

Asociación entre infección fúngica e incremento de la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en una unidad de cuidados intensivos

Association between fungal infection and increased mortality in patients with SARS-CoV-2 in an intensive care unit.

Martín Santibáñez Velázquez,¹ Gabriela Medina García,² Ulises Ángeles Garay,³ Erika Olgún Sánchez¹

Resumen

OBJETIVO: Conocer si hay asociación entre la infección fúngica y el incremento en la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 atendidos en la unidad de cuidados intensivos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva, transversal y observacional efectuado del 1 de abril al 30 de diciembre de 2020 en pacientes con reporte confirmado de SARS-CoV-2, de uno y otro sexo, con límites de edad de 16 y 75 años, con prueba de PCR nasofaríngea positiva para COVID-19 y con ventilación mecánica asistida.

RESULTADOS: Se estudiaron 74 pacientes: 51 hombres y 23 mujeres, con mediana de edad de 55 y 51 años, respectivamente. Con índice SOFA menor de 9: 19 pacientes, de 10-11: 36, mayor de 12: 19 pacientes. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda: leve (n = 8), moderado (n = 19) y severo (n = 47). PaO₂: mediana 75%, RIQ: 25-137%. Se trataron con ventilación mecánica asistida: prono 49 pacientes y supino 25, FIO₂ mediana de 98%, RIQ: 45-100% y PEEP mediana de 9 mmHg, RIQ: 5-12 mmHg. Estancia en UCI: mediana de 17.42 y RIQ: 10-22 días, p = 0.021. La mortalidad fue de 54 pacientes, de los cuales 37 eran hombres. Se diagnosticó infección fúngica en 12 pacientes, de los que 9 fallecieron. OR: 1.13, IC95% 0.27-4.69; p = 0.862 y (0.353) = 1.226 + 12 (0.024); p = 0.865. Supervivencia 19.5 días, log rank: p = 0.853.

CONCLUSIONES: No se encontró asociación entre la coinfección fúngica y mayor mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2 con ventilación mecánica asistida.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; infección fúngica; ventilación mecánica; mortalidad.

Abstract

OBJECTIVE: To determine whether the association of fungal infection increases mortality in patients with SARS-CoV-2 in the intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional and observational retrospective cohort done from April 1st to December 30th 2020 in patients with confirmed report of SARS-CoV-2, both sexes, with age from 16 to 75 years, positive nasopharyngeal PCR test for COVID-19 and assisted mechanical ventilation.

RESULTS: There were included 74 patients, 51 men and 23 women. Median age of 55 and 51 years, respectively. With SOFA score < 9: 19 patients, from 10-11: 36, > 12: 19 patients. SIRA: mild 8, moderate 19 and severe 47 patients. PaO₂: median 75%, IQR: 25-137%. The following patients were managed with assisted mechanical ventilation: prone 49 patients and supine 25, FIO₂ median 98%, IQR: 45-100% and median PEEP 9 mmHg, RIQ: 5-12 mmHg. ICU stay: median 17.42 and IQR: 10-22 days, p = 0.021. Mortality was 54 patients, of whom 37 were men. Fungal infection: 12 patients with mortality from 9 patients. OR: 1.13, CI: 0.27-4.69, p = 0.862 and (0.353) = 1.226 + 12 (0.024); p = 0.865. Survival 19.5 days, log rank: p = 0.853.

¹ Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos.

² Médico adscrito a la Unidad de Investigación Traslacional en Enfermedades Hematooncológicas.

³ Jefe del Departamento de Epidemiología.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: enero 2024

Correspondencia

Martín Santibáñez Velázquez
sanvemart2@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Santibáñez-Velázquez M, Medina-García G, Ángeles-Garay U, Olgún-Sánchez E. Asociación entre infección fúngica e incremento de la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en una unidad de cuidados intensivos. Med Int Méx 2024; 40 (2): 97-106.

CONCLUSIONS: No association was found between fungal coinfection and increased mortality of patients with SARS-CoV-2 with assisted mechanical ventilation.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Fungal infection; Mechanical ventilation; Mortality.

