



**TLATEMOANI**  
*Revista Académica de Investigación*  
Editada por Eumed.net  
Año 13, no. 40 – Agosto 2022.  
España  
ISSN: 1989-9300  
[revista.tlatemoani@uaslp.mx](mailto:revista.tlatemoani@uaslp.mx)

**INCIDENCIA DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS ASOCIADAS A  
COVID-19  
INCIDENCE OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS ASSOCIATED TO COVID-19**

**AUTORES:**

Iván Alejandro Banda Flores  
[A296711@alumnos.uaslp.mx](mailto:A296711@alumnos.uaslp.mx)

Luis Antonio Pérez García  
[luisantonio.perez@uaslp.mx](mailto:luisantonio.perez@uaslp.mx)

**RESUMEN**

Las infecciones fúngicas invasivas usualmente son causadas por hongos que naturalmente forman parte del microbiota o que se encuentran en el ambiente. Sin embargo, cuando las condiciones de inmunocompetencia se debilitan, es posible que estos hongos oportunistas se conviertan en patógenos e inicien un proceso infeccioso en el hospedero. La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha representado un reto importante para los sistemas de salud a nivel mundial. De acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, a los pacientes con COVID-19 grave que requieren asistencia ventilatoria externa, debe tratarse con corticosteroides para limitar la respuesta inflamatoria y el fenómeno conocido como tormenta de citocinas, causante de la mayoría de los decesos de pacientes con

TLATEMOANI, No. 40, agosto 2022.  
<https://www.eumed.net/es/revistas/tlatemoani>

COVID-19. Sin embargo, por la forma en la que actúan los corticosteroides, estos fármacos producen una franca inmunosupresión, por lo que, una vez recuperado de la infección por el virus, el paciente queda en un estado de vulnerabilidad a infecciones por patógenos oportunistas como los hongos ambientales y aquellos de la microbiota. En este trabajo se presenta una revisión descriptiva realizada en la base de datos PubMed, donde se incluyó la información referente a las principales infecciones fúngicas invasivas asociadas a COVID-19: aspergilosis, mucormicosis, candidiasis y criptococosis. Se incluye los datos sobre la incidencia, índice de mortalidad, diagnóstico y tratamiento de estas infecciones, y se resaltan las comorbilidades que representan factores de riesgo para la población.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19, SARS-CoV-2, aspergilosis, mucormicosis, candidiasis, criptococosis, corticosteroides

## **ABSTRACT**

Invasive fungal infections are usually caused by fungi that are naturally part of the microbiota or found in the environment. However, when immunocompetence conditions are weakened, it is possible for these opportunistic fungi to become pathogenic and initiate an infective process in the host. The SARS-CoV-2 virus pandemic has represented a major challenge for health systems worldwide. According to the recommendations of the World Health Organization, patients with severe COVID-19 who require external ventilatory assistance should be treated with corticosteroids to limit the inflammatory response and the phenomenon known as a cytokine storm, which causes the vast majority of deaths of patients with COVID-19. Nonetheless, due to the way in which corticosteroids act, these drugs produce frank immunosuppression, so that, once recovered from the virus infection, the patient is left in a state of vulnerability to infections by opportunistic pathogens such as environmental fungi and those of the microbiota. This paper presents a descriptive review carried out in the PubMed database, where information regarding the main invasive fungal infections associated with COVID-19 was included: aspergillosis, mucormycosis, candidiasis, and cryptococcosis. Data on the incidence, mortality rate, diagnosis and treatment of these infections are included, and comorbidities that represent risk factors for the population are highlighted.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2, aspergillosis, mucormycosis, candidiasis, cryptococcosis, corticosteroids.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2 tomó a la población mundial por sorpresa extendiéndose como una emergencia global de salud pública, diseminándose rápidamente a todos los países del mundo (Gorbalenya et al., 2020; Zhou et al., 2020). De manera semejante a otros coronavirus, el SARS-CoV-2 produce infección del tracto respiratorio inferior que puede causar Síndromes Agudos de Dificultad Respiratoria (ARDS, por sus siglas en inglés) (Wang et al., 2020). La clasificación clínica de la COVID-19 incluye cinco formas de presentación: asintomática, donde a pesar de contar con una prueba de qPCR positiva el paciente no presenta síntomas ni signos clínicos; enfermedad leve, donde el paciente es sintomático pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia (bajo nivel de oxígeno en los tejidos); enfermedad moderada, donde el paciente presenta signos clínicos de neumonía (incluyendo la disnea) pero no presenta hipoxemia (bajo nivel de oxígeno en sangre arterial); enfermedad grave, donde el paciente presenta signos clínicos de neumonía e hipoxemia con una saturación de oxígeno menor a 90 %; y enfermedad crítica, donde el paciente presenta una dificultad respiratoria franca que podría conducir a falla respiratoria (SDRA, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda), septicemia y choque séptico con falla multiorgánica (Organización Mundial de la Salud, 2020). Entre las manifestaciones clínicas de esta infección se encuentra un daño difuso en los alveolos pulmonares con exudados inflamatorios severos, además de una marcada disminución de los linfocitos T cooperadores (CD4<sup>+</sup>) y citotóxicos (CD8<sup>+</sup>).

