

Incidencia y factores asociados de infección fúngica en pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 en UCI

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Trabajo de Fin de Máster

Sara Noblejas Drouot

Tutorizado por: Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena



Universidad
Zaragoza



Hospital Universitario
Miguel Servet

ÍNDICE

Glosario de siglas.....	2
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Pacientes y métodos.....	10
Aspectos éticos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	24
Limitaciones y fortalezas.....	31
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33
Anexos.....	38

GLOSARIO DE SIGLAS

ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina 2

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease classification system II

API: Aspergilosis pulmonar invasiva

BAL: Lavado broncoalveolar

CAPA: Covid-19 Associated Pulmonar Aspergilosis

ECMM: European Confederation of Medical Mycology

ECMO: Membrana de oxigenación extracorpórea

EPI: Equipo de protección individual

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ERC: Enfermedad renal crónica

FMO: Fallo multiorgánico

HTA: Hipertensión arterial

IAPA: Influenza Associated Pulmonar Aspergilosis

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IFI: Infecciones fúngicas invasivas

IFN- γ : Interferón gamma

IL-1 β : Interleucina 1-beta

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

IRA: Insuficiencia renal aguda

ISHAM: International Society for Human and Animal Mycoses

LDH: Lactato deshidrogenasa

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica

NPT: Nutrición parenteral total

OTAF: Oxigenoterapia de alto flujo

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

SARS-COV-2: Coronavirus tipo 2

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment

TNF: Factor de necrosis tumoral

TOS: Trasplante de órgano sólido

TRRC: Terapia de reemplazo renal continuo

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VMI: Ventilación mecánica invasiva

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 se han presentado, según múltiples series de casos, como una población con un alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas respecto a otros pacientes críticos con patología respiratoria. Sin embargo, la incidencia real de estos pacientes no ha sido determinada aún con claridad ni tampoco los factores de riesgo asociados para su desarrollo.

Objetivos: Determinar la incidencia y los factores asociados al desarrollo de infecciones fúngicas en el paciente con SDRA por SARS-CoV-2.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo y descriptivo de la población de pacientes atendidos en la UCI del Hospital Universitario Miguel Servet desde marzo de 2020 a julio de 2022 por SDRA secundario a SARS-CoV-2.

Resultados y discusión: Se ha obtenido una muestra total de 381 pacientes, de los cuales se han diagnosticado 39 casos de sobreinfecciones fúngicas (10.2%) siendo la más frecuente la aspergilosis pulmonar (5.7%) seguida de la candidiasis invasiva (3.9%). Las principales comorbilidades asociadas a IFI han sido la HTA, el asma y la ERC. Se ha correlacionado el uso de NPT, de TRRC, de VM así como el tiempo de VM y el tiempo de ingreso en UCI con el desarrollo de infecciones fúngicas. Los pacientes que desarrollaron IFI presentaron una mayor tasa de complicaciones como shock séptico (48.7% vs 19%), NAVM (87.2% vs 49.7%), bacteriemia (51.3% vs 28.4%), IRA (61.5% vs 29.9%) y una mayor mortalidad (62% vs 41%). Se ha identificado el uso de antibioterapia previa al ingreso en UCI como factor de riesgo independiente para el desarrollo de IFI (OR 2,34 [IC 95% 1,04-5,26] p=0,04) pero no se ha podido demostrar la asociación con el uso de corticoterapia y/o tocilizumab.

Conclusiones: Este estudio muestra la elevada incidencia de IFI en los pacientes con SDRA y SARS-CoV-2 con la consecuente mayor morbimortalidad. Estos hallazgos recalcan la necesidad de establecer una subpoblación de pacientes que se beneficie de profilaxis antifúngica. Para ello, todavía son necesarios más estudios que definan con mayor claridad los factores asociados al desarrollo de sobreinfecciones fúngicas.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por la infección por SARS-CoV2, el virus responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (1), ha supuesto una emergencia sanitaria global sin precedentes debido a la carga asistencial, el desconocimiento sobre esta entidad y la ausencia de tratamientos específicos (2). El SARS-CoV-2 provoca un cuadro clínico predominantemente respiratorio de gravedad variable, causando desde un cuadro catarral paucisintomático hasta una afectación neumónica bilateral con un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (3). El SDRA se define, según los criterios de Berlín, como la aparición radiológica de parcheados alveolares bilaterales de causa no cardiogénica asociada a hipoxemia significativa medida mediante el cociente de presión parcial de oxígeno (PaO₂) entre fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) inferior a 200 mmHg (4), siendo preciso en esta situación el uso de ventilación mecánica invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La infección por SARS-CoV-2 presenta una tasa de mortalidad del 18.8% entre los pacientes hospitalizados aumentando hasta el 31% en aquellos pacientes ingresados en UCI, siendo los fallecimientos principalmente secundarios a insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, FMO y shock séptico (5,6).

Entre el amplio número de complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV2 (7), existe una preocupación creciente en relación a las infecciones oportunistas y, en concreto, las infecciones fúngicas. Se ha descrito previamente en la literatura científica la asociación entre la aspergilosis pulmonar invasiva (API) y neumonías severas de origen vírico (8), especialmente la causada por el virus influenza (conocido mediante el término IAPA – *Influenza Associated Pulmonar Aspergilosis*) describiéndose un aumento en la incidencia de IAPA durante la pandemia por Influenza A H1N1 en el año 2009 y constituyendo esta asociación un factor determinante de morbimortalidad incluso en ausencia de inmunocompromiso por parte del huésped (9). Se ha observado que las sobreinfecciones fúngicas en pacientes ingresados en UCI por SDRA, independientemente de la causa etiológica del mismo, prolongan el tiempo de ventilación mecánica, el tiempo de ingreso hospitalario e incrementan la mortalidad en más de un 50% (10–13).

Durante la pandemia por COVID-19, se han publicado múltiples series de casos y estudios de cohortes que sugieren un riesgo aumentado de sobreinfecciones fúngicas en pacientes con SDRA por SARS-CoV-2, especialmente de aspergilosis pulmonar invasiva aunque también de candidemia y mucormicosis, con una incidencia muy variable que oscila entre el 0.9% y el 33% según una revisión del 2021(14–16). Este dato contrasta con la incidencia habitual observada en otros pacientes críticos con patología respiratoria (10).

El incremento de riesgo de sufrir sobreinfecciones fúngicas observado en estos pacientes podría justificarse a través de la fisiopatología implicada en la neumonía por COVID-19 y en el desarrollo del ulterior SDRA. El virus presenta tropismo esencialmente pulmonar mediante la unión a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresados por las células epiteliales de la vía aérea, por los neumocitos tipo II y por las células endoteliales pulmonares. De este modo altera el aclaramiento ciliar provocando la disrupción de las uniones epiteliales y aumentando la permeabilidad endotelial. Paralelamente, la respuesta inmune desencadenada por la replicación de SARS-CoV-2 en estas células induce la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1 β , IL-6, IFN- γ), también conocida como tormenta citoquímica, que se ha vinculado con la génesis del SDRA. Estas citoquinas se encargan de reclutar monocitos, neutrófilos y macrófagos a partir de la activación de linfocitos T CD4, provocando un gran aflujo de células inmunes hacia el epitelio pulmonar, responsables del daño tisular inflamatorio y el daño alveolar difuso. La hiperactivación del sistema inmune observada en el SDRA secundario a COVID-19, sin embargo, resulta ineficiente para controlar la infección, y conduce a una depleción linfocitaria asociada a mayor daño tisular (3,6,7).