ANTECEDENTES

La pandemia por SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por virus de COVID-19) causó tasas de morbilidad y mortalidad elevadas en todo el mundo.^{1,2} El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia.^{3,4}

En México, la cantidad de pacientes aumentó exponencialmente: al 19 de diciembre de 2020 se reportaron 1,313,675 casos confirmados, con 117,876 defunciones en todo el país con predominio en los hombres (64%) y mediana de edad de 64 años.^{5,6}

Las principales comorbilidades observadas en México en pacientes con COVID-19 fueron: hipertensión arterial sistémica 14.4%, obesidad 12.18%, diabetes 11.5% y tabaquismo 9.7%.⁷

Los pacientes gravemente enfermos con COVID-19 tienen concentraciones más elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa) y antiinflamatorias (IL-4 e IL-10), menor expresión de interferón gamma y una cantidad menor de células CD4 y CD8. Esta grave situación clínica puede favorecer el riesgo de padecer coinfecciones fúngicas.⁸

Algunos estudios reportan las coinfecciones en pacientes con COVID-19, uno de ellos incluyó

989 pacientes adultos con COVID-19, de los que el 55.8% eran hombres con media de edad de 62 años. Se identificaron 88 coinfecciones, de las que el 7.3% eran bacterianas, el 7% fúngicas y un 7% virales. Las bacterias de mayor aislamiento fueron *S. pneumoniae* (13.6%), *S. aureus* (13.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.3%), *E. coli* (7.9%) y *Klebsiella pneumoniae* (6.8%), en 1.5% infección fúngica. Otros estudios reportan que la coinfección de COVID-19 con micosis pulmonares o sistémicas es menor del 1% con reportes de 18 pacientes con infecciones fúngicas pulmonares o sistémicas: 8 candidemias, 5 criptococosis meníngeas, 2 histoplasmosis, 2 aspergilosis invasoras agudas probables y 1 aspergilosis pulmonar crónica.^{9,10} En todo el mundo se reportó un incremento de coinfecciones fúngicas, fundamentalmente por *Aspergillus*:¹¹ Francia,¹² España,¹³ India,¹⁴ Irán,¹⁵ Italia,¹⁶ Reino Unido¹⁷ y China¹⁸ reportaron las siguientes frecuencias: 0.7% (7/989), 2.5% (15/596), 5% (53/1059), 8% (3/43), 12.6% (17/135) y 23.5% (4/17), respectivamente. En México pocos estudios hacen referencia a la asociación con infección fúngica y mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 más ventilación mecánica asistida en las unidades de cuidados intensivos (UCI), por lo que es necesario conocer si la asociación de infección fúngica incrementa la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2, que fue el objetivo de este estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, transversal y observacional, llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) adultos de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE) Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional (CMN) La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), del 1 de abril al 30 de diciembre de 2020.

En la UMAE HE CMN La Raza del IMSS se atendieron 5339 pacientes sospechosos de COVID-19: 3117 positivos (59%), 1029 hospitalizados por neumonía y 513 defunciones (16.46%).¹⁹

Se ingresaron 274 pacientes (26.6%) a cuidados intensivos. El cálculo de la muestra se realizó con la fórmula de proporciones para una población finita, obteniéndose una muestra de 74 sujetos ingresados a cuidados intensivos. Solo se reclutaron quienes reunieron los siguientes criterios de inclusión: reporte confirmado de SARS-CoV-2, de uno y otro sexo, edad de 16 a 75 años, prueba de PCR (reacción de polimerasa en cadena) nasofaríngea positiva para COVID-19, ventilación mecánica asistida. Se registraron los siguientes parámetros configurados en el ventilador mecánico: frecuencia respiratoria, fracción inspirada de oxígeno (FIO_2), modo de ventilación mecánica asistida, presión positiva al final de la espiración (PEEP), índice de ventilación-perfusión (PaO_2/FIO_2), calificación de ingreso del índice SOFA-COVID-19 (evaluación de insuficiencias orgánicas secuenciales en COVID-19, por sus siglas en inglés). Esta evaluación contempla los siguientes parámetros: presión arterial de oxígeno (PaO_2), FIO_2 , ventilación mecánica asistida, plaquetas, escala de coma de Glasgow, bilirrubinas totales, presión arterial media con o sin vasopresor y sus dosis, creatinina sérica, paciente COVID-19 en: caso confirmado, sospechoso, incierto, confirmado negativo; con base en esto se obtiene la puntuación que

