study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e3606–e3614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
- Bartoletti, M., Pascale, R., Cricca, M., Rinaldi, M., Maccaro, A., Bussini, L., Fornaro, G., Tonetti, T., Pizzilli, G., Francalanci, E., Giuntoli, L., Rubin, A., Moroni, A., Ambretti, S., Trapani, F., Vatamanu, O., Ranieri, V. M., Castelli, A., Baiocchi, M., ... Sasdelli, G. (2020b). Epidemiology

- of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: A prospective study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e3606–e3614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
- Bavirisetti, kiran. (2020). *Review of "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin."* <https://doi.org/10.14293/s2199-1006.1.sor-uncat.atfigj.v1.rpnimv>
- Bhimraj*, Adarsh & includes endorsement from the Society for Infectious Diseases Pharmacists.</p>
</div>. (n.d.). *COVID-19 guideline, part 1: Treatment and management.* <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>
- 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. *JAMA Network Open*, 4(8), e2119257. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19257>
- Bishburg, E., Okoh, A., Nagarakanti, S. R., Lindner, M., Migliore, C., & Patel, P. (2021). Fungemia in COVID-19 ICU patients, a single medical center experience. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 2810–2814. <https://doi.org/10.1002/jmv.26633>
- Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B., Tattevin, P., Che, D., & Dromer, F. (2014). Population-Based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerging Infectious Diseases*, 20(7), 1163–1169. <https://doi.org/10.3201/eid2007.140087>
- Bonazzetti, C., Morena, V., Giacomelli, A., Oreni, L., Casalini, G., Galimberti, L. R., Bolis, M., Rimoldi, M., Ballone, E., Colombo, R., Ridolfo, A. L., & Antinori, S. (2020). Unexpectedly high frequency of enterococcal bloodstream infections in coronavirus disease 2019 patients admitted to an Italian ICU: An observational study. *Critical Care Medicine*, 49(1), e31–e40. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004748>
- Buil, J. B., van Zanten, A. R. H., Bentvelsen, R. G., Rijpstra, T. A., Goorhuis, B., van der Voort, S., Wammes, L. J., Janson, J. A., Melchers, M., Heusinkveld, M., Melchers, W. J. G., Kuijper, E. J., & Verweij, P. E. (2021). Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands, December 2020 to May 2021. *Eurosurveillance*, 26(23). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.23.2100510>
- Carfi, A., Bernabei, R., & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Casalini, G., Giacomelli, A., Ridolfo, A., Gervasoni, C., & Antinori, S. (2021). Invasive fungal infections complicating COVID-19: A narrative review. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(11), 921. <https://doi.org/10.3390/jof7110921>

- CDC. (2020, February 11). *Cases, data, and surveillance*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html>
- Cevik, M., Bamford, C. G. G., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 842–847. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
- Chowdhary, A., Tarai, B., Singh, A., & Sharma, A. (2020a). Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2694–2696. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>
- Chowdhary, A., Tarai, B., Singh, A., & Sharma, A. (2020b). Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2694–2696. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>
- Clinical spectrum*. (n.d.). COVID-19 Treatment Guidelines. Retrieved January 25, 2022, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
- 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., Mellinshoff, 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. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(12), e405–e421. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30312-3)
- Corzo-Leon, D. E., Peacock, M., Rodriguez-Zulueta, P., Salazar-Tamayo, G. J., & MacCallum, D. M. (2020). General hospital outbreak of invasive candidiasis due to azole-resistant *Candida parapsilosis* associated with an Erg11 Y132F mutation. *Medical Mycology*, 59(7), 664–671. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa098>
- Coulombe, B. (2021). Faculty Opinions recommendation of 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <https://doi.org/10.3410/f.739339190.793581809>
- Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. (2021). *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). Reduction and functional exhaustion of T

cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>

Documentos de consulta para el personal de salud – Coronavirus. (n.d.). Retrieved January 25, 2022, from <https://coronavirus.gob.mx/personal-de-salud/documentos-de-consulta/>

Donnelly, J. P., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., Akan, H., Alexander, B. D., Andes, D., Azoulay, E., Bialek, R., Bradsher, R. W., Jr, Bretagne, S., ... Pappas, P. G. (2019). Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>