Una de las principales complicaciones en pacientes con COVID grave, es el desarrollo de neumonía donde los mecanismos de la respuesta inmune del hospedero deben ser eficientes y balanceados, ya que de otra manera permitirá que la enfermedad evolucione a estado crítico y esto puede conducir a resultados fatales. En estos pacientes la respuesta inflamatoria exacerbada está caracterizada por una elevada producción de citocinas (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-17) como consecuencia del reconocimiento viral y de las estructuras propias dañadas por el virus, generando una mayor producción de citocinas con una actividad dual: antiviral

e inflamatoria (Huang et al., 2020). Además, estas citocinas tienen la capacidad de promover directamente los procesos fisiológicos asociados a la enfermedad como la muerte de células epiteliales e inmunotrombosis (Mehta et al., 2020). Este fenómeno llamado “tormenta de citocinas”, promueve la sepsis viral y la desregulación inmune multisistémica que se observa en los pacientes con COVID-19 crítica (Paludan & Mogensen, 2022).

Para tratar esta desregulación masiva en la producción de citocinas, el tratamiento de elección es el uso de corticosteroides, un tipo de antiinflamatorios que tienen un alto poder inmunomodulador, que actúan a nivel de factores de transcripción involucrados en la producción de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular. Esto afecta directamente la cantidad y función de células inmunes como los neutrófilos, basófilos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos; adicionalmente limita la secreción de citocinas proinflamatorias y proteínas del complemento (Hall, 2016). En conjunto, el resultado es una franca disminución de la inflamación, pero el costo es elevado, dejando al paciente en un estado de inmunosupresión, lo que lo hace vulnerable al ataque de microorganismos patógenos oportunistas. Adicionalmente, el uso prolongado de corticosteroides tiene varios efectos secundarios como osteoporosis, diabetes, glaucoma e hipertensión, entre otros (Ramamoorthy & Cidlowski, 2016). Por tal motivo, la OMS no recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para tratar las neumonías víricas ni los casos de COVID-19 que clínicamente no estén clasificados como graves o críticos (Organización Mundial de la Salud, 2020, 2021a).

Considerando lo anterior, resulta evidente que aquellos pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica (con enfermedad grave o crítica) o que tienen estancias prolongadas en el hospital tienen mayor riesgo de desarrollar co-infecciones por hongos, usualmente en las etapas intermedias o finales de la enfermedad (Yang et al., 2020). Desde los primeros meses de la pandemia, diversos autores reportaron la existencia de co-infecciones fúngicas (causadas por hongos) en pacientes con COVID-19, aunque los reportes eran pocos y los datos provenían de muestras pequeñas, dejaban ver que los pacientes con COVID-19 eran campo fértil para el desarrollo de micosis. La presencia de co-infecciones fúngicas no es

algo nuevo ni exclusivo de COVID-19, pero cobra relevancia su análisis ya que se han asociado con desenlaces fatales en infecciones respiratorias reportadas con anterioridad. Por ejemplo, en pacientes con SARS (2003), se reportó una incidencia de infecciones fúngicas que iba del 14.8 – 33 %, dependiendo de la severidad de la infección principal y siendo la causa del 25 – 73.7 % de las muertes (Li & Pan, 2003; Song et al., 2020). De igual manera, se han descrito casos de neumonía por influenza que se complican por la presencia de infecciones fúngicas (Thevissen et al., 2020). Sin embargo, la búsqueda intencionada de hongos en pacientes con COVID-19 grave no forma parte de los análisis de rutina y, como se explicará más adelante, existen varias razones para que se considere como una acción relevante a tener en consideración (Song et al., 2020).

## **METODOLOGÍA**

### **BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS Y TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en la plataforma PubMed sobre todos los estudios observacionales prospectivos y retrospectivos reportados hasta enero de 2021. En primer lugar, se utilizó la herramienta de búsqueda de la plataforma con los términos de búsqueda “invasive fungal infections COVID”. Posteriormente se realizó una búsqueda manual de las fuentes secundarias, incluyendo las referencias de los artículos identificados en un inicio, ampliando así la colección de estudios relevantes. En ambos casos, la búsqueda se realizó sin restricción de idioma. Posteriormente, se agrupó la información y se sintetizaron los datos referentes a la incidencia, índice de mortalidad, diagnóstico y tratamiento de estas infecciones. Finalmente, en la conclusión se resaltan y contextualizan las comorbilidades que representan factores de riesgo para la población.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ASPERGILOSIS ASOCIADA A COVID-19

El género *Aspergillus* está conformado por especies de las cuales, algunas son potencialmente patógenas para animales y plantas (Gupta et al., 2021). *A. fumigatus* es la especie causante de infecciones más común, seguido de *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, y *A. nidulans*. La manifestación clínica resultante de las infecciones por *Aspergillus spp.* puede variar desde reacciones alérgicas hasta invasiones pulmonares y diseminaciones, en función de la inmunocompetencia del individuo (Macedo et al., 2021).

En el metaanálisis más reciente, realizado por Kariyawasam *et al.* (2022) se concluyó que la prevalencia de la aspergilosis en pacientes con COVID-19 fue de 10%; 313 pacientes de 3297 fueron diagnosticados con aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA). Esta coinfección genera una tasa de mortalidad del 59.2%, que se considera alta, y es común que se presente en pacientes inmunocompetentes, aunque las condiciones de inmunosupresión por el uso de corticoesteroides pueden aumentar 3 veces el riesgo de desarrollar CAPA (Kariyawasam et al., 2022; Lackner et al., 2022). Otros autores, mencionan que la mortalidad de la coinfección SARS-CoV-2 y especies de *Aspergillus* puede ser de 43-52% y llegar hasta el 80% (Egger et al., 2022 y Janssen et al., 2021). Por lo tanto, se puede decir que además de ser la coinfección más frecuente asociada a COVID-19, presenta una alta tasa de mortalidad, superior al 50%.