Por tanto, esta disregulación del sistema inmune condicionada por el estado de hiperinflamación y de linfopenia sumado al daño estructural a nivel alveolar, podrían favorecer la invasión por hifas de *Aspergillus* y la coinfección fúngica, de forma similar a como se había descrito previamente en la IAPA (17–19). Incluso se ha acuñado el término CAPA para denominar la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (*COVID-19 Associated Pulmonar Aspergilosis*) dada la elevada incidencia registrada desde el inicio de la pandemia (20–25). Tanto es así, que en 2020 se propusieron unos criterios de consenso por la ECMM (European Confederation of Medical Mycology) y la ISHAM (International Society for Human and Animal Mycoses) para guiar su

diagnóstico y su manejo (26). Esta necesidad por establecer nuevos criterios diagnósticos se hace evidente al comprobar que los criterios clásicos de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) y la MSG (Mycosis Study Group) empleados para diagnosticar infecciones fúngicas invasivas (IFI) son insuficientes en el paciente con COVID-19 y SDRA dada la ausencia, generalmente, de factores específicos asociados al huésped, y la ausencia de signos radiológicos clásicamente descritos para la API en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva (VMI) (27,28). Incluso el algoritmo AspICU propuesto para el diagnóstico de API en el paciente crítico presenta algunas limitaciones ya que no incluye técnicas diagnósticas indirectas basadas en la detección del galactomanano (29). A pesar de ello estos nuevos criterios clasifican la CAPA en CAPA probada, CAPA probable y CAPA posible atendiendo a parámetros con una sensibilidad y especificidad muy limitadas, tales como una imagen radiológica compatible, el aislamiento de *Aspergillus* sp. en cultivos de muestras respiratorias o la detección por métodos indirectos de moléculas de su pared.

Además de lo previamente descrito, los pacientes con COVID-19 en situación de SDRA presentan otros factores de riesgo clásicamente asociados a sobreinfecciones fúngicas derivados de la propia asistencia sanitaria con el uso de dispositivos invasivos (tubo orotraqueal, ventilación mecánica invasiva, catéteres intravasculares); o con el estado de inmunodepresión generado por la corticoterapia u otros inmunomoduladores (ej. tocilizumab) empleados como tratamiento de la neumonía por COVID-19 en un intento por frenar la hiperestimulación del sistema inmune (3,6). Finalmente, existen comorbilidades previas del huésped que pueden predisponer a su desarrollo, como pueden ser aquellos pacientes con patología broncopulmonar, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus de mal control o inmunodepresión en el contexto de trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas o neutropenia inducida por quimioterapia (10).

Por todo ello, las sobreinfecciones fúngicas en el paciente con COVID-19 suponen un reto para los profesionales de la Medicina Intensiva debido a la dificultad en su diagnóstico y a la elevada morbimortalidad que generan. Pese a que esta asociación ha sido descrita y analizada ya por algunos autores (11,14,15,30); la heterogeneidad en los protocolos de monitorización y la falta de precisión en las herramientas diagnósticas dificultan la interpretación de los datos publicados, siendo la literatura existente respecto a su incidencia, diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico todavía muy limitada. Por este motivo consideramos oportuno analizar las sobreinfecciones fúngicas

en los pacientes con neumonía COVID-19 atendidos en la UCI de nuestro centro (el hospital de referencia en la Comunidad Autónoma de Aragón), con la finalidad de arrojar evidencia a este respecto y de mejorar nuestros resultados. De este modo, vamos a analizar la carga de morbimortalidad y los factores con mayor asociación para, en última instancia, optimizar su manejo y prevención en las Unidades de Cuidados Intensivos.

HIPÓTESIS

La inmunosupresión inducida por las terapias corticoidea e inmunosupresora empleadas en los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2, la propia neumonía vírica y el ingreso prolongado en UCI pueden asociarse a un incremento del riesgo de desarrollo de infecciones fúngicas.

OBJETIVOS

- 1.1. Describir la incidencia de infecciones fúngicas en pacientes con SDRA por SARS-CoV2 ingresados en UCI.
- 1.2. Analizar los factores asociados al desarrollo de infecciones fúngicas en pacientes con SDRA por SARS-CoV2.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y descriptivo. Se han seleccionado los pacientes consecutivamente admitidos en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza con diagnóstico de insuficiencia respiratoria grave con SDRA por SARS-CoV2 desde el 13 de marzo de 2020 hasta el 30 de julio de 2022.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 demostrada mediante PCR confirmatoria e insuficiencia respiratoria grave (con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$).

- Criterios de exclusión:
 - Menores de 18 años.
 - Pacientes ingresados en UCI con PCR para SARS-CoV2 positiva pero sin insuficiencia respiratoria grave.
 - Pacientes de los que no se disponen los datos necesarios en la Historia Clínica Electrónica (HCE).

Tras realizar una revisión de la literatura registrada en Pubmed acerca de las infecciones fúngicas relacionadas con la neumonía por SARS-CoV-2 y sus posibles factores de riesgo asociados, se han seleccionado las siguientes variables en este estudio:

- a) Demográficas: Sexo, edad y raza.
- b) Comorbilidades previas: IMC, factores de riesgo cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, neoplasia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante (TOS), inmunodepresión.
- c) Tratamiento recibido previo a ingreso en UCI: Hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir, tocilizumab, plasma hiperinmune, antibioterapia, corticoterapia.
- d) Puntuación en las escalas Acute Physiology and Chronic Health Disease classification system II (APACHE II) y Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) al ingreso en UCI.
- e) Complicaciones infecciosas durante el ingreso en UCI: Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia primaria, bacteriemia secundaria.

- f) Implementación de terapias de soporte orgánico: Oxigenoterapia de alto flujo (OTAF), ventilación mecánica invasiva (VMI), terapia de reemplazo renal continuo (TRRC), oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), inhalación de óxido nítrico.
- g) Aislamientos de los siguientes microorganismos fúngicos: *Candida* spp., *Mucor* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii* y *Cryptococcus* spp. en hemocultivos o muestras respiratorias.
- Se ha clasificado como candidemia el aislamiento de cualquier especie de *Candida* spp en uno o varios hemocultivos.
 - Se ha clasificado como candidiasis multifocal el aislamiento de cualquier especie de *Candida* spp en múltiples cultivos de distintos focos (urinario, respiratorio, orofaríngeo, vaginal) sin incluir hemocultivos, y/o la presencia de urocultivos repetidamente positivos para *Candida* tras cambio de sonda vesical.
 - Se ha clasificado como CAPA el aislamiento de cualquier especie de *Aspergillus* spp en muestra respiratoria (broncoaspirado o lavado broncoalveolar) en presencia de sospecha clínica y/o radiológica; independientemente de la positividad de parámetros indirectos en suero o en BAL como galactomanano; BD-glucano o PCR. Y de este modo se ha aplicado un tratamiento consensuado con el equipo médico y el Servicio de Microbiología.
 - Se ha clasificado como colonización por *Aspergillus*, el aislamiento casual de cualquier especie de *Aspergillus* spp en muestra respiratoria en ausencia de sospecha clínica y/o radiológica.
- h) Evento final: Alta a planta de hospitalización o éxitus.
- i) Duración del ingreso en UCI con fecha de alta a planta de hospitalización o éxitus.