Du, Y., Tu, L., Zhu, P., Mu, M., Wang, R., Yang, P., Wang, X., Hu, C., Ping, R., Hu, P., Li, T., Cao, F., Hu, Q., Jin, Y., & Xu, G. (2020). Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546088>

Erratum: A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. (2012). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(8), 808–808. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.186.8.808>

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*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In *Coronaviruses* (pp. 1–23). Springer New York. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

Frater, J. L., Hall, G. S., & Procop, G. W. (2001). Histologic features of zygomycosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 125(3), 375–378. <https://doi.org/10.5858/2001-125-0375-hfoz>

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*, 7(7), 556. <https://doi.org/10.3390/jof7070556>

- Gangneux, J.-P., Bougnoux, M.-E., Dannaoui, E., Comet, M., & Zahar, J. R. (2020). Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *Journal de Mycologie Médicale*, 30(2), 100971. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971>
- Gangneux, J.-P., Dannaoui, E., Fekkar, A., Luyt, C.-E., Botterel, F., De Prost, N., Tadié, J.-M., Reizine, F., Houzé, S., Timsit, J.-F., Iriart, X., Riu-Poulenc, B., Sendid, B., Nseir, S., Persat, F., Wallet, F., Le Pape, P., Canet, E., Novara, A., ... Bougnoux, M.-E. (2021). Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: The French multicentre MYCOVID study. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00442-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00442-2)
- Giacobbe, D. R., Battaglini, D., Ball, L., Brunetti, I., Bruzzone, B., Codda, G., Crea, F., De Maria, A., Dentone, C., Di Biagio, A., Icardi, G., Magnasco, L., Marchese, A., Mikulska, M., Orsi, A., Patroniti, N., Robba, C., Signori, A., Taramasso, L., ... Bassetti, M. (2020). Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(10). <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
- 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., ... Zoia, E. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with sars-cov-2 admitted to icus of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Harries, A., & Takarinda, K. C. (2020). Faculty Opinions recommendation of Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <https://doi.org/10.3410/f.737797860.793574198>
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., ... Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hoenigl, M., Arastehfar, A., Cornely, O. A., Perfect, J. R., & White, P. L. (2021, January 1). *The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: Analysis of cases from 18 countries (preprint)*. SSRN. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/ppcovidwho-8778>
- Horn, D. L., Neofytos, D., Anaissie, E. J., Fishman, J. A., Steinbach, W. J., Olyaei, A. J., Marr, K. A., Pfaller, M. A., Chang, C., & Webster, K. M. (2009). Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry.

- Clinical Infectious Diseases*, 48(12), 1695–1703. <https://doi.org/10.1086/599039>
- Huang, Y.-T., Hung, C.-C., & Hsueh, P.-R. (2007). Aspergillus galactomannan antigenemia in penicilliosis marneffeii. *AIDS*, 21(14), 1990–1991. <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e3282eeb413>
- Hwang, D. M., Chamberlain, D. W., Poutanen, S. M., Low, D. E., Asa, S. L., & Butany, J. (2004). Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Modern Pathology*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800247>
- INAFED. (2003). *Enciclopedia de los Municipios y Delegaciones de México*. Obtenido de Tlalpan : <http://www.inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM09DF/delegaciones/09012a.html>
- INCMNSZ. (2020). *Gobierno de México*. Obtenido de INCMNSZ: <https://www.incmnsz.mx/opencms/index.html>
- INEGI. (2020). *INEGI*. Obtenido de Comunicado de prensa número 266/2020: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/ambiente2020_Nal.pdf
- 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>
- Koehler, P., Bassetti, M., Chakrabarti, A., Chen, S. C. A., Colombo, A. L., Hoenigl, M., Klimko, N., Lass-Flörl, C., Oladele, R. O., Vinh, D. C., Zhu, L.-P., Böll, 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. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), e149–e162. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30847-1)
- Koehler, P., Cornely, O. A., Böttiger, B. W., Dusse, F., Eichenauer, D. A., Fuchs, F., Hallek, M., Jung, N., Klein, F., Persigehl, T., Rybniker, J., Kochanek, M., Böll, B., & Shimabukuro-Vornhagen, A. (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 63(6), 528–534. <https://doi.org/10.1111/myc.13096>
- Koh, G. (2020). Faculty Opinions recommendation of SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <https://doi.org/10.3410/f.737801773.793573873>
- Lamoth, F., Lewis, R. E., Walsh, T. J., & Kontoyiannis, D. P. (2021). Navigating the uncertainties of