La identificación de *Aspergillus* en una muestra clínica se puede realizar mediante cultivo, detección de antígeno y PCR positivos para especies de *Aspergillus* (Egger et al., 2022). Sin embargo, una de las principales dificultades para establecer un diagnóstico correcto de aspergilosis recae en que la presencia de *Aspergillus spp.* puede ocurrir no solo por infección, sino también por colonización, y se carece de criterios diagnósticos claros para diferenciar entre ambas situaciones. Para la detección del hongo, la muestra de elección es el lavado

broncoalveolar (BAL). El cultivo positivo tiene una sensibilidad de 53%, mientras que el índice de densidad óptica de galactomananos (GM-ODI) es la técnica más sensible (74%) (Egger et al., 2022; Leistner et al., 2022). La técnica de PCR no se considera una prueba sensible, debido a que no se conoce un punto de corte de la infección, ya que puede tratarse de una colonización no patógena (Venturini et al., 2022). Estas dificultades en la identificación, aunado a situaciones como el diagnóstico generalmente poco frecuente de micosis y la poca disposición de realizar lavados broncoalveolares en pacientes COVID-19, puede retrasar el diagnóstico de CAPA (Zhang et al., 2018).

El rango de edad en el que se presenta esta coinfección en pacientes con COVID-19 se encuentra entre los 55 a 74 años (Kariyawasam et al., 2022). La sintomatología incluye tos, seguida de hemoptisis, lo cual se ha observado en un gran porcentaje de pacientes diabéticos (Swain et al., 2022). En pacientes sin neutropenia, la causa más frecuente de infección es la invasión de vías respiratorias, aunque puede ocurrir por angioinvasión en pacientes neutropénicos (Egger et al., 2022).

El tratamiento utilizado consta de azoles, anfotericina B o equinocandinas, ya sea individuales o en combinación, sin embargo, el tiempo de tratamiento no está bien establecido, además, la dexametasona es frecuentemente utilizada como tratamiento para los casos críticos de COVID-19 (Egger et al., 2022; Leistner et al., 2022). Se debe ejercer especial vigilancia de especies de *Aspergillus* resistentes a azoles, ya que estos pueden retrasar acciones disponibles para el manejo de CAPA con resistencia azoles (Kariyawasam et al., 2022; Meijer et al., 2020).

Se ha reportado que la anfotericina B liposomal inhalada funciona como profiláctico en pacientes con COVID-19 que reciben ventilación mecánica. Sin embargo, se debe investigar a profundidad el éxito potencial del tratamiento profiláctico, en especial de este tipo, donde los antifúngicos son inhalados (Egger et al., 2022; van Ackerbroeck et al., 2021) .

Interesantemente, en un modelo *in silico* de interacción patógeno-hospedero se observó que, en la patogénesis, tanto el SARS-CoV-2 como células de *A. fumigatus* atraen moléculas blanco que provocan el desarrollo de la infección, esto

a través de la interacción de proteínas del virus con moléculas blanco del hospedero. La importancia de este modelo está en que no solo la terapia inmunosupresora podría considerarse como la única causa del CAPA, sino que hay una susceptibilidad a la coinfección de COVID-19 y especies de *Aspergillus*. Por ejemplo, la estimulación por ambos patógenos de los receptores TLR2, TLR4 y TLR6 que conducen a la inflamación (Khan et al., 2021).

### **CANDIDIASIS ASOCIADA A COVID-19**

*Candida spp.* es un hongo patógeno oportunista que usualmente se encuentra formando parte de la microbiota de la piel y las mucosas, así como del tracto gastrointestinal de los humanos. Cuando las condiciones de inmunocompetencia del hospedero disminuyen, el hongo puede comenzar a invadir el tejido en que se encuentra y, si no se limita la infección, alcanzar el torrente sanguíneo para diseminarse sistémicamente al resto del cuerpo (Cottier et al., 2019). Las infecciones por *Candida* son más frecuentes en pacientes que permanecen hospitalizados por tiempos prolongados, así como en aquellos que han sufrido procedimientos quirúrgicos invasivos o que tienen dispositivos médicos implantados o sondas de alimentación enteral o urinarias (Gulati & Nobile, 2016).

Aproximadamente el 50% de los casos de candidemia sistémica dan resultados negativos para el cultivo del agente etiológico a partir de muestras de sangre, ya que solo serán positivos si existe una candidemia activa, es decir, dispersándose por el torrente sanguíneo. Sin embargo, cuando la candidemia se encuentra establecida en órganos o tejidos profundos, no será fácilmente detectada mediante hemocultivo. La prueba de tubo germinal tiene una sensibilidad cercana al 50%. La detección de antígenos provenientes de la pared celular, como los mananos, tiene una baja sensibilidad (58%), al igual que la detección de anticuerpos contra estas mismas estructuras celulares (59%) (Clancy & Nguyen, 2018). La detección de  $\beta$ -D-glucano, otro componente de la pared celular del hongo, tiene una mayor sensibilidad (alrededor del 80%) sin embargo, no permite discriminar entre *Candida* y otros hongos (Karageorgopoulos et al., 2011). No hay muchos métodos moleculares validados aún para el diagnóstico de candidiasis, salvo el T2 *Candida*

panel, por lo que la identificación de mananos y glucanos, de manera conjunta, en muestras repetidas de sangre sigue siendo la mejor opción para la identificación de *Candida*, complementado con un cultivo positivo en medios cromogénicos (Clancy & Nguyen, 2018; Pérez-García et al., 2017). El tratamiento de elección para candidiasis invasiva consiste en la administración de equinocandinas, azoles y anfotericina B (Pérez-García et al., 2017), sin embargo, existen especies de *Candida* que presentan una resistencia natural a estos fármacos como *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. auris* (Arastehfar et al., 2020).