Se ha realizado el siguiente análisis estadístico:

- Para el análisis descriptivo, las variables continuas se describen como media \pm desviación estándar, mediana \pm rango intercuartílico y las variables categóricas se expresan con valor absoluto de casos y el porcentaje. Se aplicó la prueba de contraste de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y a través de gráficos cuantil-cuantil (Plots Q-Q).
- Para el análisis inferencial, en la comparación de las medias se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney, y en el análisis comparativo de proporciones se llevó a cabo utilizando la prueba de la χ^2 . Cuando fue necesario, se aplicó la corrección de Yates o la prueba de Fisher.
- Se realizó un análisis multivariante a través de una regresión logística binaria. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. El tratamiento estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM Corp.; Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, el presente estudio se ha sometido a la evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con su consiguiente dictamen favorable (Anexo I).

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo, asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Si en algún momento se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R.D. 1720/2007.

RESULTADOS

Desde el 13 de marzo de 2020 hasta el 30 de julio 2022 han ingresado en el Hospital Universitario Miguel Servet 7162 pacientes por enfermedad COVID, requiriendo ingreso en UCI 435 pacientes (6% respecto al total del hospital), con una tasa de reingreso en UCI del 1,1% (5 pacientes).

El flujo de ingreso en el hospital, y por tanto en UCI, no fue uniforme, quedando distribuido en 8 brotes epidemiológicos, como queda reflejado en la Figura 1 y Tabla 1.

Figura 1. Total de pacientes ingresados en el HUMS por COVID positivo.

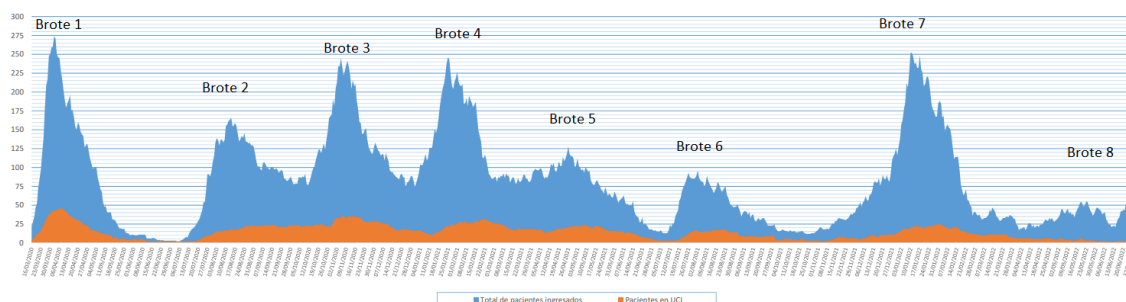


Tabla 1. Distribución de ingresos en UCI según brotes epidemiológicos.

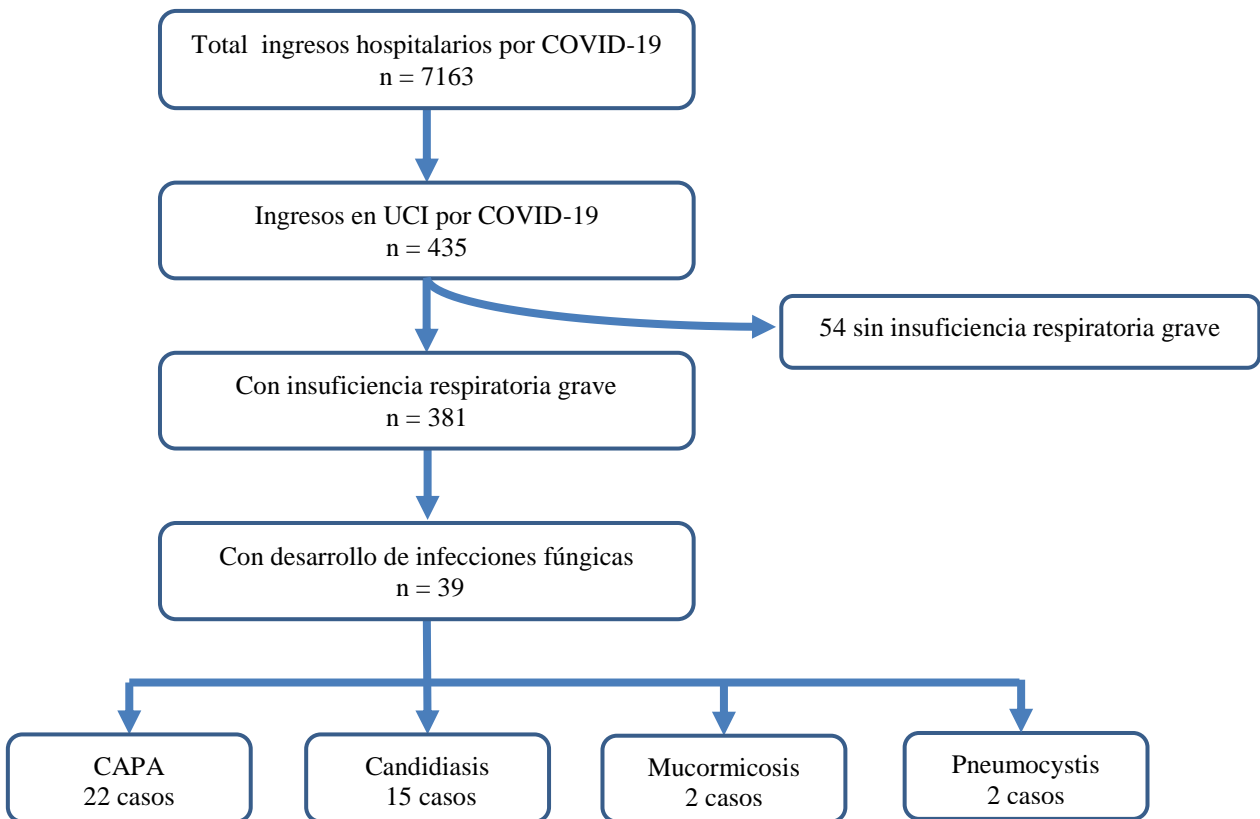
BROTOS	n	%
Brote 1 (13/03/20 al 04-07-2020)	74	17,0%
Brote 2 (05/07/20 al 12/10/20)	71	16,3%
Brote 3 (13/10/22 al 31/12/20)	70	16,1%
Brote 4 (01/01/21 al 28/03/21)	64	14,7%
Brote 5 (01/03/21 al 10/07/21)	51	11,7%
Brote 6 (11/07/21 al 31/10/21)	35	8,0%
Brote 7 (01/11/21 al 31/01/22)	62	14,3%
Brote 8 (>=01/02/22)	8	1,8%
Total	435	100,0%

En el análisis quedan excluidos 54 pacientes (12,4%) al no ser la insuficiencia respiratoria grave la causa principal que motivó el ingreso en UCI.

Tabla 2. Distribución de casos por causa principal de ingreso y necesidad de soporte ventilatorio mecánico (VM).

			Recuento	% del N de la tabla
IRespGrave	VM	Sí	328	75,4%
		No	53	12,2%
Otras	VM	Sí	46	10,6%
		No	8	1,8%

Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes con SDRA por SARS-CoV2 y sobreinfecciones fúngicas, durante el período de tiempo entre el 13/03/2020 al 30/07/22.



La edad media de la población analizada es de 62 años (DS 11,6), con un discreto predominio del sexo masculino (64,3%) con una incidencia por infección fúngica del 10,2% (39 pacientes). En cuanto a los antecedentes patológicos, hay que destacar un predominio de factores de riesgo cardiovascular (70.1%), detectándose sobrepeso u obesidad en más de la mitad de la población analizada (52,2%).