- covid-19–associated aspergillosis: A comparison with influenza-associated aspergillosis. *The Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab163>
- Lang, M., Som, A., Mendoza, D. P., Flores, E. J., Li, M. D., Shepard, J.-A. O., & Little, B. P. (2020). 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. *Journal of Thoracic Imaging, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000542>
- 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 Medicine*, *40*(6), 808–819. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3281-0>
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Castro, C., Loza, A., Zakariya, I., Úbeda, A., Parra, M., Macías, D., Tomás, J. I., Rezusta, A., Rodríguez, A., Gómez, F., & Martín-Mazuelos, E. (2016a). Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Critical Care*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1324-3>
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Castro, C., Loza, A., Zakariya, I., Úbeda, A., Parra, M., Macías, D., Tomás, J. I., Rezusta, A., Rodríguez, A., Gómez, F., & Martín-Mazuelos, E. (2016b). Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Critical Care*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1324-3>
- Lescure, F.-X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P.-H., Behillil, S., Gaymard, A., Bouscambert-Duchamp, M., Donati, F., Le Hingrat, Q., Enouf, V., Houhou-Fidouh, N., Valette, M., Mailles, A., Lucet, J.-C., Mentre, F., Duval, X., Descamps, D., Malvy, D., ... Yazdanpanah, Y. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(6), 697–706. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-0)
- Macauley, P., & Epelbaum, O. (2021a). 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>
- Macauley, P., & Epelbaum, O. (2021b). 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>

- Magnasco, L., Mikulska, M., Giacobbe, D. R., Taramasso, L., Vena, A., Dentone, C., Dettori, S., Tutino, S., Labate, L., Di Pilato, V., Crea, F., Coppo, E., Codda, G., Robba, C., Ball, L., Patroniti, N., Marchese, A., Pelosi, P., & Bassetti, M. (2021). Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? *Microorganisms*, *9*(1), 95. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010095>
- Mahmoud, N., Vashisht, R., Sanghavi, D., & Kalanjeri, S. (2021, July 31). *Bronchoscopy*. NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448152/>
- 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. *International Journal of Public Health*, *66*. <https://doi.org/10.3389/ijph.2021.1603975>
- 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*, *45*(6), 789–805. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>
- Mennink-Kersten, M. A., Donnelly, J. P., & Verweij, P. E. (2004). Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *The Lancet Infectious Diseases*, *4*(6), 349–357. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(04\)01045-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(04)01045-x)
- México Desconocido. (2016). Barrios Mágicos Tlalpan. *México Desconocido*. <https://www.mexicodesconocido.com.mx/barrio-magico-san-agustin-de-las-cuevas-tlalpan.html>
- Middle East respiratory syndrome (MERS). (n.d.). *AccessScience*. <https://doi.org/10.1036/1097-8542.424720>
- Mitaka, H., Kuno, T., Takagi, H., & Patrawalla, P. (2021). Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*, *64*(9), 993–1001. <https://doi.org/10.1111/myc.13292>
- Mohamed, A., Rogers, T. R., & Talento, A. F. (2020a). COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Journal of Fungi*, *6*(3), 115. <https://doi.org/10.3390/jof6030115>
- Mohamed, A., Rogers, T. R., & Talento, A. F. (2020b). COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Journal of Fungi*, *6*(3), 115. <https://doi.org/10.3390/jof6030115>