Los reportes de incidencia de candidiasis (superficial o invasiva) asociada a COVID-19 son escasos, como en la mayoría de las infecciones fúngicas, y varían ampliamente según el país que se tome en consideración. En orden de mayor a menor incidencia se encuentran países como China con 23.5%, Reino Unido con 12.6%, Irán con 5%, India con 2.5% y España con 0.7% (Chen et al., 2020; Chowdhary et al., 2020; Garcia-Vidal et al., 2021; Salehi et al., 2020; White et al., 2021). En estos casos, el principal agente etiológico fue *C. albicans*, seguido de *C. auris*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. kruzei*; sin embargo, el índice de mortalidad más alto fue debido a *C. glabrata*, *C. auris* y *C. albicans* (Arastehfar et al., 2020; Garcia-Vidal et al., 2021). *C. auris*, mostró una resistencia a los antifúngicos de elección que variaba desde un 40% a un 100%, bajo un régimen de farmacoterapia combinada o única, respectivamente; presentando la máxima resistencia al fluconazol (Arastehfar et al., 2020). Interesantemente, en el contexto de la actual pandemia por Sars-CoV-2 se tuvo el primer reporte de un brote por *C. auris* en México (Villanueva-Lozano et al., 2021).

Los factores de riesgo asociados a candidiasis en pacientes con COVID-19 no están completamente relacionados con la fisiopatología de esta última, por lo que podrían dividirse en aquellos asociados a las condiciones preexistentes como diabetes, cirugía abdominal mayor reciente y el uso de antibioterapia prolongada; y aquellos que sí son inherentes a la enfermedad COVID-19 grave y crítica, como periodos prolongados en terapia intensiva, el uso de catéteres centrales o de alimentación parenteral, así como el uso de corticosteroides que deprimen el sistema inmunológico como ya se mencionó con anterioridad, entre los

principales (Ahmed et al., 2022).

### **MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19**

La mucormicosis, también conocida como zygomycosis, es una infección invasiva, causada un por un grupo de hongos conocidos como mucorales, que se encuentra mundialmente distribuida y que presenta tasas de mortalidad cercanas al 100 % (Bongomin et al., 2017). La principal vía de entrada del hongo al cuerpo es la inhalación de las esporangiosporas fúngicas que se encuentran en el aire o por inoculación directa del hongo a través de heridas o por la mucosa gastrointestinal (Skiada et al., 2018). Aunque la frecuencia de mucormicosis es baja, comparada con otras infecciones fúngicas, esta presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad (Corzo-León et al., 2018). los principales agentes etiológicos son especies del género *Rhizopus*, *Mucor* y *Lichtheimia*, entre otros.

La incidencia de mucormicosis está fuertemente asociada a una desregulación o mal funcionamiento del sistema inmunitario, ya sea por inmunodeficiencias adquiridas o neoplasias hematológicas malignas, así como por la inmunosupresión inducida en pacientes trasplantados. Aunado a esto, el riesgo se incrementa por diabetes mal controlada, una mala nutrición y terapias con corticosteroides o con desferrioxamina, siendo particularmente importante la presencia de hierro en exceso en suero y cetoacidosis metabólica (dos Santos et al., 2020; *Life*, n.d.).

La mucormicosis es una infección angioinvasiva rápida, cuyos signos y síntomas ocurren en un periodo menor a 5 días e incluyen inflamación, dolor en la región, pérdida de la función ocular en infecciones rinocerebrales, necrosis, presencia de hifas en tejido por lo que se tiene que debridar y realizar histología (Ahmadikia et al., 2021). El tratamiento de elección para la mucormicosis incluye en primer lugar anfotericina B, seguida de isavuconazol, posaconazol e itraconazol, aunque debe considerarse que estos tienen diferente tasa de éxito debido a la variabilidad de los agentes etiológicos y por lo tanto en la susceptibilidad al fármaco (García-Carnero & Mora-Montes, 2022). Usualmente, en etapas tempranas una debridación quirúrgica acompañada del tratamiento con antifúngicos incrementa las

posibilidades de recuperación, sin embargo, si se realiza la cirugía cuando existe un mayor grado de avance en la infección, esto ayuda a la invasión y a un desenlace fatal (Mahalaxmi et al., 2021).

El diagnóstico de mucormicosis se realiza principalmente mediante demostración histopatológica, pues a la fecha no existen pruebas serológicas y las pruebas moleculares varían en sensibilidad y no han sido estandarizadas, de tal manera que resulta difícil y tardado su diagnóstico (Hoenigl et al., 2022).

En cuanto a los casos de mucormicosis asociada a COVID-19, estos se han observado en mayor medida durante la segunda ola de la pandemia, la cual estuvo asociada a la variante delta. Interesantemente, esta variante es más contagiosa e incrementa el riesgo de los pacientes de ser hospitalizados, además de tener la capacidad de dañar el páncreas, lo que contribuye a un estado de hiperglicemia (Arakeri et al., 2022). La incidencia de esta infección invasiva fue mayor la India (72%), seguida de Estados Unidos (10%), Egipto (6%), Irán (3%), Brasil (2%), Chile (2%), Reino Unido (1%), Italia (1%), Austria (1%), Francia (1%) y México (1%) (Pal et al., 2021). Las formas clínicas que se observaron con mayor frecuencia fueron la mucormicosis rino-orbital/cerebral, mucormicosis pulmonar, cutánea, diseminada y gastrointestinal, respectivamente (Aranjani et al., 2021). Es importante mencionar que los casos de mucormicosis pueden suceder durante una infección activa de COVID-19 o incluso en pacientes recuperados y, en ambos casos, no se han presentado únicamente en pacientes con COVID-19 severo o crítico, sino también en pacientes que presentan enfermedad leve y moderada, aunque en menor medida (Pal et al., 2021). Sin embargo, en todos los casos se ha visto una mayor prevalencia en pacientes varones, con hipertensión y/o diabetes, o que han sido tratados con corticosteroides (Bhanuprasad et al., 2021).