La infección fúngica detectada en pruebas microbiológicas y lugar de detección queda resumida en la tabla 3.

Tabla 3. Infecciones fúngicas según especie, número de casos e incidencia.

Infección FÚNGICA	Especies	Nº casos	Total casos	% del total
Candidemia	<i>C. albicans</i>	6	8	2.1%
	<i>C. parapsilosis</i>	1		
	<i>C. glabrata</i>	1		
Candidiasis multifocal *	<i>C. albicans</i>	2	7	1.8%
	<i>C. glabrata</i>	2		
	<i>C. tropicalis</i>	3		
Aspergilosis pulmonar	<i>A. fumigatus</i>	9	22	5.7%
	<i>A. terreus</i>	2		
	<i>A. flavus</i>	2		
	<i>A. niger</i>	1		
	Múltiples especies	8		
Mucormicosis pulmonar **	<i>L. corymbifera</i>	2	2	0.52%
Pneumocystis	<i>P. jirovecii</i>	2	2	0.52%

* Se considera como Candidiasis multifocal los aislamientos repetidos de *Candida* en urocultivos y/o en múltiples focos (no incluye hemocultivos).

** Los dos casos de Mucormicosis se han detectado como coinfecciones con Aspergilosis pulmonar.

En el análisis univariante se detecta asociación con la documentación microbiológica de infección fúngica en los pacientes con riesgo cardiovascular (87,2% vs. 68.1%; p=0,015), como hipertensión arterial (69.2% vs. 46.8%; p= 0.011) o asma (15.4% vs 6.1%; p= 0.011), así como en el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica (17.9% vs. 7.9%; p= 0.037).

Tabla 4. Características clínicas.

	Infección FUNGICA						P
	No		Sí		Total		
	n= 342		n= 39		n= 381		
	n	%	n	%	n	%	
Edad (V)*	61,9 ± 11,7		62,7 ± 11		61,9 ± 11,6		ns
Sexo (H)	218	63,7%	27	69,2%	245	64,3%	ns
IMC*	31,4 ± 6,4		31,6 ± 6,8		31,4 ± 6,4		ns
- IMC >= 25	292	85,9%	34	87,2%	326	86,0%	ns
- IMC >= 30	179	52,6%	19	48,7%	198	52,2%	ns
RCV	233	68,1%	34	87,2%	267	70,1%	0,015
- HTA	160	46,8%	27	69,2%	187	49,1%	0,011
- Diabetes	97	28,4%	15	38,5%	112	29,4%	ns
- Fumador	47	13,7%	7	17,9%	54	14,2%	ns
- Dislipemia	162	47,4%	22	56,4%	184	48,3%	ns
Hipotiroido	41	12,0%	2	5,1%	43	11,3%	ns
ICC	12	3,5%	2	5,1%	14	3,7%	ns
Cardiopatía isquémica	24	7,0%	4	10,3%	28	7,3%	ns
Asma	21	6,1%	6	15,4%	27	7,1%	0,037
EPOC	21	6,1%	2	5,1%	23	6,0%	ns
ERC	27	7,9%	7	17,9%	34	8,9%	0,037
Alt neurológica	15	4,4%	3	7,7%	18	4,7%	ns
Inmunosuprimido/TOS	34	9,9%	10	25,6%	44	11,5%	ns

VIH	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	ns
-----	---	------	---	------	---	------	----

(*) Se muestra Media \pm Desviación estándar

Detectándose una puntuación más elevada en el estimador pronóstico SAPS-II en el grupo de pacientes que no presenta una complicación fúngica (Tabla 5).

Tabla 5. Estimadores Pronósticos.

	Infec_FUNGICA						p
	No n= 342		Sí n= 39		Total n= 381		
	Media Mediana	DS (Q1;Q3)	Media Mediana	DS (Q1;Q3)	Media Mediana	DS (Q1;Q3)	
APACHE-II	16,4 \pm 7,6 14 (11;18)		15,3 \pm 6.4 15 (11;22)		15,4 \pm 6.6 14 (11;19)		ns
SAPS-II	36,0 \pm 12,3 35 (27;43)		31,3 \pm 11,3 31 (20;41)		35,5 \pm 12,2 35 (27;43)		0.041

El 85,3% de los pacientes ingresados precisaron soporte ventilatorio mecánico, y el 43,6% requiriendo la realización de una traqueostomía en el proceso evolutivo. Observándose una asociación con la detección de infección fúngica en los pacientes sometidos a soporte ventilatorio mecánico (100% vs. 83.3%; 0,006) o terapia de depuración renal (41.0 % vs. 14%; p=0,000) en el evolutivo (Tabla 6).

Tabla 6. Terapias de soporte orgánico.

	Infección FUNGICA						p
	No n= 342		Sí n= 39		Total n= 381		
	n	%	n	%	n	%	
OTAF	296	86,5%	35	89,7%	331	86,9%	ns
VM	286	83,6%	39	100,0%	325	85,3%	0,006
Traqueostomía	146	42,7%	20	51,3%	166	43,6%	ns
ECMO	19	5,6%	5	12,8%	24	6,3%	ns
TRRC	48	14,0%	16	41,0%	64	16,8%	0.000

En cuanto al tratamiento recibido previo o durante su ingreso en UCI (Tabla 7), en un 17% de los pacientes sin infección fúngica documentada recibe tratamiento antifúngico. Se detecta una mayor tasa de infección fúngica en el grupo de pacientes que recibió tratamiento antibiótico previo al ingreso en UCI (58.3% vs. 36.3%; $p=0.032$), nutrición parenteral durante el ingreso (46.2% vs. 24.6%; $p=0.004$) o transfusión (41.0% vs. 21.1%; $p= 0,005$).

Tabla 7. Tratamiento recibido previo o durante el ingreso.

	Infección FUNGICA						p
	No n= 342		Sí n= 39		Total n= 381		
	n	%	n	%	n	%	
Vacunación pre-Ingreso	37	10,9%	8	20,5%	45	11,8%	ns
Corticoides pre-ingreso*	267	78,1%	29	74,4%	289	75,9%	ns
- Dosis alta	147	43,0%	12	30,8%	159	41,7%	

- Dosis baja	115	33,6%	15	38,5%	130	34,1%	
- Desconocido	4	1,2%	2	5,1%	6	1,6%	
- No	76	22,2%	10	25,6%	86	22,6%	
Óxido nítrico	64	18,8%	10	25,6%	74	19,5%	ns
Soltrim	29	8,5%	7	17,9%	36	9,5%	ns
Antifúngico	58	17,0%	39	100,0%	97	25,5%	0,000
Antiviral	35	10,3%	8	20,5%	43	11,3%	ns
Hidroxicloroquina	63	18,4%	4	10,3%	67	17,6%	ns
Azitromicina	51	14,9%	2	5,1%	53	13,9%	ns
Remdesivir	103	30,1%	11	28,2%	114	29,9%	ns
Tocilizumab	167	48,8%	19	48,7%	186	48,8%	ns
Tocilizumab+Corticoides	267	78,1%	29	74,4%	296	77,7%	
Plasma hiperinmune	75	21,9%	7	17,9%	82	21,5%	ns
ATB previo	124	36,3%	21	53,8%	145	38,1%	0.032
NPT	84	24,6%	18	46,2%	102	26,8%	0.004
- Tiempo NPT	11.8 ± 12.35		11.2 ± 8.35		11.7 ± 8.4		ns
Transfusión	71	21,1%	16	41,0%	87	23,1%	0,005

* Se han considerado como dosis altas de corticoides, dosis ≥ 12 mg/día de dexametasona (o equivalentes); dosis bajas, < 12 mg/día de dexametasona; y desconocido, pacientes que recibieron corticoterapia sin poder especificar dosis.