- 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. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- 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), e210417. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0417>
- 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. (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*, 72(3). <https://doi.org/10.24875/ric.20000211>
- Pan, Z., Fu, M., Zhang, J., Zhou, H., Fu, Y., & Zhou, J. (2015). Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: A meta-analysis. *Journal of Medical Microbiology*, 64(7), 702–707. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000092>
- Pemán, J., Ruiz-Gaitán, A., García-Vidal, C., Salavert, M., Ramírez, P., Puchades, F., García-Hita, M., Alastruey-Izquierdo, A., & Quindós, G. (2020). Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Revista Iberoamericana de Micología*, 37(2), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001>
- Permpalung, N., Chiang, T. P.-Y., Massie, A. B., Zhang, S. X., Avery, R. K., Nematollahi, S., Ostrander, D., Segev, D. L., & Marr, K. A. (2021). Coronavirus disease 2019–associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients. *Clinical Infectious Diseases*, 74(1), 83–91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab223>
- Persat, F., Ranque, S., Derouin, F., Michel-Nguyen, A., Picot, S., & Sulahian, A. (2008). Contribution of the (1→3)-β-d-Glucan Assay for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(3), 1009–1013. <https://doi.org/10.1128/jcm.02091-07>
- Posteraro, B., Tumbarello, M., De Pascale, G., Liberto, E., Vallecoccia, M. S., De Carolis, E., Di Gravio, V., Trearichi, E. M., Sanguinetti, M., & Antonelli, M. (2016). (1,3)-β-d-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: An observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(8), 2262–2269. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw112>

- Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2021). Epidemiology of mucormycosis in India. *Microorganisms*, 9(3), 523. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030523>
- Prestel, C., Anderson, E., Forsberg, K., Lyman, M., de Perio, M. A., Kuhar, D., Edwards, K., Rivera, M., Shugart, A., Walters, M., & Dotson, N. Q. (2021). Candida auris Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(2), 56–57. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e3>
- Qi, J., He, D., Yang, D., Wang, M., Ma, W., Cui, H., Ye, F., Wang, F., Xu, J., Li, Z., Liu, C., Wu, J., Qi, K., Wu, R., Huang, J., Liu, S., & Zhu, Y. (2021). Severity-associated markers and assessment model for predicting the severity of COVID-19: A retrospective study in Hangzhou, China. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06509-6>
- Restrepo, H. F., Gutierrez Lara, C., & Milanés Alvarez, M. (2021). Criptococosis diseminada en paciente positivo para COVID-19. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 46–50. <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1209>
- Review for “Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID - 19: A Systematic Review and Meta-analysis.”* (2020). <https://doi.org/10.1111/dom.14124/v1/review4>
- Ritchie, H., Mathieu, E., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Ortiz-Ospina, E., Hasell, J., Macdonald, B., Beltekian, D., & Roser, M. (n.d.-a). Mortality risk of COVID-19. *Our World in Data*.
- Ritchie, H., Mathieu, E., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Ortiz-Ospina, E., Hasell, J., Macdonald, B., Beltekian, D., & Roser, M. (n.d.-b). Mortality risk of COVID-19. *Our World in Data*.
- Rockx, B., Kuiken, T., Herfst, S., Bestebroer, T., Lamers, M. M., Oude Munnink, B. B., de Meulder, D., van Amerongen, G., van den Brand, J., Okba, N. M. A., Schipper, D., van Run, P., Leijten, L., Sikkema, R., Verschoor, E., Verstrepen, B., Bogers, W., Langermans, J., Drosten, C., ... Haagmans, B. L. (2020). Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*, 368(6494), 1012–1015. <https://doi.org/10.1126/science.abb7314>
- Roman-Montes, C. M., Martínez-Gamboa, A., Díaz-Lomelí, P., Cervantes-Sánchez, A., Rangel-Cordero, A., Sifuentes-Osornio, J., Ponce-de-León, A., & González-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>

- Schauwvlieghe, A. F. A. D., Rijnders, B. J. A., Philips, N., Verwijs, R., Vanderbeke, L., Van Tienen, C., Lagrou, K., Verweij, P. E., Van de Veerdonk, F. L., Gommers, D., Spronk, P., Bergmans, D. C. J. J., Hoedemaekers, A., Andrinopoulou, E.-R., van den Berg, C. H. S. B., Juffermans, N. P., Hodiamont, C. J., Vonk, A. G., Depuydt, P., ... Wauters, J. (2018). Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(10), 782–792. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30274-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30274-1)
- Sharma, R. (2020). *Impact of comorbidity on severity of covid-19 patients: A network of target coding genes perspective*. Research Square Platform LLC. <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-106863/v1>
- Skiada, A., Pavleas, I., & Drogari-Apiranthitou, M. (2020). Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update. *Journal of Fungi*, 6(4), 265. <https://doi.org/10.3390/jof6040265>
- Song, G., Liang, G., & Liu, W. (2020). Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: A clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia*, 185(4), 599–606. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>
- Szabo, B. G., Lakatos, B., Bobek, I., Szabo, E., Szlavik, J., & Vályi-Nagy, I. (2021a). Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary. *Journal of Medical Mycology*, 31(4), 101198. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101198>
- Szabo, B. G., Lakatos, B., Bobek, I., Szabo, E., Szlavik, J., & Vályi-Nagy, I. (2021b). Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary. *Journal of Medical Mycology*, 31(4), 101198. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101198>
- 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. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. (2020). *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., Chen, H., Wang, D., Liu, N., Liu, D., Chen, G., Zhang, Y., Li, D., Li, J., Lian, H., Niu, S., Zhang, L., & Zhang, J. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, 80(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>