a medida que es mayor el riesgo de mortalidad también es mayor.²⁰

Con base en los criterios de Berlín se estableció el grado del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA): Criterio 1: síntomas respiratorios de nueva aparición o agravamiento de los preexistentes en la semana siguiente a la aparición del cuadro clínico. Criterio 2: opacidades bilaterales no atribuibles completamente a derrames, atelectasia pulmonar-lobular o nódulos, visibles mediante radiografía, tomografía computada o ecografía pulmonar. Criterio 3: edema pulmonar no atribuible completamente a una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se requiere evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiograma) para descartar edema hidrostático si no hay factores de riesgo. Criterio 4: hipoxemia: relación PaO_2/FiO_2 : ≤ 300 mmHg (con PEEP/CPAP ≥ 5 cmH₂O o ausencia de ventilación). Hipoxemia leve: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmHg (con PEEP/CPAP ≥ 5 cm H₂O, o ausencia de ventilación). Moderada: igual o menor que 200 pero mayor de 100 mmHg. Severa: igual o menor que 100 mmHg²¹ más reporte de cultivos durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, con registro del tipo de maniobra usada durante la ventilación mecánica asistida: maniobra en decúbito prono o decúbito supino.

Finalmente se registró la causa de egreso de la UCI. La **Figura 1** muestra el desarrollo del estudio. El estudio se realizó respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, establecidos en la declaración de Helsinki y en la Asamblea Médica Mundial-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en fundamento a lo establecido en el artículo 100 de la Ley General de Salud de México y el reglamento de la misma en el capítulo I, artículo 17 apartado I.^{22,23} El estudio fue aprobado por los comités locales de ética