Al analizar las complicaciones, la infección fúngica se asocia a una mayor mortalidad (64.1% vs. 41.5%; $p= 0.007$) con una tasa de complicaciones mayor durante el ingreso, asociándose a una mayor incidencia de shock séptico (48,7% vs. 19,0%; $p=0,000$), neumonía asociada a ventilación mecánica (87.2% vs. 49.7%; $p=0,000$) y bacteriemia (51,3% vs. 28.4%; $p= 0,003$). Así como de complicaciones hemorrágicas mayores (12.8% vs. 4.7%; $p= 0.035$), menor (25,6% vs. 9.6%; $p=0,003$) e insuficiencia renal aguda (61.5% vs. 29.9%; $p= 0,000$). No así, de complicaciones tromboticas (Tabla 8).

Tabla 8. Complicaciones durante el ingreso en UCI.

	Infección FUNGICA						p
	No (n= 342)		Sí (n= 39)		Total (n=381)		
	n	%	n	%	n	%	
Shock séptico	65	19,0%	19	48,7%	84	22,0%	0.000
Bacteriemia	97	28,4%	20	51,3%	117	30,7%	0.003
NAVM	170	49,7%	34	87,2%	204	53,5%	0.000
Neumotórax	38	11,1%	5	13,2%	43	11,3%	ns
Hemorragia mayor	16	4,7%	5	12,8%	21	5,5%	0.035
Hemorragia menor	33	9,6%	10	25,6%	43	11,3%	0.003
TEP	18	5,3%	0	0,0%	18	4,7%	ns
TVP	11	3,2%	1	2,6%	12	3,1%	ns
Isquemia arterial	5	1,5%	0	0,0%	5	1,3%	ns
Insuficiencia renal	102	29,9%	24	61,5%	126	33,2%	0.000
PCR	21	6,1%	4	10,3%	25	6,6%	ns
Exitus	142	41,5%	25	64,1%	167	43,8%	0.007

A mayor tiempo de ventilación mecánica (39.4 ± 22.1 vs. 24.2 ± 25.7 ; $p= 0.000$) o tiempo de estancia de UCI (44.7 ± 23.2 vs. 29.3 ± 28.7 ; $p= 0.001$) se asocia con un aumento en la tasa de infección fúngica. En cambio, a menor tiempo de inicio síntomas, consulta al hospital mayor tasa de infección fúngica (7.4 ± 4.1 vs. 6.1 ± 3.2 ; 0.027).

El 92,3% y el 94,9% de las infecciones fúngicas se presentan cuando los pacientes llevan más de 7 días de ventilación mecánica o 10 días de estancia en UCI, respectivamente. En cambio, los tiempos de aplicación de la terapia de alto flujo, al igual que el tiempo de evolución previo de ingreso en UCI no se asociaron con un incremento en la infección fúngica.

Tabla 9. Análisis de tiempos en días: Tiempo de OTAF (1), de ventilación mecánica (2), de hospitalización hasta ingreso en UCI (3), de estancia en UCI (4) o tiempos desde inicio de síntomas hasta llegada al hospital (5), ingreso en UCI (6) o inicio de VM (7).

	Infec_FUNGICA						P
	No (n= 336)		Sí (n= 45)		Total (n=381)		
	Media Mediana	DS (Q1;Q3)	Media Mediana	DS (Q1;Q3)	Media Mediana	DS (Q1;Q3)	
Tiempo de OTAF ¹	3,9 2	4,7 (1;5)	3,2 1	4,0 (1;4)	3,8 2	4,7 (1;5)	ns
Tiempo de VM ²	24,2 19	25,7 (5;33)	39,4 39	22,1 (22;51)	25,7 21	25,8 (6;37,5)	0.000
≥ 7 días	7.7 %		92.3%		64.5%		0.000
Tiempo hospital - UCI ³	3,2 0	16,8 (0;4)	4,8 4	6,5 (0;7)	3,4 0	16,1 (0;4)	ns
Tiempo en UCI ⁴	30,3 23	26,9 (11;41)	44,7 47	23,2 (24;60)	30,8 24	28,6 (12;45)	0.001
≥ 10 días	2.6%		97.4%		82.1%		0.008
Tiempo síntomas a Hosp ⁵	7,4 7	4,1 (4;10)	6,1 5	3,2 (4;7)	7,2 7	4,0 (4;9)	0.027
Tiempo síntomas a UCI ⁶	10,7 9	17,3 (7;12)	10,9 9	6,9 (6;14)	10,7 9	16,6 (7;12)	ns
Tiempo síntomas a VM ⁷	12,0 10	19,3 (7;14)	11,4 9	6,8 (6;14)	11,9 10	18,3 (7;14)	ns

Se procede a realizar un análisis multivariado realizando una regresión logística binaria por pasos, observando que la infección fúngica está asociada de forma independiente al antecedente asma y al uso de antibiótico previo al ingreso en UCI y al diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica durante su ingreso.

Tabla 10. Regresión logística binaria.

	OR	I.C. 95%		Sig.
		Inferior	Superior	
Asma	4,524	1,265	16,176	,020
ATB_preUCI	2,339	1,040	5,258	,040
NAVM	3,059	1,007	9,296	,049

DISCUSIÓN

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo sobre el desarrollo de infecciones fúngicas en los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Miguel Servet por COVID-19 y SDRA desde el inicio de la pandemia. Durante el periodo de atención y cuidado a este tipo de pacientes, los clínicos hemos percibido subjetivamente una incidencia de sobreinfecciones fúngicas superior a la habitual en los pacientes críticos en general (10). A través de la muestra de este trabajo hemos podido confirmar nuestras impresiones, coincidiendo a su vez con lo publicado en la literatura (14–16). En este sentido hemos obtenido una incidencia de sobreinfecciones fúngicas del 10,2%, siendo similar a la incidencia publicada en otros estudios pese a la gran variabilidad metodológica registrada (16). Las principales sobreinfecciones fúngicas detectadas en nuestro estudio han sido la aspergilosis pulmonar seguida de la candidemia y candidiasis multifocal, con una incidencia del 6% y del 4% respectivamente (Tabla 3). Se han aislado únicamente dos casos de mucormicosis asociados a aspergilosis pulmonar, ambos producidos por *L. corymbifera*, suponiendo una incidencia del 0,5%, y dos casos de neumonía por *Pneumocystis*. A diferencia de la aspergilosis pulmonar en la que las especies causantes han sido múltiples (*A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. flavus*), en la candidiasis ha predominado de forma uniforme *C. albicans* (Tabla 3).

El diagnóstico de API clásicamente ha supuesto un reto para la comunidad científica en general, y en concreto para los clínicos, especialmente para los profesionales de la Medicina Intensiva. Este hecho es debido a la ausencia de consenso en relación a los hallazgos clínicos, radiológicos, microbiológicos y analíticos necesarios para poder afirmar la presencia de API. De hecho, actualmente el único criterio objetivo que confirma el diagnóstico de API es el aislamiento de *Aspergillus* spp. en biopsia de tejido pulmonar. Esta incertidumbre y falta de consenso en el diagnóstico de API se hace más patente en los pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva (VMI), puesto que las pruebas de imagen se ven artefactadas con mayor frecuencia, los test de laboratorio pierden precisión y la tasa de resultados falsos positivos y falsos negativos se ve incrementada. Por lo tanto, la falta de consenso en la literatura científica sumada a la situación pandémica, propició que cada grupo asumiera unos criterios propios para guiar el diagnóstico y tratamiento de la API. Por otra parte, las diferencias en la epidemiología local, en los factores socioeconómicos y en la disponibilidad de herramientas diagnósticas han contribuido a la disparidad en el diagnóstico y manejo de

esta entidad desconocida hasta el momento y que se denominó CAPA. Por todo ello, la verdadera incidencia de CAPA es todavía objeto de debate debido a la gran variabilidad de resultados en múltiples estudios a nivel mundial (16).