- Tortorano, A. M., Esposito, M. C., Prigitano, A., Grancini, A., Ossi, C., Cavanna, C., & Cascio, G. L. (2011). Cross-Reactivity of *Fusarium* spp. in the *Aspergillus* Galactomannan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, *50*(3), 1051–1053. <https://doi.org/10.1128/jcm.05946-11>
- van Arkel, A. L. E., Rijpstra, T. A., Belderbos, H. N. A., van Wijngaarden, P., Verweij, P. E., & Bentvelsen, R. G. (2020). COVID-19–associated pulmonary aspergillosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *202*(1), 132–135. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1038le>
- Verweij, P. E., Gangneux, J.-P., Bassetti, M., Brüggemann, R. J. M., Cornely, O. A., Koehler, P., Lass-Flörl, C., van de Veerdonk, F. L., Chakrabarti, A., & Hoenigl, M. (2020). Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *The Lancet Microbe*, *1*(2), e53–e55. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30027-6](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30027-6)
- Verweij, P. E., Mellado, E., & Melchers, W. J. G. (2007). Multiple-Triazole–Resistant aspergillosis. *New England Journal of Medicine*, *356*(14), 1481–1483. <https://doi.org/10.1056/nejmc061720>
- Villanueva-Lozano, H., Treviño-Rangel, R. de J., González, G. M., Ramírez-Elizondo, M. T., Lara-Medrano, R., Aleman-Bocanegra, M. C., Guajardo-Lara, C. E., Gaona-Chávez, N., Castilleja-Leal, F., Torre-Amione, G., & Martínez-Reséndez, M. F. (2021). Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(5), 813–816. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.030>
- Wahidi, M. M., Lamb, C., Murgu, S., Musani, A., Shojaee, S., Sachdeva, A., Maldonado, F., Mahmood, K., Kinsey, M., Sethi, S., Mahajan, A., Majid, A., Keyes, C., Alraiyes, A. H., Sung, A., Hsia, D., & Eapen, G. (2020). American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, *27*(4), e52–e54. <https://doi.org/10.1097/lbr.0000000000000681>
- Wahidi, M. M., Shojaee, S., Lamb, C. R., Ost, D., Maldonado, F., Eapen, G., Caroff, D. A., Stevens, M. P., Ouellette, D. R., Lilly, C., Gardner, D. D., Glisinski, K., Pennington, K., & Alalawi, R. (2020). The use of bronchoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*, *158*(3), 1268–1281. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.036>
- Wang, H., Ding, Y., Li, X., Yang, L., Zhang, W., & Kang, W. (2003). Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, *349*(5), 507–508. <https://doi.org/10.1056/nejm200307313490519>

- White, P. L., Dhillon, R., Cordey, A., Hughes, H., Faggian, F., Soni, S., Pandey, M., Whitaker, H., May, A., Morgan, M., Wise, M. P., Healy, B., Blyth, I., Price, J. S., Vale, L., Posso, R., Kronda, J., Blackwood, A., Rafferty, H., ... Backx, M. (2020). A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019–associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*, 73(7), e1634–e1644. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>
- Wollert, T. (2021). Faculty Opinions recommendation of SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <https://doi.org/10.3410/f.737494462.793581925>
- Zhang, Z., Zhu, R., Luan, Z., & Ma, X. (2020). Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 10(7), e036452. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036452>
- 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>
- 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>