### **CRIPTOCOCOSIS ASOCIADA A COVID-19**

*Cryptococcus* es un género de hongos levaduriformes compuesto tanto por especies no patógenas, así como por especies patógenas; *C. neoformans*, *C. gattii*, *C. laurentii*, entre otros, forman parte del último grupo mencionado. Las especies que suelen generar infecciones se encuentran como saprófitas en suelo, heces de

aves y vegetación, dependiendo de la especie (S. Gupta et al., 2020). La principal forma de inoculación es a través de vías respiratorias, inhalando las células, las cuales infectan el tracto respiratorio y, posteriormente, puede diseminarse vía hematogena y llegar a infectar el sistema nervioso central (SNC) (Sharma et al., 2022). Estos hongos poseen una cápsula que funciona como un factor de virulencia y es observable por microscopía con ayuda de una tinción negativa, como la tinta china (Wear et al., 2022).

Las infecciones por especies de *Cryptococcus* se pueden presentar tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidos, siendo más frecuentes en estos últimos. Interesantemente, los agentes etiológicos relacionados con la infección varían según el estado de inmunocompetencia. Así, en sujetos inmunocompetentes *C. gattii* es el agente etiológico más común, mientras que *C. neoformans* se asocia más frecuentemente con infecciones en pacientes inmunosuprimidos. Existen condiciones inmunosupresoras que se han relacionado con infecciones por estos hongos, como la neumonía, patologías pulmonares no infecciosas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adicionalmente, en el contexto de pacientes con COVID-19 crítico, podemos añadir a la lista anterior el uso de esteroides para el tratamiento de la inflamación como una condición inmunosupresora relevante asociada al desarrollo de criptococosis. Aunado a estos factores de riesgo, la exposición continua al agente etiológico también propicia las infecciones por especies de *Cryptococcus*. En personas con exposiciones prolongadas al hongo, se puede asociar el bloqueo del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) por autoanticuerpos como un factor de riesgo. Hasta el momento, el estándar de diagnóstico de criptococosis es la tinción negativa de líquido cefalorraquídeo (LCR), presencia de antígenos capsulares (por látex o ELISA) y PCR (Lizarazo & Castañeda, 2022).

En concordancia con el estado de inmunocompetencia del paciente y el agente etiológico asociado a la infección, durante la actual pandemia las infecciones reportadas por especies de *Cryptococcus*; casi todas han sido por *C. neoformans*. De los casos reportados, 2 fueron fatales. No se ha reportado hasta el momento ninguna infección por *C. gattii* (Amin et al., 2021). El desarrollo de criptococosis en

pacientes con COVID-19 parece estar ligado a deficiencias en las funciones de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, así como a bajos niveles de citocinas proinflamatorias, como la IL-6 (Amin et al., 2021). Los pacientes hospitalizados por COVID-19 que desarrollaron criptococosis tenían una edad entre los 50 y 76 años y su conteo de linfocitos se vio por debajo de los valores normales (Amin et al., 2021; Zia & Goli, 2021; Alegre-González et al., 2021; Passarelli et al., 2020; Gamon et al., 2022). Se ha descrito también que la producción de IFN- $\gamma$  por linfocitos T CD4<sup>+</sup> también sufre una disminución debido a la infección por SARS-CoV-2. Esta linfopenia se contempla como una posible causa de la aparición de infecciones, aparte del uso de corticoesteroides (Ghanem & Sivasubramanian, 2021).

Es frecuente que en los casos reportados se emita un diagnóstico de criptococosis hasta la presencia de síntomas de sepsis, ya sea por punción raquídea o cultivo. Sin embargo, reportaron que en un paciente con COVID-19 que desarrolló criptococosis diseminada por *C. neoformans*, se observó que la invasión del hongo a tejido del SNC no presentó ninguna manifestación. Los autores sugieren que esto pudo deberse a la cantidad disminuida de células inmunitarias encontradas en LCR, provocado por el tratamiento con dexametasona (Alegre-González et al., 2021). Es importante mencionar, que otros autores asocian la poca pleocitosis (celularidad) como un factor que aumenta la mortalidad en pacientes con este tipo de infecciones (Zia & Goli, 2021).

En cuanto a las infecciones combinadas asociadas a COVID-19, en las que participa más de un agente fúngico, es importante tener en consideración todo el contexto del paciente antes de decantarse por una terapia combinada, ya que en ocasiones el resultado puede ser fatal. Por poner un ejemplo, se reportó una infección combinada por *Candida glabrata* y *C. neoformans* en la que el paciente fue tratado con dos antiinflamatorios, tocilizumab (que actúa contra la citocina proinflamatoria IL-6) y metilprednisolona (un corticosteroide); y los antifúngicos anidulafungina, flucitosina y anfotericina B (Khatib et al., 2021). A pesar del tratamiento, el paciente presentó sepsis, que lo condujo a un eventual deceso. Igualmente, manifestó otras complicaciones, como sangrados gastrointestinales y trombocitopenia. Los autores de éste y otros reportes de casos hacen énfasis en

que una terapia inmunosupresora en el contexto de la enfermedad por COVID-19 debe llevarse a cabo de forma prudente y tomando en cuenta el riesgo de infecciones, las cuales pueden tener una alta tasa de mortalidad, ocurriendo los decesos en un periodo de hasta 30 días después de iniciada la infección (Khatib et al., 2021; Alegre-González et al., 2021).

Además de la infección nosocomial, es probable que debido a COVID-19 y sus consecuencias directas, así como por el tratamiento con corticoesteroides, se reactive una infección que hasta el momento pudiera estar en fase de latencia; por ejemplo, histoplasmosis y coccidioidomicosis (Deepa et al., 2022).

## **CONCLUSIONES**

La reciente pandemia por COVID-19 ha puesto de manifiesto que la posibilidad de sufrir infecciones fúngicas invasivas es un riesgo latente. Estas infecciones no son algo nuevo pues llevan ya varios años formando parte de las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS). Sin embargo, al ser menos frecuentes que las causadas por otros microorganismos, como las bacterias, se ha dejado de lado su estudio, de tal manera que los avances en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y pronóstico siguen siendo muy básicos. Prueba de ello, es el hecho de que la cantidad de antifúngicos disponibles para el tratamiento de estas infecciones es mucho menor que el existente para tratar infecciones bacterianas, por poner un ejemplo. El problema radica en que, al igual que las bacterias, los hongos también desarrollan resistencia a los fármacos, limitando aún más las opciones de tratamiento. Es ahí cuando los resultados fatales son evidentes. En la mayoría de las infecciones revisadas en este trabajo, el diagnóstico temprano es una variable determinante para el pronóstico del paciente, sin embargo, no es común que haya una búsqueda rutinaria de infecciones fúngicas en la mayoría de los hospitales. Esto puede deberse a recursos limitados, pero también a la poca cantidad de expertos en micología que hay en el sistema de salud, y uno no puede diagnosticar lo que no conoce. Finalmente, se puede observar que los factores de riesgo para estas co-infecciones se resumen en una comorbilidad preexistente, como diabetes mal controlada, hipertensión o infección por VIH; así como en una

franca inmunosupresión ya sea por la comorbilidad o por el uso de corticosteroides para tratar el cuadro inflamatorio que presentan los pacientes con COVID-19 graves y críticos. Por lo tanto, un análisis global de las condiciones clínicas del paciente es más que nunca necesario para decantarse por una terapia adecuada que incremente sus posibilidades de recuperación.

## REFERENCIAS

- Ahmadikia, K., Hashemi, S. J., Khodavaisy, S., Getso, M. I., Alijani, N., Badali, H., Mirhendi, H., Salehi, M., Tabari, A., Mohammadi Ardehali, M., Kord, M., Roilides, E., & Rezaie, S. (2021). The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. In *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/myc.13256>
- Ahmed, N., Mahmood, M. S., Ullah, M. A., Araf, Y., Rahaman, T. I., Moin, A. T., & Hosen, M. J. (2022). COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies. *Current Microbiology*, 79(5), 127. <https://doi.org/10.1007/S00284-022-02824-6>
- 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>
- Amin, A., Vartanian, A., Poladian, N., Voloshko, A., Yegiazaryan, A., Al-Kassir, A. L., & Venketaraman, V. (2021). Root causes of fungal coinfections in COVID-19 infected patients. In *Infectious Disease Reports* (Vol. 13, Issue 4, pp. 1018–1035). MDPI. <https://doi.org/10.3390/idr13040093>
- Arakeri, G., US, V. R., Mendes, R. A., Oeppen, R. S., & Brennan, P. A. (2022). COVID-associated mucormycosis (CAM): is the Delta variant a cause? *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 60(4), e529. <https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2021.08.009>
- Aranjani, J. M., Manuel, A., Razack, H. I. A., & Mathew, S. T. (2021). COVID-19-associated mucormycosis: Evidence-based critical review of an emerging infection

- burden during the pandemic's second wave in India. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0009921>
- Arastehfar, A., Carvalho, A., Hong Nguyen, M., Hedayati, M. T., Netea, M. G., Perlin, D. S., & Hoenigl, M. (2020). Covid-19-associated candidiasis (Cac): An underestimated complication in the absence of immunological predispositions? In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 4, pp. 1–13). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6040211>
- Bhanuprasad, K., Manesh, A., Devasagayam, E., Varghese, L., Cherian, L. M., Kurien, R., Karthik, R., Deodhar, D., Vanjare, H., Peter, J., Michael, J. S., Thomas, M., Samuel, P., & Varghese, G. M. (2021). Risk factors associated with the mucormycosis epidemic during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*, 111, 267. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2021.08.037>
- Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W. (2017). Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of Fungi*, 3(4). <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chowdhary, A., Tarai, B., Singh, A., & Sharma, A. (2020). Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2694. <https://doi.org/10.3201/EID2611.203504>
- Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2018). Diagnosing Invasive Candidiasis. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(5). <https://doi.org/10.1128/JCM.01909-17>
- Corzo-León, D. E., Chora-Hernández, L. D., Rodríguez-Zulueta, A. P., & Walsh, T. J. (2018). Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Medical Mycology*, 56(1), 29–43. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx017>
- Deepa, M. J., Megharaj, C., Patil, S., & Rani, P. K. (2022). *Cryptococcus laurentii* endogenous endophthalmitis post COVID-19 infection. *BMJ Case Reports*, 15(5),

e246637. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246637>

- dos Santos, A. R., Fraga-Silva, T. F., Almeida, D. D. F., dos Santos, R. F., Finato, A. C., Amorim, B. C., Andrade, M. I., Soares, C. T., Lara, V. S., Almeida, N. L. M., de Arruda, O. S., de Arruda, M. S. P., & Venturini, J. (2020). Rhizopus-host interplay of disseminated mucormycosis in immunocompetent mice. *Future Microbiology*, *15*(9), 739–752. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0246>
- Egger, M., Bussini, L., Hoenigl, M., & Bartoletti, M. (2022). Prevalence of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: Critical Review and Conclusions. *Journal of Fungi*, *8*(4), 390. <https://doi.org/10.3390/jof8040390>
- Gamon, E., Tammena, D., Wattenberg, M., & Augenstein, T. (2022). Rare superinfection in a COVID-19 patient—A chronology. *Anaesthetist*, *71*(1), 38–49. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-01018-2>
- García-Carnero, L. C., & Mora-Montes, H. M. (2022). Mucormycosis and COVID-19-Associated Mucormycosis: Insights of a Deadly but Neglected Mycosis. *Journal of Fungi*, *8*(5), 445. <https://doi.org/10.3390/jof8050445>
- Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., ... Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(1), 83. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.07.041>
- Ghanem, H., & Sivasubramanian, G. (2021). Cryptococcus neoformans Meningoencephalitis in an Immunocompetent Patient after COVID-19 Infection. *Case Reports in Infectious Diseases*, *2021*, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2021/5597473>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., M Poon, L. L., Samborskiy, D. v, Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

- Gulati, M., & Nobile, C. J. (2016). *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and Infection / Institut Pasteur*, 18(5), 310. <https://doi.org/10.1016/J.MICINF.2016.01.002>
- Gupta, S. K., Srivastava, M., Osmanoglu, Ö., Xu, Z., Brakhage, A. A., & Dandekar, T. (2021). *Aspergillus fumigatus* versus genus *aspergillus*: Conservation, adaptive evolution and specific virulence genes. *Microorganisms*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102014>
- Gupta, S., Paul, K., & Kaur, S. (2020). Diverse species in the genus *Cryptococcus*: Pathogens and their non-pathogenic ancestors. In *IUBMB Life* (Vol. 72, Issue 11, pp. 2303–2312). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/iub.2377>
- Hall, J. E. (2016). *Gyuton y Hall. Tratado de Fisiología Médica* (Elsevier, Ed.; 13th ed.).
- Hoeningl, M., Seidel, D., Carvalho, A., Rudramurthy, S. M., Arastehfar, A., Gangneux, J.-P., Nasir, N., Bonifaz, A., Araiza, J., Klimko, N., Serris, A., Lagrou, K., Meis, J. F., Cornely, O. A., Perfect, J. R., White, P. L., & Chakrabarti, A. (2022). The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet Microbe*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Janssen, N. A. F., Nyga, R., Vanderbeke, L., Jacobs, C., Ergün, M., Buil, J. B., van Dijk, K., Altenburg, J., Bouman, C. S. C., van der Spoel, H. I., Rijnders, B. J. A., Dunbar, A., Schouten, J. A., Lagrou, K., Bourgeois, M., Reynders, M., van Regenmortel, N., Rutsaert, L., Lormans, P., ... Verweij, P. E. (2021). Multinational observational cohort study of covid-19-associated pulmonary aspergillosis1. *Emerging Infectious Diseases*, 27(11), 2892–2898. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211174>
- Karageorgopoulos, D. E., Vouloumanou, E. K., Ntziora, F., Michalopoulos, A., Rafailidis, P. I., & Falagas, M. E. (2011).  $\beta$ -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 52(6), 750–770. <https://doi.org/10.1093/CID/CIQ206>

- Kariyawasam, R. M., Dingle, T. C., Kula, B. E., Vandermeer, B., Sligl, W. I., & Schwartz, I. S. (2022). Defining COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.027>
- Khan, A. A., Farooq, F., Jain, S. K., Golinska, P., & Rai, M. (2021). Comparative Host–Pathogen Interaction Analyses of SARS-CoV2 and *Aspergillus fumigatus*, and Pathogenesis of COVID-19-Associated Aspergillosis. *Microbial Ecology*. <https://doi.org/10.1007/s00248-021-01913-6>
- Khatib, M. Y., Ahmed, A. A., Shaat, S. B., Mohamed, A. S., & Nashwan, A. J. (2021). Cryptococemia in a patient with COVID-19: A case report. *Clinical Case Reports*, 9(2), 853–855. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3668>
- Lackner, N., Thomé, C., Öfner, D., Joannidis, M., Mayerhöfer, T., Arora, R., Samardzic, E., Posch, W., Breitkopf, R., & Lass-Flörl, C. (2022). COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic Performance, Fungal Epidemiology and Antifungal Susceptibility. *Journal of Fungi*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/jof8020093>
- Leistner, R., Schroeter, L., Adam, T., Poddubnyy, D., Stegemann, M., Siegmund, B., Maechler, F., Geffers, C., Schwab, F., Gastmeier, P., Treskatsch, S., Angermair, S., & Schneider, T. (2022). Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. *Critical Care*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03902-8>
- Li, C. sheng, & Pan, S. fen. (2003). Analysis and causation discussion of 185 severe acute respiratory syndrome dead cases. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue = Chinese Critical Care Medicine = Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue*, 15(10), 582–584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14552675/>
- Life. (n.d.). Retrieved July 6, 2021, from <http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/mucormycosis>
- Lizarazo, J., & Castañeda, E. (2022). Central Nervous System Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in the Tropics. *Current Tropical Medicine Reports*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40475-022-00253-w>
- Macedo, D., Leonardelli, F., Gamarra, S., & Garcia-Effron, G. (n.d.). *Emergence of Triazole Resistance in Aspergillus spp. in Latin America*.

<https://doi.org/10.1007/s12281-021-00418-6>/Published

Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., Narayanasamy, A., Gopalakrishnan, A. V., Kumar, N. S., Sivaprakash, P., Sambasiva Rao, K. R. S., & Vellingiri, B. (2021). Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental Research*, 201, 111643. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2021.111643>

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10229, pp. 1033–1034). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Meijer, E. F. J., Dofferhoand, A. S. M., Meis, J. F., Hoiting, O., & Buil, J. B. (2020). Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: A case report. *Journal of Fungi*, 6(2), 1–8. <https://doi.org/10.3390/jof6020079>

Organización Mundial de la Salud. (2020). *Manejo clínico de la COVID-19 27 de mayo de 2020 Orientaciones provisionales*.

Organización Mundial de la Salud. (2021a). *Opciones terapéuticas y COVID-19: Orientaciones evolutivas, 7 Diciembre 2021*.

Organización Mundial de la Salud. (2021b). *Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud Alerta Epidemiológica*. [www.paho.org](http://www.paho.org)

Pal, R., Singh, B., Bhadada, S. K., Banerjee, M., Bhogal, R. S., Hage, N., & Kumar, A. (2021). COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses*, 64(12), 1452–1459. <https://doi.org/10.1111/MYC.13338>

Paludan, S. R., & Mogensen, T. H. (2022). Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. In *Sci. Immunol* (Vol. 7). <https://www.science.org>

Passarelli, V. C., Perosa, A. H., Kleber, L., Luna, S., Conte, D. D., Nascimento, O. A., Ota-Arakaki, J., & Bellei, N. (n.d.). *Detected SARS-CoV-2 in Ascitic Fluid Followed by Cryptococcemia: a Case Report*. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00574-9>/Published

Pérez-García, L. A., Macías-Pérez, J. R., León-Buitimea, Á., Alvarado-Sánchez, B., Ramírez-Quijas, M. D., Navarro-Arias, M. J., & Rodríguez-Reyes, S. C. (2017).

- Candida and Candidiasis. *Current Progress in Medical Mycology*, 91–118. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64113-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64113-3_3)
- Ramamoorthy, S., & Cidlowski, J. A. (2016). Corticosteroids. Mechanisms of Action in Health and Disease. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* (Vol. 42, Issue 1, pp. 15–31). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.002>
- Salehi, M., Ahmadikia, K., Mahmoudi, S., Kalantari, S., Jamalimoghadamsiahkali, S., Izadi, A., Kord, M., Dehghan Manshadi, S. A., Seifi, A., Ghiasvand, F., Khajavirad, N., Ebrahimi, S., Koohfar, A., Boekhout, T., & Khodavaisy, S. (2020). Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 Patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*, 63(8), 771–778. <https://doi.org/10.1111/MYC.13137>
- Sharma, S., Agrawal, G., & Das, S. (2022). COVID-19-associated Pulmonary Cryptococcosis: A Rare Case Presentation. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 26(1), 129–132. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24084>
- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikkos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical Mycology*, 56, S93–S101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
- 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>
- Swain, S., Ray, A., Sarda, R., Vyas, S., Singh, G., Jorwal, P., Kodan, P., Khanna, P., Xess, I., Sinha, S., Wig, N., & Trikha, A. (2022). COVID-19-associated subacute invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 65(1), 57–64. <https://doi.org/10.1111/myc.13369>
- Thevissen, K., Jacobs, C., Holtappels, M., Toda, M., Verweij, P., & Wauters, J. (2020). International survey on influenza-associated pulmonary aspergillosis (IAPA) in intensive care units: responses suggest low awareness and potential underdiagnosis outside Europe. *Critical Care (London, England)*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-020-2808-8>
- van Ackerbroeck, S., Rutsaert, L., Roelant, E., Dillen, K., Wauters, J., & van Regenmortel, N. (2021). Inhaled liposomal amphotericin-B as a prophylactic

treatment for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis/aspergillus tracheobronchitis. In *Critical Care* (Vol. 25, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03728-w>

VENTURINI, S., REFFO, I., SAGNELLI, V., AVOLIO, M., FOSSATI, S., CALLEGARI, A., de ROSA, R., PELLIS, T., NADALIN, G., & CRAPIS, M. (2022). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. A real problem? *Minerva Anestesiologica*, 88(4). <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.16214-5>

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. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 27, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.030>

Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., & Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 568–576. <https://doi.org/10.1002/JMV.25748>

Wear, M. P., Jacobs, E., Wang, S., McConnell, S. A., Bowen, A., Strother, C., Cordero, R. J. B., Crawford, C. J., & Casadevall, A. (2022). *Cryptococcus neoformans* capsule regrowth experiments reveal dynamics of enlargement and architecture. *Journal of Biological Chemistry*, 298(4), 101769. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101769>

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., Kronka, J., Blackwood, A., Rafferty, H., ... Backx, M. (2021). A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(7), e1634–e1644. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1298>

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory*

*Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Zhang, S., Balada-Llasat, J.-M., Pancholi, P., Sullivan, K., & Riedel, S. (2018). COVID-Associated Pulmonary Aspergillosis in the United States: Is It Rare or Have We Missed the Diagnosis? *Journal of Clinical Microbiology*, 56(9). <https://doi.org/10.1128/JCM>

Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Zia, M., & Goli, M. (2021). Predisposing factors of important invasive fungal coinfections in COVID-19 patients: a review article. In *Journal of International Medical Research* (Vol. 49, Issue 9). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/03000605211043413>