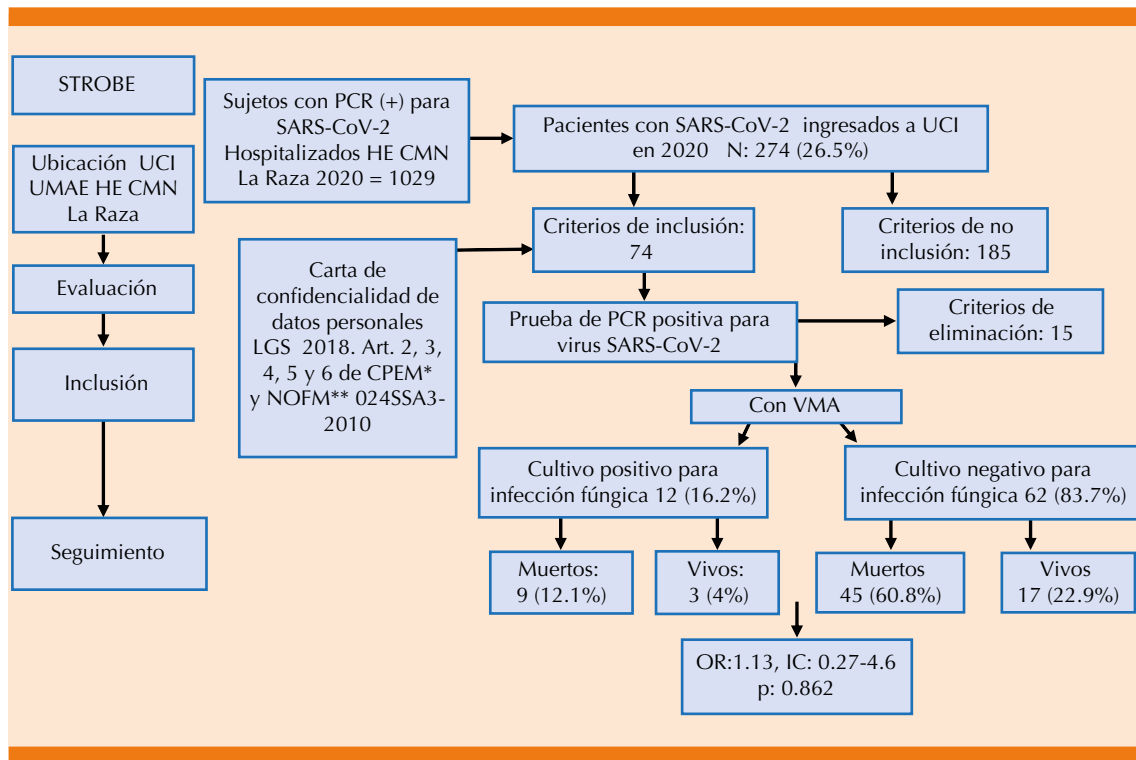


Figura 1. Desarrollo del estudio.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad; HECMN: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional; CPEM: Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; NOFM: Norma Oficial Mexicana; SARS-CoV-2: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por virus de COVID-19; PCR: reacción de polimerasa en cadena; VMA: ventilación mecánica asistida; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confianza 95%; p: significación estadística ≤ 0.05 .

e investigación con número de autorización F-2021-3501-136.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas, representadas en cantidad y porcentaje, se calcularon las frecuencias y porcentajes. La prueba estadística pertinente se eligió con base en el tipo de distribución de las variables: las de distribución normal con media, desviación estándar e intervalos de confianza, y las de libre distribución con medianas, variancia y rangos intercuartílicos. El análisis bivariado de las variables cualitativas se realizó con tablas de 2 x 2 usando la prueba

χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher si así lo requería, con $p < 0.05$. Se realizó análisis multivariado para encontrar su asociación con mortalidad y curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Se usaron hojas de cálculo de Excel, Power Point y el programa estadístico SPSS 25.

RESULTADOS

Se estudiaron 74 pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica asistida de los que 51 eran hombres y 23 mujeres, mediana de edad de 55 y 51 años, respectivamente. Fallecieron 54 pacientes: 37 hombres y 17 mujeres. El tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensi-

vos tuvo una media de 17.42 días, mínimo 2 y máximo 57 días.

Cincuenta pacientes tenían grupo sanguíneo O Rh positivo, de los que 36 fallecieron. Grupo A Rh positivo en 16 pacientes de los que 12 murieron.

En relación con los factores de riesgo: 64 pacientes eran sedentarios, 54 obesos, 38 desnutridos y 34 con diabetes tipo 2. Las características demográficas de la población estudiada a su ingreso a la UCI se muestran en el **Cuadro 1**.

A su ingreso se determinó una escala SOFA menor de 9 en 19 pacientes, de 10 a 11 en 36 y mayor de 12 puntos en 19 pacientes. La gravedad de SIRA a su ingreso fue: leve en 8 pacientes, moderado en 19 y severo en 47 pacientes. La PaO₂ a su ingreso fue: mediana de 75%, con RIQ de 25 a 137%. De estos pacientes se manejaron con ventilación mecánica asistida maniobra decúbito prono: 49 pacientes y maniobra decúbito supino: 25. La FIO₂ fue: mediana de 98%, RIQ: 45 a 100%. Se inició tratamiento con PEEP: PEEP

de 3 a 5 mmHg: 1 paciente, de 6 a 8 mmHg: 20, 9 a 10 mmHg: 39, 11 a 12 mmHg: 13 pacientes. Mediana de 9 mmHg, RIQ de 5 a 12 mmHg. La PaO₂/FiO₂ obtenida con las maniobras de reclutamiento alveolar fue: mediana de 78 con RIQ: 250 a 300.

Se encontró una frecuencia de infección fúngica en 12 pacientes con COVID-19. Los agentes fúngicos más frecuentes en la población estudiada fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, con mortalidad en 9 pacientes. No se observó asociación entre infección fúngica y mortalidad: OR: 1.13, IC: 0.273-4.692, p = 0.862.

Se reportaron sin desarrollo de infección fúngica 62 de los cultivos. Los patógenos fúngicos aislados en los cultivos obtenidos de secreción bronquial se muestran en la **Figura 2**.

Los cultivos de secreción bronquial para bacterias fueron positivos en 16 pacientes, se identificó con mayor frecuencia *Klebsiella pneumoniae* en 5 cultivos de los pacientes con COVID-19. Se reportaron sin desarrollo 55 de los cultivos. **Figura 3**.

El análisis bivariado no mostró asociación entre el sexo y mortalidad: OR: 0.932, IC: 0.30-2.84, p = 0.873. Tampoco se observó asociación entre el grupo sanguíneo y mortalidad (p = 0.836).