En nuestro caso, hemos considerado diagnóstico de CAPA, el aislamiento de cualquier especie de *Aspergillus* spp en muestra respiratoria (broncoaspirado o lavado broncoalveolar) en presencia de sospecha clínica y/o radiológica, independientemente de la positividad de parámetros indirectos en suero o en BAL (como galactomanano, BD-glucano o PCR). Todos los pacientes que han cumplido esos criterios recibieron tratamiento con antifúngicos. Aplicando los citados criterios con la mayor rigurosidad hemos obtenido una incidencia de CAPA del 6% (Tabla 3). Por su parte, la literatura publicada antes de Septiembre de 2020 reportaba incidencias de CAPA muy variables con una incidencia media del 20% de los pacientes ingresados en UCI y con necesidad de VMI (22,32). Datos que a priori contrastan con nuestros resultados. Sin embargo, tras la publicación de los criterios de consenso de la ECMM/ISHAM (*European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology*) para el diagnóstico de CAPA, siendo estos criterios más restrictivos, se objetivó una reducción en las incidencias observadas hasta prácticamente la mitad (14,32,33). No obstante, continúa apreciándose una pequeña diferencia con respecto a la incidencia de CAPA en nuestra serie (10% vs 6%). En este sentido, cabe destacar que muchos de nuestros pacientes no pudieron someterse a la realización de fibrobronoscopias para la recogida de lavados broncoalveolares debido a la situación de franca inestabilidad respiratoria, pudiendo por tanto infraestimar la incidencia real en nuestra muestra. Este grupo de pacientes, con una elevada sospecha clínica y/o radiológica de CAPA pero sin poder confirmarla microbiológicamente, se trató de forma empírica con antifúngicos, suponiendo un 17% de la muestra. Por otra parte, al inicio de la pandemia, la realización de lavados broncoalveolares mediante fibrobronoscopia se limitó por el riesgo de diseminación viral.

En relación al aislamiento de especies de *Candida* en distintas muestras biológicas, se ha establecido el diagnóstico de candidemia, candidiasis multifocal o colonización por *Candida* en base a las últimas guías clínicas del diagnóstico y manejo terapéutico de infección por *Candida* spp publicadas por la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (34). Así, se ha clasificado como candidemia el aislamiento de cualquier especie de *Candida* spp en uno o varios hemocultivos; como candidiasis multifocal el

aislamiento de cualquier especie de *Candida* spp en múltiples cultivos de distintos focos (urinario, respiratorio, orofaríngeo, vaginal) sin incluir hemocultivos y/o la presencia de urocultivos repetidamente positivos para *Candida* tras cambio de sonda vesical; y como colonización por *Candida*, su aislamiento en una única muestra (respiratoria, mucocutánea o urinaria). Estos últimos, al no tener repercusión clínica alguna, no se han tratado, tal y como indican las principales guías clínicas (34) y, por lo tanto, no se han tenido en cuenta en el diseño de este trabajo.

Del mismo modo que hemos comprobado con la incidencia de API, en el caso de las infecciones por *Candida* spp. también se aprecia un incremento significativo en este grupo de pacientes. Clásicamente se ha establecido que la incidencia de infección por *Candida* (candidemia y/o candidiasis multifocal) oscila en torno al 1,5% y 2,5% de los pacientes críticos ingresados en UCI (35–37). De nuevo, estos datos contrastan con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde hemos establecido una incidencia del 4%. Cabe destacar que los principales factores de riesgo de infección por *Candida* están presentes en nuestro grupo de pacientes, tales como la ventilación mecánica, la inserción de un catéter venoso central, el tratamiento con antibioterapia de amplio espectro o la administración de nutrición parenteral total (38). En relación a la necesidad de nutrición parenteral, se ha obtenido en nuestra muestra una incidencia superior a la esperada en el paciente crítico respiratorio (36). Este hallazgo puede justificarse por el amplio uso de relajantes neuromusculares así como de decúbito prono como terapias de rescate en la hipoxemia severa en los pacientes con neumonía COVID (39), pudiendo causar secundariamente cuadros de íleo paralítico o dificultad en el tránsito intestinal, que precisan en última instancia de nutrición parenteral. Finalmente, durante las primeras etapas de la pandemia las medidas de asepsia en el cuidado de los catéteres intravasculares han resultado subóptimas secundariamente al estrés vivido en las UCIs, al miedo al contagio durante la higiene y los cuidados del paciente, y al empleo del EPI (equipo de protección individual) (40).

Con respecto a la mucormicosis, su incidencia global exacta en los pacientes críticos no se conoce por falta de estudios basados en la población, pero desde el inicio de la pandemia está aumentando. En la India se han reportado la mayoría de los casos en todo el mundo (41). En este sentido, la India informó de una tasa inusualmente alta de casos de mucormicosis en pacientes con COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia (42,43). En nuestro estudio, aunque tan solo dos pacientes se han diagnosticado de

mucormicosis pulmonar, de nuevo se trata de un dato que nos parece subjetivamente elevado dada la escasa frecuencia de este tipo de cuadros en nuestra UCI.

El diagnóstico de *Pneumocystis* spp. en pacientes con COVID-19 es difícil y requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que ambos cuadros comparten algunas características clínicas (signos y síntomas, opacidades pulmonares en vidrio deslustrado en las imágenes de tomografía computarizada y niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH)). La obtención de pruebas de PCR positivas para *Pneumocystis* spp. de muestras de lavado broncoalveolar no siempre es factible. Por ello podría resultar infradiagnosticada la sobreinfección por *Pneumocystis* spp. en los pacientes con neumonía COVID. En nuestra serie han sido también dos pacientes (0,5%) los que han sido diagnosticados de dicho cuadro.

Las principales comorbilidades que se han asociado al desarrollo de sobreinfecciones fúngicas en nuestro estudio han sido la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y el asma, sin hallar significación estadística para la EPOC o la edad, tal y como se ha reflejado en otros estudios (44–46). Cabe destacar, además, que el asma ha resultado ser factor de riesgo independiente para el desarrollo de IFI en el análisis multivariante, pero no así la EPOC. Resulta paradójico que, a pesar de ser ambas patologías bronquiales con tratamiento corticoideo inhalador y/o inmunomodulador y por tanto con mayor riesgo de API según algunos estudios (47,48), se hayan encontrado dichas diferencias. Este resultado puede probablemente deberse, por una parte, a una población de pacientes EPOC infradiagnosticados en nuestra muestra y, por otra, a la presencia de pacientes asmáticos de grado más severo en tratamiento inmunomodulador. A diferencia de lo que cabría esperar, no se ha encontrado ninguna asociación significativa con el estado de inmunosupresión previo del paciente, por lo que los factores asociados al huésped no se han correlacionado en nuestro estudio con una mayor tasa de sobreinfecciones fúngicas en los pacientes afectados de COVID-19. Este hallazgo podría justificarse por el empleo en nuestro medio de profilaxis antifúngica en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria grave y un estado de inmunosupresión crónico conocido al ingreso en UCI, en un intento por prevenir la sobreinfección fúngica. Por otra parte, estos datos están en la línea de lo propuesto por la ECMM/ISHAM en sus últimas recomendaciones (26), enfatizando en la necesidad de emplear unos criterios diagnósticos de sobreinfección fúngica en los que se conceda un menor peso a los factores asociados al huésped.