Se observó asociación entre sedentarismo e incremento de la mortalidad por SARS-CoV-2 (OR: 9.15, IC: 2.07-40.34, p = 0.004). Otra variable que mostró asociación con la mortalidad fue el tabaquismo. El **Cuadro 2** muestra la asociación entre variables y causa de egreso.

Con base en lo anterior se realizó análisis de regresión logística múltiple y análisis de riesgo relativo multivariado de muestras relacionadas para contrastar la hipótesis. No se encontró asociación entre la mortalidad y coinfección fúngica en la muestra estudiada (0.353 = 1.226

Cuadro 1. Características demográficas de pacientes con SARS-CoV-2 y ventilación mecánica (n = 74)

	Frecuencia	Porcentaje
Hombres	51	68.9
Mujeres	23	31.1
Grupo O Rh +	50	67.5
Sedentarismo	64	86.5
Tabaquismo	19	25.7
Alcoholismo	9	12.2
Obesidad	54	73
Desnutrición	38	51.4
Diabetes tipo 2	34	45.9
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10	13.5
Cardiopatía	8	10.8
Cultivos positivos para hongos	12	16.2
Cultivo positivo para bacterias	16	21.6

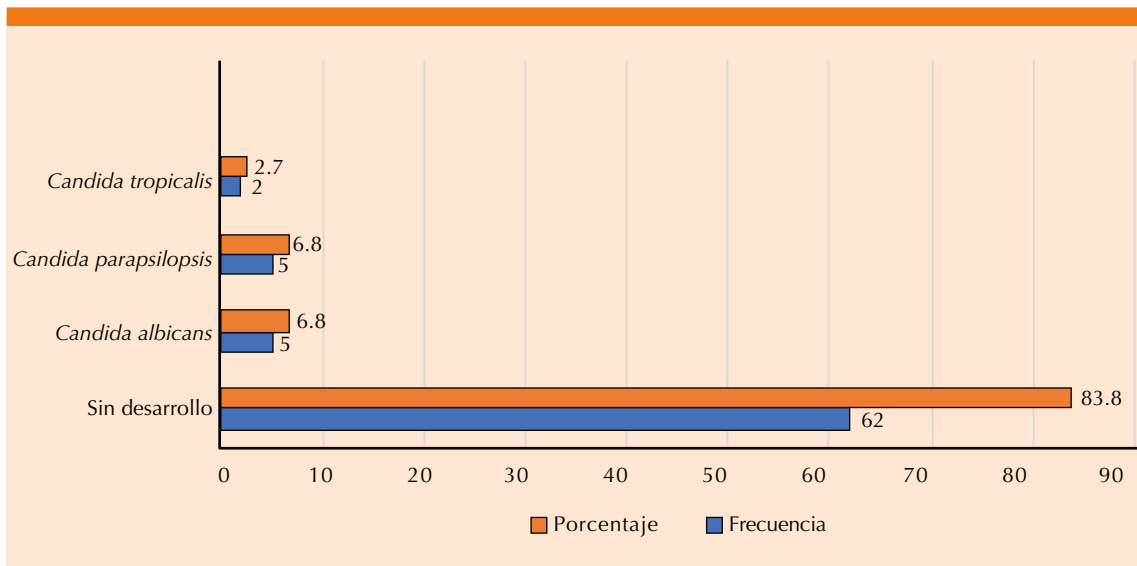


Figura 2. Variedad de *Candida* aislada en pacientes con SARS-CoV-2 y ventilación mecánica asistida.

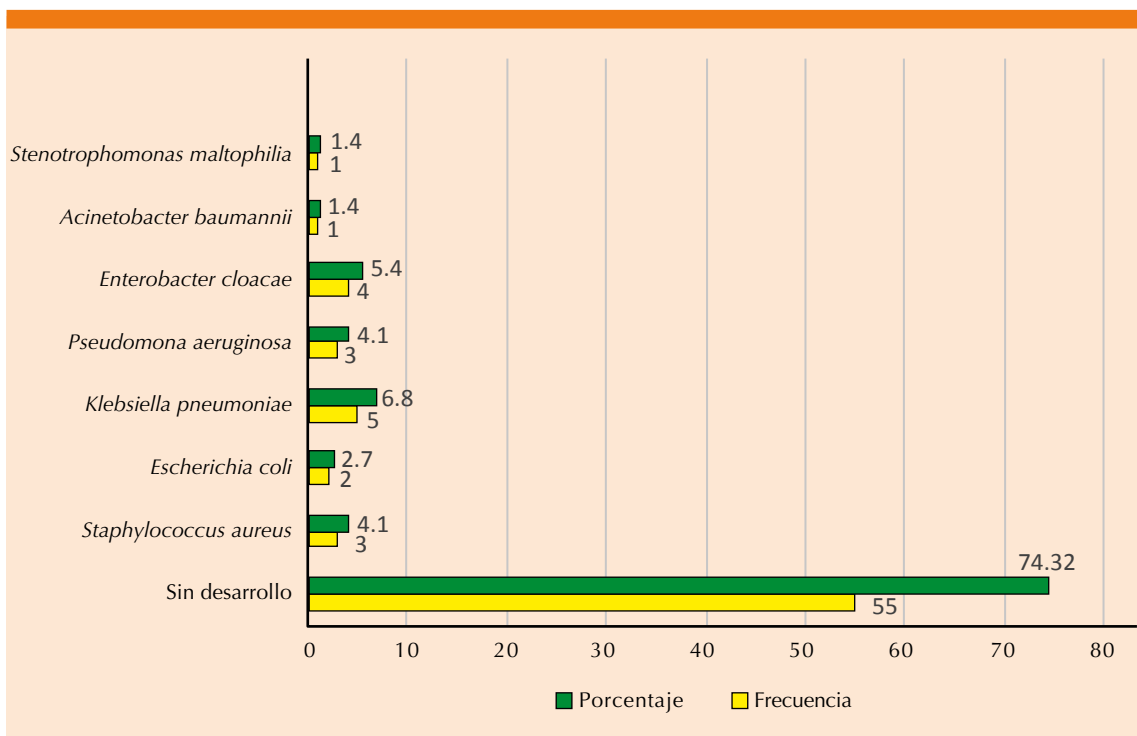


Figura 3. Bacterias aisladas en pacientes con SARS-CoV-2 y ventilación mecánica asistida.

Cuadro 2. Características de los pacientes con SARS-CoV-2 más ventilación mecánica asistida y egreso (n = 74)

	Muertos	Vivos	OR	IC	p < 0.05
Hombres	37	14	0.933	0.306 a 2.84	0.873
Mujeres	17	6	1	0.35 a 3.27	0.902
Tabaquismo	18	1	9.50	1.176 a 76.72	0.031*
Alcoholismo	8	1	3.30	0.386 a 28.26	0.458
Obesidad	41	13	1.69	0.55 a 5.15	0.522
Sedentarismo	51	13	9.15	2.07 a 40.34	0.004*
Desnutrición	25	13	0.464	0.160 a 1.34	0.246
Diabetes tipo 2	24	10	0.84	0.286 a 2.23	0.670
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7	3	0.84	0.195 a 3.64	0.819
Cardiopatía	4	4	0.32	0.07 a 1.42	0.121
Ninguna comorbilidad	18	3	2.83	0.733 a 10.94	0.120
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda moderado	11	8	0.38	0.126 a 1.167	0.086*
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo	43	4	15.63	4.34 a 56.25	0.0000
Índice < 9	12	7	0.530	0.173-1.62	0.263
Índice SOFA de 10 a 11	25	11	0.705	0.251-1.97	0.505
Índice SOFA > 12	17	2	4.13	0.86-19.87	0.060
Ventilación en prono	42	7	6.50	2.11 a 19.93	0.0005*
Ventilación en supino	12	13	0.153	0.05 a 0.471	0.0005*
FIO ₂ al 90%	2	5	0.11	0.02-0.65	1.19
FIO ₂ al 100%	52	13	14	2.59-75.4	0.00025
Micosis presente	9	3	1.13	0.273 a 4.692	0.862

Índice SOFA: puntuación de la evaluación de insuficiencias orgánicas secuenciales; OR: *odd ratio*; IC: intervalo de confianza del 95%; p: significación estadística < 0.05.