Algunos estudios previos han correlacionado la gravedad del estado clínico al ingreso en UCI medido mediante escalas de gravedad como SOFA, SAPS II o APACHE II, con un mayor riesgo de desarrollar CAPA (20,44,49). Sin embargo, en nuestro estudio tan solo se ha observado asociación con menor tasa de infección fúngica una mayor puntuación SAPS-II al ingreso. No obstante, este dato no se ha corroborado en el análisis multivariado. Este resultado puede parecer contradictorio, pero podría justificarse por presentar estos pacientes una evolución fatal rápida debido a una situación clínica más grave al ingreso en UCI, ocurriendo el fallecimiento antes de la detección de posibles infecciones fúngicas. Además es muy importante considerar las poblaciones de pacientes críticos con las que se calibraron las citadas escalas de gravedad. SAPS II (50) y APACHE II (51) fueron diseñadas a través del análisis de grandes series de cohortes de pacientes críticos médicos y quirúrgicos. Sus limitaciones principales son su falta de predicción individual o su utilización sobre poblaciones de pacientes no incluidas en los estudios elaborados para su diseño. Al tratarse nuestra serie de un grupo de pacientes muy específico y con un cuadro que no existía cuando se diseñaron las citadas escalas, no resulta inesperada la ineficiencia de estas escalas en nuestro estudio.

A lo largo de la pandemia por SARS-CoV2, el tratamiento aplicado para la neumonía por COVID-19 ha sufrido múltiples variaciones a medida que surgían nuevas investigaciones y estudios, instaurándose distintas recomendaciones y protocolos terapéuticos en cada centro. A pesar de no existir en la actualidad un tratamiento específico o curativo y de la aparición de nuevas terapias antivirales (52), se ha establecido la corticoterapia (53) y algunos inmunomoduladores (especialmente tocilizumab (54)), como el tratamiento estándar en los casos más graves. En relación a las sobreinfecciones fúngicas, todavía no existe una correlación rigurosamente descrita entre estos tratamientos y su desarrollo. Algunos estudios han destacado la asociación del uso de corticoides con una mayor tasa de infecciones fúngicas en estos pacientes (24,46,55), mientras que otros sólo han encontrado asociación con el uso de tocilizumab (32,45). Un estudio multicéntrico francés describió por primera vez la combinación de corticoides y tocilizumab como factor de riesgo para el desarrollo de CAPA, sin poder demostrar esta asociación cuando se aplicaba un fármaco tan solo (corticoide o tocilizumab) (44). Sin embargo, en nuestro estudio no se ha asociado de forma significativa el tratamiento previo recibido con corticoides o tocilizumab, ya sea con

uno de los dos fármacos o con la combinación de ambos. En un intento de clarificar esta asociación, se realizó un análisis estratificado por dosis de corticoterapia, sin llegar a poder demostrarse tampoco en los pacientes que habían recibido dosis más altas de corticoides (Tabla 7). En este sentido debemos tener en cuenta que, debido a que la corticoterapia se ha erigido como tratamiento estándar para la neumonía por COVID-19, podría existir un sesgo en los resultados de algunos estudios ante la ausencia de grupo control sin exposición a corticoides. Sin embargo, nuestro estudio incluye a todos los pacientes ingresados en UCI desde el inicio de la pandemia, periodo en el que todavía no se había generalizado el uso de la corticoterapia, sin haber podido establecer diferencias significativas entre ambos grupos respecto al desarrollo de sobreinfecciones fúngicas. Por tanto, el papel de la corticoterapia como predictor significativo de sobreinfecciones fúngicas en el paciente con COVID-19 y SDRA es todavía incierto.

Otro fármaco ampliamente empleado en esta población de pacientes son los antibióticos de amplio espectro. Es ampliamente reconocido su papel como factor de riesgo para el desarrollo de IFI (tal y como se ha descrito previamente), debido a la alteración que generan en el equilibrio entre la microbiota bacteriana y fúngica (56). De acuerdo con la literatura publicada, en nuestro estudio se ha podido demostrar la asociación entre el uso de antibioterapia previa al ingreso en UCI con el desarrollo de sobreinfecciones fúngicas, constituyendo la antibioterapia un factor de riesgo independiente para IFI en el análisis multivariante. Del mismo modo, se ha podido correlacionar en nuestro estudio la administración de nutrición parenteral, el uso de técnicas continuas de reemplazo renal (TRRC) y las transfusiones, con una mayor tasa de sobreinfecciones fúngicas.

Otra de las características más típicas de los pacientes de nuestra muestra es la necesidad de ventilación mecánica (VM) durante su curso de ingreso en UCI, suponiendo un 86% de la muestra. De acuerdo con algunos estudios previos, no sólo hemos observado una asociación con la detección de sobreinfecciones fúngicas en los pacientes sometidos a VM (32,44), sino que se ha podido correlacionar el tiempo de VM y de estancia en UCI con un aumento en la tasa de sobreinfección fúngica, desarrollándose ésta cuando los pacientes llevaban más de 7 días de VM o 10 días de ingreso en UCI.

En la línea de la literatura previamente publicada (24,32,44,45), los pacientes que desarrollaron sobreinfecciones fúngicas en nuestro estudio han presentado una mayor

mortalidad frente a aquellos que no las desarrollaron (62% vs 41%). Además, las sobreinfecciones fúngicas se han asociado en nuestro estudio con una mayor tasa de complicaciones durante el ingreso en UCI, presentando una mayor incidencia de shock séptico (48.7% vs 19%), de neumonía asociada a VM (87.2% vs 49.7%), de bacteriemia (51.3% vs 28.4%) y de insuficiencia renal aguda (61.5% vs 29.9%). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el desarrollo de sobreinfecciones fúngicas determina negativamente la evolución de los pacientes críticos afectados por COVID-19. Sin embargo, se requieren más estudios y ensayos clínicos aleatorizados para concluir que el uso de terapias antifúngicas de carácter profiláctico podría prevenir el desarrollo de sobreinfecciones fúngicas y, por tanto, disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal fortaleza de este estudio radica en que recoge todos los pacientes ingresados en nuestra UCI desde el inicio de la pandemia partiendo de una muestra elevada y reflejando el escenario real de los cambios y variaciones en el manejo y tratamiento de los pacientes críticos con COVID-19. Sin embargo, al tratarse de un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional, algunos datos no han podido recogerse con suficiente rigurosidad pudiendo incurrir en sesgos y errores de interpretación de los resultados. No se ha podido completar datos analíticos que podría dar luz a la respuesta citoquímica inflamatoria de la población analizada, así como la influencia de la presencia de infecciones por microorganismos multirresistentes, tiempo de exposición a fármacos inmunosupresores, antibióticos, sedantes, miorrelajantes, etc.

CONCLUSIONES

- a) Las infecciones fúngicas se han diagnosticado más frecuentemente en pacientes que presentaron asma, HTA y ERC y que precisaron VM, terapia de reemplazo renal o nutrición parenteral durante el ingreso.
- b) No se ha podido demostrar la asociación de la corticoterapia y los inmunosupresores en el desarrollo de sobreinfecciones fúngicas aunque sí se ha podido establecer el uso de antibioterapia como factor de riesgo independiente para IFI. Por tanto, son necesarios más estudios con ensayos clínicos aleatorizados que determinen la influencia de la corticoterapia y los inmunosupresores en este tipo de pacientes.
- c) El desarrollo de sobreinfecciones fúngicas en el paciente crítico con SDRA por SARS-CoV-2 condiciona una mayor morbilidad y mortalidad, siendo preciso esclarecer aún qué subpoblación de pacientes se beneficiaría de la aplicación de profilaxis antifúngica.
- d) Debe considerarse el diagnóstico de sobreinfección fúngica en pacientes con signos y síntomas sugestivos que experimentan un empeoramiento clínico inexplicable. La ausencia de criterios microbiológicos no debería demorar el inicio del tratamiento antifúngico ante sospecha elevada, dada las limitaciones de los criterios diagnósticos para algunas IFI, especialmente la API.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
2. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020 Sep;287(17):3633–50.
3. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. :1–21.
4. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
5. Noor FM, Islam MdM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020 Dec 1;45(6):1270–82.
6. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021 Jul 3;19(7):877–88.
7. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021 Jan 12;28:9.
8. Dewi IM, Janssen NA, Rosati D, Bruno M, Netea MG, Brüggemann RJ, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with viral pneumonitis. *Current Opinion in Microbiology*. 2021 Aug 1;62:21–7.
9. Chong WH, Saha BK, Tan CK. Clinical characteristics and outcomes of influenza-associated pulmonary aspergillosis among critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2022 Feb 1;120:98–109.
10. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter*. 2013 Jun;26(2):173–88.
11. Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodríguez A, Andaluz Ojeda D, Martín-Loeches I, Díaz E, et al. Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI. *Med Intensiva*. 2021 Nov;45(8):485–500.
12. Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol*. 2016 Jul 1;33(3):145–51.

13. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Rodríguez Carvajal M, Machado Casas JF, Jiménez Quintana MM, et al. Infecciones respiratorias por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2015 Apr 1;39(3):149–59.
14. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol*. 2022;7(8):1127–40.
15. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Ridolfo AL. Bacterial and fungal infections among patients with SARS-CoV-2 pneumonia. :8.
16. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021;49(4):591–605.
17. Lamoth F, Lewis RE, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Navigating the Uncertainties of COVID-19-Associated Aspergillosis: A Comparison With Influenza-Associated Aspergillosis. *J Infect Dis*. 2021 Nov 22;224(10):1631–40.
18. Reizine F, Pinceaux K, Lederlin M, Autier B, Guegan H, Gacouin A, et al. Influenza- and COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: Are the Pictures Different? *J Fungi (Basel)*. 2021 May 15;7(5):388.
19. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1524–35.
20. Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin JM, et al. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):307–17.
21. Borman AM, Palmer MD, Fraser M, Patterson Z, Mann C, Oliver D, et al. COVID-19-Associated Invasive Aspergillosis: Data from the UK National Mycology Reference Laboratory. *J Clin Microbiol*. 2020 Dec 17;59(1):e02136-20.
22. Lamoth F, Glampedakis E, Boillat-Blanco N, Oddo M, Pagani JL. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1706–8.
23. Mohamed A, Rogers TR, Talento AF. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Journal of Fungi*. 2020 Sep;6(3):115.
24. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;ciaa1065.
25. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020 Jun;63(6):528–34.

26. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Jun 1;21(6):e149–62.
27. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813–21.
28. Tsitsikas DA, Morin A, Araf S, Murtagh B, Johnson G, Vinnicombe S, et al. Impact of the revised (2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol*. 2012 Jul;50(5):538–42.
29. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):56–64.
30. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266–75.
31. Dupont D, Menotti J, Turc J, Miossec C, Wallet F, Richard JC, et al. Pulmonary aspergillosis in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medical Mycology*. 2021 Jan 4;59(1):110–4.
32. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, Salmanton-García J, Maertens J, Bourgeois M, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):580–7.
33. Fekkar A, Neofytos D, Nguyen MH, Clancy CJ, Kontoyiannis DP, Lamoth F. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): how big a problem is it? *Clin Microbiol Infect*. 2021 Sep;27(9):1376–8.
34. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1–50.
35. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cantón-Bulnes L, Ramírez P, Sierra R, Arias-Verdú D, et al. Initial Antifungal Strategy Reduces Mortality in Critically Ill Patients With Candidemia: A Propensity Score-Adjusted Analysis of a Multicenter Study. *Crit Care Med*. 2018 Mar;46(3):384–93.
36. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021 Sep;64(9):1083–91.

37. Hurley JC. ICU-acquired candidemia within selective digestive decontamination studies: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Nov 1;41(11):1877–85.
38. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2022 Feb;161(2):345.
39. Kharat A, Simon M, Guérin C. Prone position in COVID 19-associated acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.* 2022 Feb;28(1):57–65.
40. Fernández-Moreno I, García-Díez R, Vázquez-Calatayud M. Higiene de manos y pandemia. *Controversias. Enferm Intensiva.* 2022 Sep;33:S40–4.
41. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019 Mar 21;5(1):26.
42. Narayanan S, Chua JV, Baddley JW. Coronavirus Disease 2019-Associated Mucormycosis: Risk Factors and Mechanisms of Disease. *Clin Infect Dis.* 2022 Apr 9;74(7):1279–83.
43. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022 Jul;3(7):e543–52.
44. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, De Prost N, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2022 Feb;10(2):180–90.
45. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 5;73(7):e1634–44.
46. Kim SH, Hong JY, Bae S, Lee H, Wi YM, Ko JH, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients: A Nationwide, Multicenter, Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2022 Apr 21;37(18):e134.
47. Montrucchio G, Lupia T, Lombardo D, Stroffolini G, Corcione S, De Rosa FG, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in ICU patients with COVID-19: current insights and new key elements. *Ann Intensive Care.* 2021 Sep 15;11(1):136.
48. Ader F, Nseir S, Berre RL, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clinical Microbiology and Infection.* 2005 Jun 1;11(6):427–9.
49. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One.* 2021 Mar 17;16(3):e0238825.

50. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
51. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29.
52. Esposito R, Mirra D, Sportiello L, Spaziano G, D’Agostino B. Overview of Antiviral Drug Therapy for COVID-19: Where Do We Stand? *Biomedicines*. 2022 Nov;10(11):2815.
53. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
54. Malgouyres J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):e742–9.
55. Leistner R, Schroeter L, Adam T, Poddubnyy D, Stegemann M, Siegmund B, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. *Crit Care*. 2022 Jan 28;26:30.
56. Seelbinder B, Chen J, Brunke S, Vazquez-Urbe R, Santhaman R, Meyer AC, et al. Antibiotics create a shift from mutualism to competition in human gut communities with a longer-lasting impact on fungi than bacteria. *Microbiome*. 2020 Sep 12;8(1):133.

ANEXO I: Dictamen favorable CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.I. PI22/256

3 de mayo de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 03/05/2022, Acta Nº 09/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS DE INFECCIÓN FÚNGICA EN PACIENTES CON SDRA POR SARS-COV-2 EN UCI

**Alumna: Sara Noblejas Drouot
Tutor: Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena**

Versión protocolo: V 1.0, 22 de abril 2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos para el uso de datos seudonimizados y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2022.05.09
15:17:29 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)