+ 12 [0.024]; p = 0.865). La curva de supervivencia muestra que entre los sujetos con infección fúngica la estimación obtenida de estancia en días fue de 19.5 con IC de 10.9 a 28 días, y sin infección fúngica de 21.4 días con IC de 17.3 a 25.4 días, con log rank de p = 0.853. La **Figura 4** muestra la curva de supervivencia.

DISCUSIÓN

En este estudio se observó baja frecuencia de coinfección fúngica en los pacientes con

COVID-19 más ventilación mecánica asistida. Los agentes fúngicos más frecuentes en la población estudiada fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, coincidiendo la coinfección por *Candida albicans* con lo reportado en la bibliografía internacional.^{10,13} La infección por *Candida parapsilosis* es poco reportada. Se observó que de los sujetos con coinfección fúngica 9 murieron (12.1%). Sin embargo, el análisis estadístico no demostró asociación entre la mortalidad y coinfección fúngica en la población estudiada.

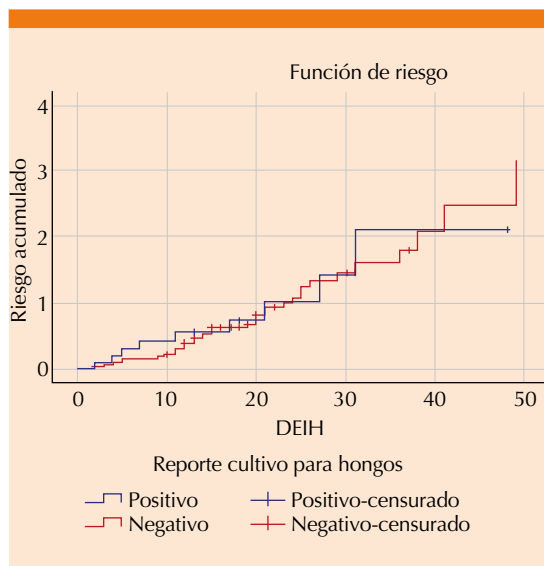


Figura 4. Supervivencias de pacientes con SARS-CoV-2, ventilación mecánica asistida e infección fúngica. DEIH: días de estancia intrahospitalaria.

La coinfección por bacterias fue semejante a lo reportado en la bibliografía. El agente identificado con mayor frecuencia en la UCI fue *Klebsiella pneumoniae*, lo que difiere de lo reportado en la bibliografía.⁹

El mayor porcentaje de los cultivos de hongos y bacterias resultó sin desarrollo, lo que orienta a considerar que el virus de SARS-CoV-2 sin coinfección origina por sí solo alta mortalidad. La gravedad hemodinámica al ingreso de los pacientes se estimó con la calculadora SOFA COVID-19, en más de la mitad de los sujetos se obtuvo un puntaje alto que predice más del 50% de mortalidad.²⁰ El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo se observó en un 63.5% de los casos ingresados a la UCI, lo que explica en gran medida la alta mortalidad observada.

La PaO₂ de los pacientes a su ingreso a UCI fue menor de 100 mmHg, mostrando severa disoxia con repercusión importante en la biomecánica

respiratoria; pese a las medidas de reclutamiento alveolar aplicadas, como la maniobra decúbito prono, aporte de FIO₂ > 98% y PEEP ≥ 9 mmHg, no se logró llegar a metas de PaO₂/FIO₂, persistiendo la disoxia con la que ingresaron los pacientes con SARS-CoV-2 y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo. Se observó mortalidad alta en este grupo de pacientes que puede atribuirse a la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. A diferencia de lo referido en otros reportes, en los pacientes con SARS-CoV-2 y ventilación mecánica asistida en los que se usó la maniobra decúbito prono no se redujo la mortalidad. Consideramos que este hallazgo se debe a que la mayoría de los pacientes que fueron tratados con maniobra decúbito prono eran obesos y, por ende, en dicha posición debido a la obesidad abdominal se incrementa la restricción diafragmática, lo que afecta la distensibilidad dinámica y estática, ocasionando mayor disfunción biomecánica pulmonar del sujeto con SARS-CoV-2.

El sedentarismo se asoció con incremento de mortalidad al igual que el tabaquismo. El sedentarismo es una variable poco reportada en la bibliografía nacional e internacional, siendo éste uno de los principales factores que condicionan sarcopenia en los sujetos. Por lo que es una variable que puede ser modificable en beneficio de la población para disminuir este factor de riesgo. El análisis de la curva de supervivencia entre los pacientes con infección fúngica y sin ésta no mostró diferencia significativa, tal vez debido al pequeño número de pacientes incluidos en el estudio.

Entre las limitaciones de este estudio destaca que, debido al severo daño respiratorio con el que cursaron los pacientes más el manejo con parámetros de ventilación mecánica altos, la toma de cultivos era compleja y la mayor parte de las veces solo se realizaba una toma, no lográndose cultivar en ocasiones a todos los sujetos que ingresaron a cuidados intensivos.

CONCLUSIONES

Los dos agentes fúngicos identificados con mayor frecuencia en este estudio fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*; la bacteria que se aisló con más frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae*. Estos hallazgos pueden servir como parteaguas en caso de sospecha de infección fúngica o bacteriana para el inicio del tratamiento.

En la muestra estudiada de pacientes con síndrome respiratorio agudo grave, que requirieron ventilación mecánica asistida, no fue posible establecer la asociación entre la coinfección fúngica y mayor mortalidad. Sin duda, hace falta estudiar una muestra que resulte estadísticamente representativa para poder llegar a conclusiones basadas en la evidencia.

Agradecimientos

A todos los integrantes del equipo de salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza por su valiente actitud en la atención de los pacientes con SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV), Wuhan, China. Resumen de la situación. Consultado el 19 de enero de 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>.
- Informes de situación de la enfermedad por coronavirus (COVID-2019) 19 de enero 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weeklyepidemiological-update--19-january-2021>.
- World Health Organization WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 41 Cifras al 01 de marzo de 2020. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid19.pdf?sfvrsn=6768306d_2.
- World Health Organization WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>. Accessed 13 May 2020.
- Suárez V, Suarez M, Quezada B, Ruiz A, Ronquillo E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp* 2020;220(8):463-471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>.
- Informe técnico diario COVID-19 México. <https://coronavirus.gob.mx>.
- García C, Vidal G, Sanjuan E, Moreno G, Puerta P, García N, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (1): 83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
- Litjós JF, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocarú M, Leclerc M, et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicenter retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 20. doi: 10.1186/s13613-021-00812-w.
- Messina FA, Marin E, Valerga M, Depardo R, Chediak V, Romero MM, et al. Infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19. *ASEI Buenos Aires* 2021; 29 (105): 9-19.
- Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses* 2020; 00: 1-5. <https://doi.org/10.1111/myc.13225>.
- Calvo GS, Araújo GR, Pastor E, Carrillo J, Hernández M, Rey L, et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses* 2020; 00: 1-8. <https://doi.org/10.1111/myc.13219>.
- Pemán J, Ruiz G, García C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol* 2020; 37 (2): 41-46.
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 Antimicrob Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (1): 2459-2468.
- Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26 (11): 2694-2696. doi: 10.3201/eid2611.203504.
- Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Siahkali S.J, Izadi A, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses* 2020; 63 (8): 771-778. doi: 10.1111/myc.13137.
- Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Pagani C, Morena V, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: An increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102564. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
- White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (7): 1634-1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019

- novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
19. Ángeles-Garay U, Velázquez-García JA, Hernández-González C, Velázquez-Chávez Y, Hernández-Flores NG, Portilla-Aguilar M, et al. Factores asociados a defunción en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2021; 59 (5): 423-30.
 20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43 (3): 304-377.
 21. Carrillo-Esper R, Sánchez-Zúñiga MJ, Medveczky-Ordóñez N, Carrillo-Córdova DM. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Med Int Méx* 2018; 34 (4): 594-600.
 22. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. {Internet}. México. Nuevas reformas publicadas en el DOF 19-02-2021. Citado 2023 junio 22. http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_190221.pdf.
 23. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación del 06 enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 {Internet}. México Citado 2023 junio 22. http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_010616.pdf

Escala SOFA

La escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) valora la disfunción orgánica. Cada uno de los órganos se puntúa de 0 a 4. La puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos.