



Universidad de Costa Rica  
Facultad de Microbiología  
Sede Rodrigo Facio

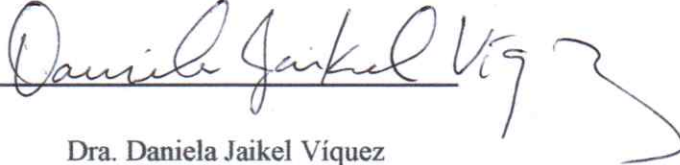
Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado de Licenciatura en  
Microbiología y Química Clínica

Infección nosocomial por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19

Estudiante: Fabián Jesús Jiménez Gómez  
B84049

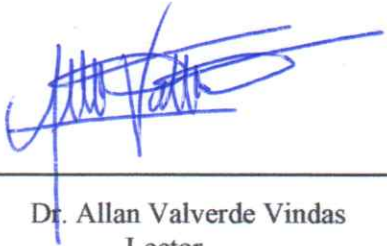
## Aprobación

Los que aquí firmamos damos fe de que este trabajo posee todas las correcciones indicadas el día de la presentación oral de este Trabajo Final de Graduación

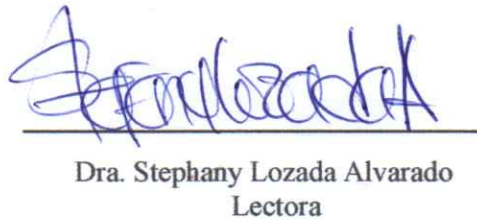


Dra. Daniela Jaikel Víquez

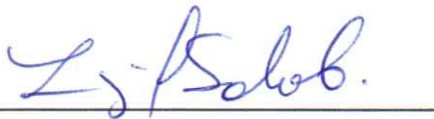
(tutora)



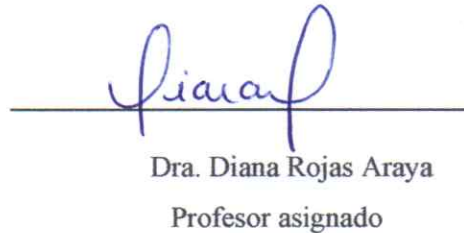
Dr. Allan Valverde Vindas  
Lector



Dra. Stephany Lozada Alvarado  
Lectora



Dra. Ingrid Salas Campos  
Presidente Tribunal Evaluador



Dra. Diana Rojas Araya  
Profesor asignado

## **Agradecimientos**

A mi papá, mamá, hermana y Mari por todo el apoyo brindado en este proceso

A la Dra Jaikel por todos los consejos, recomendaciones y por la paciencia que me ofreció en todo este camino

A la Universidad de Costa Rica por la oportunidad de culminar mis estudios universitarios

# Índice General

Justificación.....	5
Objetivos.....	6
Metodología.....	7
Resumen.....	8
1. Capítulo 1: Aspectos generales referentes al SARS-CoV-2.	
1.1. Descripción general del virus.....	9
1.2. Modo de transmisión.....	10
1.3. Patogénesis.....	11
1.4. Manifestaciones clínicas.....	12
1.5. Tratamiento.....	14
2. Capítulo 2: Aspectos generales referentes a <i>Candida</i> spp.	
2.1. Descripción general del hongo.....	16
2.2. Ciclo de vida.....	18
2.3. Factores de virulencia.....	19
2.4. Manifestaciones sistémicas.....	21
2.5. Métodos diagnósticos.....	24
2.6. Tratamiento.....	27
3. Capítulo 3: Análisis de casos clínicos y patogénesis de una coinfección de <i>Candida</i> spp. en pacientes con COVID-19.	
3.1. Antecedentes.....	29
3.2 Cuadros clínicos y mortalidad en pacientes con COVID-19 coinfectados con <i>Candida</i> spp.....	31
3.3. Patogénesis e inmunología de <i>Candida</i> spp. en pacientes con COVID-19.....	39
3.4. Factores de riesgo para el desarrollo de una candidiasis sistémica.....	43
3.5. Resistencia a los antifúngicos.....	48
3.6. Incidencia.....	51
Conclusiones.....	53
Recomendaciones.....	55
Referencias.....	57

## Justificación

El género *Candida* comprenden gran variedad de especies que son patógenos oportunistas del ser humano (de Melo Pereira *et al.*, 2022). Además, al ser hongos cosmopolitas tienen una distribución mundial y por ende una gran posibilidad de generar enfermedad en ciertas poblaciones con factores predisponentes, tanto así que es el agente causal de infecciones fúngicas más frecuente. Dentro de las manifestaciones clínicas causadas por estos microorganismos resaltan las candidemias debido a su asociación con altas tasas de morbilidad y mortalidad (Seyoum *et al.*, 2020).

En línea con lo anterior, la enfermedad conocida como la COVID-19 generada por el SARS-CoV-2 ha generado una predisposición para las infecciones nosocomiales por *Candida* spp. en pacientes que, por lo general, se encontraban gravemente enfermos (Erami *et al.*, 2022). El impacto de esta manifestación clínica dual ha sido un tema analizado por una gran cantidad de autores. En un estudio realizado por Nucci *et al.* (2020) determinaron que la incidencia de una candidemia asociada a COVID-19 en 14.80 episodios por cada 1000 admisiones hospitalarias de pacientes con COVID-19 en un hospital de Rio de Janeiro (Brasil) en un período comprendido entre marzo y septiembre del 2020. Por lo tanto, es una entidad que está presente en estos pacientes y se debe tener en cuenta a la hora de su abordaje clínico.

La mortalidad generada por este microorganismo en esta población es variable; sin embargo, autores como Vaseghi *et al.* (2022) reportan para especies, con amplia capacidad de generar brotes, como *Candida auris* una tasa de mortalidad del 67.849 % en pacientes hospitalizados con COVID-19. Por lo cual es importante reflexionar sobre la gran capacidad de este hongo de aumentar la mortalidad en estos pacientes y la relevancia de investigar sobre esta problemática.

La presente revisión bibliográfica pretende recopilar información sobre los casos clínicos reportados en la literatura de infecciones nosocomiales por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19. Además, se abordan aspectos inherentes a esta manifestación clínica como factores de riesgo, comorbilidades, susceptibilidad a los antifúngicos, patogénesis, entre otros; con el fin de que este trabajo sirva como apoyo para futuras investigaciones del tema y tratar de reunir los conocimientos que se tienen al respecto de esta enfermedad.

## Objetivos

### Objetivo General

- Describir las infecciones nosocomiales por *Candida* spp. en pacientes con COVID- 19.

### Objetivos específicos

- Estudiar la patogénesis causada por el SARS-CoV-2 y su relación con los factores de virulencia de *Candida* spp.
- Indagar sobre los factores predisponentes de pacientes con COVID-19 para su coinfección con *Candida* spp.
- Analizar los casos clínicos de pacientes con COVID-19 que padecen de una coinfección con *Candida* spp. con respecto al cuadro clínico, patogénesis, resistencia a los antifúngicos y evolución del caso.

## Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la infección nosocomial por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 por medio de la búsqueda de información en artículos y literatura científica. Se utilizaron palabras clave como (*Candida* o Candidemia), COVID-19, además de otras palabras como son infección nosocomial, SARS-CoV-2, *Candida auris*, *Candida albicans*, candidemia, candidiasis. Los términos se buscaron tanto en inglés como en español en buscadores de internet y bases de datos digitales como PubMed, Google Scholar, Scielo, BioMedCentral, *American Society for Microbiology*, *Wiley Online Library* y *New England Journal of Medicine*. Además, se consultaron sitios web de organizaciones internacionales a las que les competen temas en salud como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés).

Para la elección de los casos clínicos se seleccionaron solo aquellos artículos que cumplieran con los siguientes requisitos comparativos de los pacientes como lo son género, número de casos, país, especie de *Candida* aislada, mortalidad, tratamiento, tener concomitantemente COVID-19, tener una manifestación sistémica o del tracto respiratorio y estar escrito en idioma inglés o español. Se delimitó el tiempo de los casos clínicos publicados sobre este tema desde enero del 2020 hasta noviembre del 2022.

## Resumen

*Candida* spp. son una serie de hongos patógenos oportunistas con capacidad de generar una alta mortalidad, principalmente en aquellos pacientes que cursan con una manifestación clínica de una candidemia, en la que tiene una gran influencia el desequilibrio del sistema inmune que suelen presentar estas personas.

Aunado a lo anterior, la pandemia generada por el SARS-CoV-2 aumentó la incidencia de esta manifestación clínica, debido a la predisposición causada por la fuerte respuesta inflamatoria generada por el virus. Por lo tanto, la infección nosocomial por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 es una entidad clínica presente en la actualidad y con una importancia significativa.

En esta revisión bibliográfica se analizaron un total de 323 casos de esta manifestación clínica. Dentro de los principales hallazgos epidemiológicos resalta una mayor cantidad de casos reportados en Irán, Turquía y Estados Unidos. Además, *C. albicans* y *C. auris* fueron las especies más frecuentemente aisladas, respectivamente. Otro aspecto que es importante mencionar es el predominio de casos en hombres, lo cual está en concordancia con la tendencia observada en los pacientes con COVID-19 severo.

La mortalidad de esta infección fúngica en pacientes con COVID-19 se determinó en un 50.2 % lo cual resalta la severidad de dicha manifestación clínica. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, las cuales se pueden considerar un factor de riesgo considerable para este tipo de infecciones.

Finalmente, la resistencia a los antifúngicos fue un aspecto que se analizó en este trabajo. Para el caso de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei* aunque si bien es cierto no todos los aislamientos fueron sensibles a todos los antifúngicos no se mostraron en términos generales perfiles de resistencia significativos. Por otro lado, para *C. auris* y *C. glabrata* sí se encontraron resistencias significativas. En conclusión, es importante contextualizar esta coinfección en términos del tipo de paciente y la especie de *Candida* aislada con el fin de dar un diagnóstico y tratamiento oportunos para brindar la mejor atención a estas personas.



## Capítulo 1. Aspectos generales referentes al SARS-CoV-2.

### 1.1 Descripción general del virus

El Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) es un patógeno que pertenece a la subfamilia *Coronavirinae* y por ende a la familia *Coronaviridae*. Dentro de esta subfamilia este se encuentra en el género *Betacoronavirus*. Por otro lado, aunque este nuevo *Betacoronavirus* no se había visto antes, está emparentado con otros coronavirus como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). En lo que respecta a su estructura posee una forma esférica con un diámetro de (60 – 140) nm y muchas espículas en su superficie de (9 – 12) nm de largo; por lo tanto, parece una corona solar al ser observado al microscopio electrónico. En esta misma línea, su genoma tiene un tamaño de aproximadamente 29.9 Kb, el cual está formado por un ARN monocatenario de sentido positivo (+ssRNA). Además, este virus está conformado por cuatro proteínas estructurales, la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de membrana (M), la proteína de punta (S) y la proteína de envoltura (E), y 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) (Brian & Baric, 2005; Wang *et al.*, 2020; Güler *et al.*, 2021; Niemi *et al.*, 2022).

Este virus es el responsable de una patología denominada enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19). El cuadro clínico se caracteriza por síntomas que van desde leves o incluso asintomáticos hasta enfermedad grave y muerte. Dentro de los signos y síntomas más comunes se encuentran tos, fiebre, dificultad para respirar, debilidad, malestar general, dolor muscular, dolor de garganta, pérdida del gusto y/u olfato (Esakandari *et al.*, 2020).

En lo que se refiere a su epidemiología el SARS-CoV-2 surgió a finales de 2019 y se propagó rápidamente por todo el mundo. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. Ha sido tal el impacto generado por este virus que desde el inicio de la pandemia hasta mayo del año 2023 se han registrado aproximadamente 766 millones de casos, demostrando así la propagación por todos los rincones del planeta y el impacto muy significativo que tuvo en los sistemas de salud (Niemi *et al.*, 2022; Orús, 2023).

Para el diagnóstico de este virus existen diversas metodologías; sin embargo, la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) parece ser el estándar de oro para diagnosticar este nuevo coronavirus. Dicha técnica molecular depende de la toma de la muestra con hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos y luego la extracción del ARN viral. Posteriormente, ocurre una transcripción reversa del ARN al ADN complementario y su

consecuente amplificación. Hay diferentes genes blanco de los cuales los fabricantes se enfocan en diferentes regiones para detectar el virus, como por ejemplo los de la envoltura, la nucleocápside, el gen de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) o el gen ORF1 (Güler *et al.*, 2021).

Otro factor a tomar en cuenta en este tipo de pacientes son las coinfecciones fúngicas. Pues para los casos con COVID-19 severo y factores de riesgo importantes tales como antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, exámenes invasivos o pacientes acompañados de neutropenia prolongada y diferentes causas de deterioro inmunológico, el riesgo de infección por hongos como *Candida* spp. puede aumentar significativamente. Por lo tanto, es imprescindible tomar en cuenta todo el contexto en el que se encuentran estos pacientes con el fin de que estos tengan el mejor desenlace posible de esta enfermedad (Song *et al.*, 2020).

## 1.2 Modo de transmisión

La ruta de transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 entre individuos se basa principalmente en la inhalación directa de gotículas contaminadas liberadas en el medio ambiente al estornudar o toser, y la transmisión por contacto a través de la mucosa oral, nasal y ocular. Las partículas virales en gotas de menos de 5 µm de diámetro pueden permanecer en el aire durante mucho tiempo y pueden transmitirse a otras personas a distancias de más de un metro. De igual manera, los procedimientos dentales también son una vía de transmisión de alto riesgo debido a la comunicación cara a cara y la presencia de contaminación con saliva, sangre y otros fluidos corporales, así como el uso de herramientas cortantes. Otra vía de transmisión también puede ocurrir a través de objetos y artículos personales en el entorno cercano a la persona infectada. Por lo tanto, el COVID-19 puede transmitirse a través del contacto directo con personas infectadas o indirectamente, a través de las superficies u objetos contaminados por una persona infectada (Dancer *et al.*, 2020; Esakandari *et al.*, 2020).

La transmisión se ha clasificado en tres tipos: dispersa, agrupada y comunitaria. Los casos dispersos se refieren a un pequeño número de casos que se identifican localmente. En esta se tiene identificada y reportada la fuente de la infección. Por otro lado, la transmisión agrupada se refiere a casos que están juntos en el tiempo, en la ubicación geográfica y/o tienen una exposición común. La transmisión comunitaria se refiere a la región que experimenta mayores brotes de transmisión local. Esta se define como una situación en la que no se puede encontrar la fuente de exposición o por un gran número de casos que no son vinculables a las

cadena de transmisión y se identifican a través de la vigilancia de un grupo específico de personas (Esakandari et al., 2020).

### 1.3 Patogénesis

Primeramente, el SARS-CoV-2 empieza su mecanismo patogénico al ingresar al cuerpo humano, lo cual hace a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Lo anterior, es posible ya que la proteína de la espícula del virus a través del dominio S1/S2 de esta se logra unir a la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) presente en las células epiteliales y neumocitos tipo II del ser humano (Arastehfar *et al.*, 2020).

Posteriormente, este virus es reconocido por las células inmunes por medio de receptores tipo Toll como TLR3 y TLR7. Lo anterior, genera la síntesis de interferones tipo I, los cuales envían señales a través de los receptores de interferón (IFNAR) para activar la Janus quinasa 1 (JAK1) y la tirosina quinasa 2 (TYK2) y, en consecuencia, promueven la expresión de otros genes estimulados por interferón como la oligoadenilato sintetasa 1 (OAS1), OAS2 y OAS3 que contribuyen en la respuesta antiviral. Sin embargo, en casos severos de COVID-19 se produce una desregulación de la respuesta inmunitaria que da como resultado una respuesta de interferón tipo I insuficiente o retrasada. Lo anterior, puede llevar a una hiperinflamación sostenida que resulta en una mayor infiltración inmune en los pulmones, reducción en el espacio lagunar alveolar, muerte celular por apoptosis y fibrosis pulmonar (Niemi *et al.*, 2022).

El daño pulmonar debido a la neumonía generado por este virus puede llevar eventualmente a una manifestación más severa de la enfermedad llamada síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS). Dentro de las principales consecuencias que puede causar el ARDS es la tormenta de citocinas, la cual es una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada que resulta de la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por parte de las células efectoras inmunitarias como por ejemplo IL1- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IFN $\gamma$ , MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y VEGFA. En línea con lo anterior, esta tormenta de citocinas lleva a una respuesta inmunitaria inflamatoria violenta que puede eventualmente generar insuficiencia orgánica múltiple y hasta la muerte en casos graves de infección por este virus (Nile *et al.*, 2020).

Dentro de los principales hallazgos patológicos que se han encontrado en estos pacientes con COVID-19 severo están el daño alveolar difuso bilateral pulmonar con exudados de fibromixoides celulares, infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales, dominados por linfocitos, células sincitiales multinucleadas con neumocitos agrandados atípicos caracterizados por núcleos grandes, citoplasma granular anfófilo y nucléolos prominentes en

los espacios intraalveolares, lo anterior indica cambios de tipo citopático viral a causa de esta infección severa (Jin *et al.*, 2020).

Finalmente, en aquellas personas que se recuperan de estos cuadros severos es necesaria una robusta respuesta inmunitaria innata y adquirida efectiva y una regeneración epitelial adecuada para poder sobreponerse a esta entidad. No obstante, las personas adultas mayores corren un riesgo particular debido a su respuesta inmunitaria disminuida y su capacidad reducida para reparar el epitelio dañado. De igual manera, esta población tiene un aclaramiento mucociliar reducido, y esto puede permitir que el virus se propague más fácilmente a las unidades de intercambio de gases del pulmón. Por lo tanto, es de vital importancia la prevención de este tipo de cuadros en estas personas debido a su pronóstico menos favorable (Mason, 2020).

#### 1.4 Manifestaciones clínicas

El SARS-Cov-2 que genera la COVID-19 posee un rango muy variado de manifestaciones clínicas; sin embargo, se va tratar de abarcar la más sobresaliente. En línea con lo anterior, alrededor de un 80 % de las infecciones por este virus se manifiestan como una enfermedad respiratoria leve y en términos generales podrían tratarse mediante atención ambulatoria. Sin embargo, aproximadamente un 15 % son tratados debido a neumonías que van de moderadas a graves (Tsai *et al.*, 2021). Es por ello que la manifestación respiratoria es la más representativa de la enfermedad.

Como se mencionó anteriormente, la unión de la proteína de espícula del SARS-Cov-2 al receptor ACE2 activa la enzima, posteriormente se potencia el sistema renina-angiotensina para causar lesión pulmonar. Lo anterior, puede contribuir al ARDS al desencadenar vasoconstricción, edema, infiltración de linfocitos, apoptosis y fibrosis en el intersticio pulmonar. Por lo tanto, el ARDS es de los principales problemas respiratorios asociados a este virus (Eskian & Rezaei, 2021). El ARDS propiamente causa daño alveolar difuso en el pulmón; sin embargo, también se ha documentado la trombosis pulmonar en pacientes con sepsis inducida por este síndrome. Principalmente, estos problemas se dan en casos fatales donde se genera trombosis microvascular difusa, lo que sugiere una microangiopatía trombótica, y por ende la mayoría de muertes por ARDS por COVID-19 es debido a la coagulación intravascular diseminada (Gibson *et al.*, 2020).

Dentro de los factores de riesgo relacionados con la evolución del ARDS y que este culmine en la muerte están la edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica y de la

coagulación (LDH y dímero D elevados). Por otro lado, se han observado otras variables asociados con el desarrollo del ARDS que no se vinculan con un mayor riesgo de muerte como recuentos de células T CD3 y CD4, glucosa, AST, prealbúmina, creatinina, baja LDH y ferritina sérica (Wu *et al.*, 2020).

En lo que se refiere a la progresión de la enfermedad esta consta de tres etapas. La primera se basa en el establecimiento del virus en el cuerpo, más específicamente en el sistema respiratorio. La segunda radica en el desarrollo de una fase a nivel de pulmón donde puede dar una neumonía con los síntomas que esta conlleva e incluso patologías severas como el ARDS. Como tercera y última etapa se tiene en algunos pacientes una fase de hiperinflación sistémica extrapulmonar (Menchén *et al.*, 2022).

Existen tres síntomas que con más frecuencia se encuentran en estos pacientes con COVID-19, los cuales son tos, fiebre y disnea; sin embargo, al ser una enfermedad sistémica también se ha encontrado evidencia de lesiones miocárdicas, complicaciones arrítmicas e incluso problemas neurológicos (mialgia, dolor de cabeza, mareos, alteración de la conciencia, hemorragia intracraneal, hipogeusia, hiposmia e incluso ictus). De igual manera, se han descrito síntomas digestivos, daño hepático, hipercoagulabilidad y complicaciones tromboticas (Wang *et al.*, 2020; Menchén *et al.*, 2022).

Otra manifestación que se puede encontrar en estos pacientes, aunque en menor proporción, es el llamado *long COVID*. Este consiste en presentar varios síntomas, semanas o meses después de contraer la infección por SARS-CoV-2, en este caso la mayoría de las personas con esta manifestación presentan una prueba PCR para SARS-CoV-2 negativa; sin embargo, aún presentan síntomas de COVID-19 agudo o incluso nuevos síntomas. Por tanto, se estima que los cinco síntomas más frecuentes en este tipo de pacientes fueron fatiga, dolor de cabeza, desórdenes de la atención, pérdida de cabello y disnea (Raveendran *et al.*, 2021).

Volviendo a las formas más clásicas de la enfermedad, los principales hallazgos que se encuentran en estos pacientes, que tienen una manifestación más severa por el COVID-19, son infiltrados periféricos parcheados en vidrio deslustrado en el parénquima pulmonar, alteración de la función renal, elevación de reactantes de fase aguda (ferritina, PCR [proteína C reactiva], DHL [deshidrogenasa láctica] y dímero D), hipoxemia, linfopenia y conteos altos o bajos de plaquetas y/o leucocitos (Menchén *et al.*, 2022).

Finalmente, otro aspecto que vale la pena mencionar son las coinfecciones por hongos y bacterias que algunos de estos pacientes presentan y que denotan tasas más altas de mortalidad. Dentro de estos microorganismos los más frecuentemente aislados por parte de las bacterias son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,

*Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., en este caso el tema de las resistencias a los antibióticos podrían complicar seriamente el desenlace de la enfermedad. Para el caso de los hongos resaltan *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*. Por lo tanto, aunque no se conozca exactamente el mecanismo por el cual este virus causa dichas coinfecciones es importante tenerlas en cuenta en el abordaje de dichos pacientes (Rawson et al., 2021).

## 1.5 Tratamiento

Los tratamientos contra la COVID-19 se pueden dividir en dos grandes categorías. La primera son los agentes antivirales, que se enfocan en atacar directamente al virus, dentro de estos se encuentran inhibidores de la polimerasa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa reversa de nucleósidos y nucleótidos y otros antivirales. Por otro lado, el segundo grupo se compone de terapias dirigidas al hospedero; como por ejemplo, anticuerpos neutralizantes, inhibidores de la quinasa de Janus (JAK) y esteroides (Yuan et al., 2023).

Para el caso del primer grupo, dentro de los inhibidores de la polimerasa resalta el fármaco remdesivir. Este medicamento se dirige contra la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y por ende tiene potencial contra el virus al inhibir la síntesis de ARN viral. Como enzima crítica en el ciclo de vida del virus, la RdRp se considera un objetivo muy prometedor para el tratamiento de COVID-19 (Jiang et al., 2021).

Otros fármacos importantes son los inhibidores de la proteasa. Dentro de este grupo se encuentra el lopinavir el cual se ha utilizado como tratamiento antirretroviral contra el VIH. Dicho fármaco usado junto a otro inhibidor de la proteasa, el ritonavir, que tiene funciones de inhibición de la enzima metabolizadora citocromo P450 3A además de alargar la vida media del lopinavir; por lo tanto, esta combinación de fármacos tiene un gran potencial en el tratamiento de este virus (Dorward et al., 2020).

De igual manera, se han desarrollado estudios con inhibidores de la transcriptasa reversa de nucleósidos como el azvudine (FNC). Dicho medicamento es un antiviral de amplio espectro usado principalmente contra el HIV. Con este antiviral se han realizado estudios clínicos que han demostrado su seguridad y eficacia para tratar la COVID-19 moderado y leve; sin embargo, se deben realizar más estudios para evaluar su posible potencial como cura para el COVID-19 severo, aunque se ve como un candidato prometedor (Yu & Chang, 2020).

Finalmente, dentro de este gran grupo se encuentran otros posibles antivirales como la azitromicina. Este medicamento a pesar de ser un antibiótico ha demostrado tener actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, ya que podría actuar en diferentes puntos del ciclo viral. Dentro

de su posible mecanismo de acción se encuentran sus propiedades inmunomoduladoras como la capacidad de regular la producción de citoquinas, mantener la integridad de las células epiteliales o prevenir la fibrosis pulmonar. En otros casos, el uso de azitromicina se asoció con una reducción de la mortalidad y los días que los pacientes necesitaron ventilación mecánica (Echeverría *et al.*, 2020).

Por otro lado, en el segundo grupo que corresponden a terapias dirigidas al hospedero se encuentran los anticuerpos neutralizantes (nAbs). Dentro de las primeras opciones al inicio de la pandemia se recurrió a la terapia con plasma convaleciente; sin embargo, los datos de ensayos clínicos de fase tres en general han resultado decepcionantes probablemente debido a la variación en la concentración activa de los nAbs y la falta de dosis estandarizadas entre estos pacientes. No obstante, el uso de nAbs monoclonales de grado farmacéutico han suplido estos problemas y se han convertido en las primeras terapias específicas contra esta enfermedad. Dentro de estos nAbs se encuentra el bamlanivimab y el casirivimab junto con el imdevimab que en realidad todos estos nAbs funcionan de manera muy similar al unirse a la partícula viral evitando que esta logre infectar las células humanas y así reducir el daño que este genere. Por lo tanto, estas terapias tienen mucho potencial terapéutico frente a esta enfermedad (Hurt & Wheatley, 2021).

En esta misma línea, se tienen fármacos como el baricitinib o el roxolitinib que son inhibidores de la JAK. Estas enzimas al fosforilarse pueden, eventualmente, en casos de COVID-19 severo desencadenar una liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias ante el virus y complicar de manera significativa la salud de estos pacientes. Es por lo anterior que estos medicamentos al inhibir la JAK pueden limitar de manera importante el daño que estas citoquinas puedan generar en el cuerpo y evitar manifestaciones mayores, que pueden poner en riesgo la vida del paciente, como la tormenta de citoquinas (Gatti *et al.*, 2021).

Finalmente, el otro grupo de medicamentos pertenecientes a aquellos dirigidos contra el hospedero son los esteroides. En muchas ocasiones las manifestaciones graves de la enfermedad conducen a estados de hiperinflación sumamente dañinos, por ende los esteroides son una terapia efectiva debido a sus propiedades antiinflamatorias y reguladoras de la hemostasia (Mattos-Silva *et al.*, 2020). En concordancia con lo anterior, un estudio realizado por Ho *et al.* (2021) demostró, con una muestra de 4313 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19, que el uso de corticosteroides dentro de los primeros siete días de ingreso disminuyó la mortalidad y los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sin un aumento asociado de bacteriemia o fungemia, por lo que ha sido una terapia ampliamente usada en estos pacientes alrededor del mundo.

## Capítulo 2. Aspectos generales referentes a *Candida* spp.

### 2.1 Descripción general del hongo

*Candida* spp. son una serie de hongos patógenos oportunistas que, según análisis filogenéticos recientes, pertenecen al filo Ascomycota, clase Hemiascomycetes, orden Saccharomycetales y familia Saccharomycetaceae en el reino Fungi. En esta misma línea, una cuarta parte de todas las especies de levaduras pertenecen a este género que actualmente comprende alrededor de 200 especies, de las cuales alrededor de 40 son patógenos de humanos (de Melo Pereira *et al.*, 2022).

Dentro de esas especies patógenas las más frecuentemente asiladas son *C. albicans* (65.3 %), *C. glabrata* (11.3 %), *C. tropicalis* (7.2 %), *C. parapsilosis* (6.0 %), *C. krusei* (2.4 %), *C. guilliermondii* (0.70 %) y *C. lusitaniae* (0.60 %) (Turner & Butler, 2014). De igual manera, es importante mencionar el auge que ha tenido recientemente *C. auris* en la literatura como una nueva especie a considerar (Vinayagamoorthy *et al.*, 2022).

Recientemente, algunas especies del género *Candida* han sufrido una nueva clasificación taxonómica. Lo anterior, pues originalmente este grupo al ser grande y altamente polifilético fue agrupado junto debido a su morfología similar y a la falta de un teleomorfo definido; no obstante, debido al abandono de la nomenclatura de especies duales a partir de 2013 y la aplicación generalizada de tecnologías moleculares en taxonomía se realizaron algunos cambios en algunas especies como *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae* que ahora se han reclasificado como *Pichia kudriavzevii*, *Nakaseomyces glabrata*, *Meyerozyma guilliermondii* y *Clavispora lusitaniae*, respectivamente (Kidd *et al.*, 2023). Sin embargo, en este trabajo se va a seguir con los nombres de la taxonomía anterior a esta nueva, principalmente por el hecho de que las publicaciones aún siguen utilizando los viejos por lo que a manera práctica se decidió seguir en esa línea.

En lo que se refiere a su epidemiología las especies de *Candida* son cosmopolitas, además son la causa más común de infecciones fúngicas, lo que lleva a una variedad de enfermedades tales como la candidiasis mucocutánea, candidiasis genitourinaria, candidiasis vulvovaginal, candidiasis orofaríngea y la candidemia. Esta última asociada con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Aunque *C. albicans* es reconocida como la especie más común que causa la mayoría de los casos de candidiasis, en las últimas décadas, varios estudios



informaron que ha habido un aumento progresivo de las *Candida* no *albicans* como *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* (Seyoum *et al.*, 2020).

Un aspecto que es importante recalcar es que las especies de *Candida* forman parte de la microbiota humana y generalmente colonizan algunas regiones como la piel, orofaringe, tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal y el sistema genitourinario (Yapar, 2014). Estas especies se pueden encontrar en el suelo, animales, frutas y verduras, y en el ambiente hospitalario. Se considera un patógeno endógeno ya que alrededor del (60 – 75) % de las personas pueden tenerlo en el epitelio de las mucosas, especialmente en los tractos gastrointestinal y genital. En el área hospitalaria, se han encontrado en superficies como catéteres y tubos percutáneos. Entre los pacientes residentes de centros de salud, la colonización de las mucosas se ha relacionado con el uso de antibióticos y el tiempo de hospitalización (Cortés & Corrales, 2019).

La morfología de las colonias de las especies de *Candida* se caracterizan por ser pequeñas, con un tamaño de (4 – 6)  $\mu\text{m}$ , de pared delgada y aspecto ovoide, denominadas blastosporas. Estas se reproducen por gemación. Usando el microscopio, estas levaduras se pueden observar en forma de pseudohifas (células en gemación que no se separan), o hifas verdaderas, que son organismos multicelulares (Cortés & Corrales, 2019).

Dichos microorganismos poseen la capacidad de causar infecciones en hospederos inmunocomprometidos o con otras alteraciones. Estas infecciones pueden ser superficiales, afectando la piel, membranas mucosas o invasivas, las cuales pueden poner en peligro la vida de los pacientes afectados (Pristov & Ghannoum, 2019). Dentro de los factores de riesgo predisponentes para infecciones invasivas por *Candida* spp. se encuentran cánceres hematológicos y de órganos sólidos, quemaduras, cirugías mayores, el uso de agentes inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, hemodiálisis y nutrición intravenosa (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

En concordancia con lo anterior, es importante resaltar la importancia de indagar en los aspectos específicos de este hongo como su ciclo de vida, manifestaciones sistémicas, factores de virulencia, métodos diagnóstico y tratamiento con el fin de contextualizar este microorganismo y asociarlo con un panorama clínico, que es el objetivo principal de este trabajo.

## 2.2 Ciclo de vida

En lo referido a su ciclo de vida se va a tomar como ejemplo la especie *C. albicans*, pues es de las especies más estudiadas de este género y por ende de las mejores caracterizadas en distintos aspectos como es el ciclo parasexual.

En esta misma línea, los aislamientos naturales de *C. albicans* son diploides y originalmente se pensó que esta especie no podía experimentar ninguna forma de reproducción sexual. Sin embargo, las cepas diploides  $a$  y  $\alpha$  de *C. albicans* se trabajaron a partir de un aislado clínico y demostraron ser capaces de aparearse para formar estados tetraploides, tanto *in vitro* como en un modelo murino de infección sistémica. Experimentos posteriores establecieron que el apareamiento de *C. albicans* muestra paralelismos con el de *S. cerevisiae*, pues ambas especies secretan feromonas sexo-específicas que inducen respuestas de apareamiento en células del sexo opuesto, lo que conduce a la conjugación célula-célula y a la cariogamia (Bennett, 2015).

Un cambio fisiológico/epigenético del estado estándar *white* a un estado *opaque*, así como un estado homocigoto del locus MTL (*mating type-like*) es un requisito previo para el apareamiento entre diploides para formar tetraploides. Es por ello que bajo algunas condiciones de estrés, estos tetraploides regresan a un estado casi diploide, aunque muchos de ellos llevan al menos un cromosoma adicional (aneuploide), además este proceso es facilitado, en gran parte, por procesos de recombinación que son mediados por la proteína Spo11. Esta alternancia de generaciones de diploides a tetraploides y luego, volver a casi diploides sin meiosis convencional se denomina ciclo parasexual. La progenie aneuploide generalmente porta de uno a tres cromosomas aneuploides. Dicha diversidad genética probablemente facilite la adaptación de este hongo a la gran variedad de entornos hostiles dentro del huésped (Berman, 2012; Berman & Hadany, 2012).

En la figura 1 se muestra este ciclo de vida parasexual, donde además es importante mencionar que existe el apareamiento entre organismos del mismo sexo que puede ocurrir entre cepas carentes de la proteasa Bar1. Se debe dar una pérdida en la actividad de Bar1, pues dicha pérdida en *C. albicans* da como resultado la transición de un modo de reproducción sexual heterotálico a uno homotálico. Esto porque las células  $a$  de este hongo secretan niveles bajos de feromona  $\alpha$  (además de una feromona  $a$ ), y la pérdida de Bar1 provoca una retroalimentación positiva de la feromona  $\alpha$  en estos tipos de células, lo que desencadena el apareamiento  $a$ - $a$  del mismo sexo. Por otro lado, la presencia de Bar1 impide la señalización autocrina por la feromona  $\alpha$  en las células  $a$  de *C. albicans*, mientras que el alto nivel de feromona  $\alpha$  producida

por las células  $\alpha$  es suficiente para anular la actividad de Bar1 durante el apareamiento  $a$ - $\alpha$  (Heitman, 2011; Jones *et al.*, 2015).

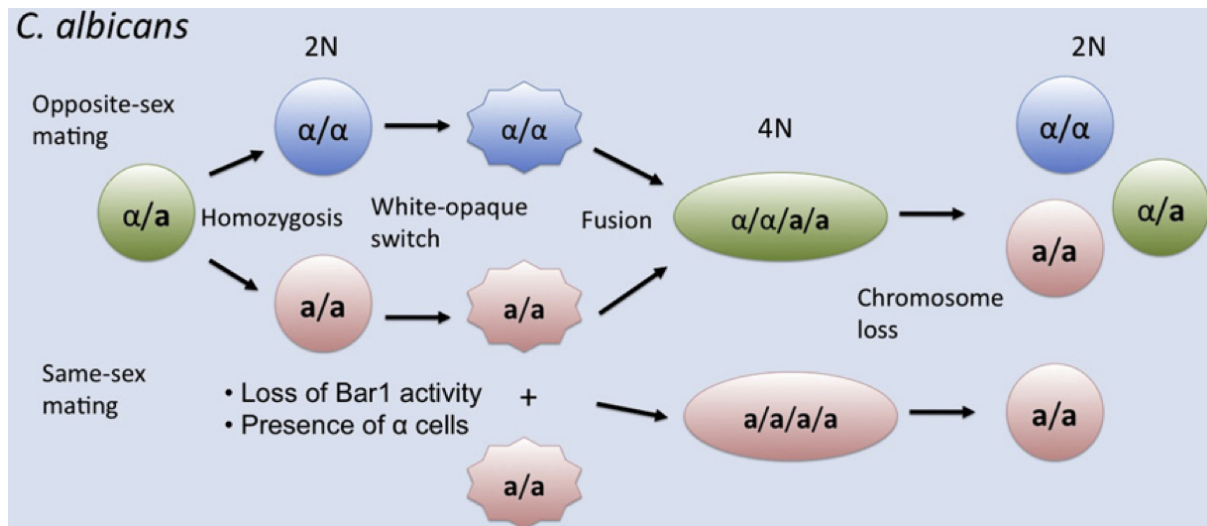


Figura 1. Ciclo de vida parasexual de *C. albicans*, incluyendo tanto el apareamiento heterotálico como el homotalismo que involucra el apareamiento entre organismos del mismo sexo (Tomado de Heitman, 2011).

### 2.3 Factores de virulencia

Para que se dé una infección por parte de *Candida* spp. es necesario un desequilibrio entre la inmunidad del hospedero y este hongo oportunista. Lo anterior, puede eventualmente desencadenar infecciones de las mucosas seguidas de posibles diseminaciones a través del torrente sanguíneo e infecciones de los órganos internos (Henriques & Silva, 2021).

Dentro del desarrollo de una infección por parte de este hongo es necesario la acción coordinada y esquematizada de una serie de factores de virulencia para que este proceso se lleve a cabo. Algunos de dichos factores de virulencia corresponden a la adaptación al pH del medio, adhesinas, enzimas, transición morfológica, *switching* fenotípico y formación de biopelículas (Bonifaz, 2012).

Primeramente, se va a abordar la adaptación al pH. Esta es esencial en la plasticidad fenotípica, ya que juega diferentes roles en la infección y el alcance a diferentes nichos de hospederos (Chen *et al.*, 2020). En esta misma línea, valores de pH ácidos inhiben la transformación de su forma de levadura a hifa, por otro lado pH neutros y básicos promueven el cambio a formas filamentosas (Davis, 2003). Lo anterior, está regulado por los genes PHR1 (codifica para beta-1,3-6-glucano glucosida) y PHR2 (beta-1-6-glucano glucosidasa). PHR1 se

expresa a  $\text{pH} > 5.5$ , mientras que PHR2 se expresa a  $\text{pH} < 5.5$ . Por ende, este balance entre expresar uno u otro gen es lo que determina o influye el fenotipo de este hongo (Li *et al.*, 2004).

Otro factor de virulencia a considerar es la adhesión. Estos hongos antes de invadir un tejido deben primero adherirse a este. Algunas de las proteínas que ayudan en este proceso son als1-7, als9, hwp1, eap1 y pga. Dentro de estas resaltan la familia de genes ALS que codifican proteínas (als1-7 y als9) que promueven la adhesión a las células epiteliales. Otro aspecto a considerar es que las interacciones entre las proteínas ALS y superficies abióticas han contribuido a la formación de biofilms. Un ejemplo concreto radica en la proteína Als3 presente en formas hifales de *C. albicans* la cual media la unión del hongo con células endoteliales o epiteliales a través de los receptores de E-cadherina y N-cadherina. Igualmente, Als3 induce la endocitosis del microorganismo y permite el uso de la ferritina como fuente de hierro. Por lo tanto, estas proteínas juegan un rol fundamental en la invasión de los tejidos por parte de este hongo (Ciurea *et al.*, 2020).

Existen muchas enzimas que actúan como factores de virulencia para *Candida* spp. La producción de enzimas hidrolíticas sirve a este microorganismo para obtener nutrientes al digerir varias moléculas. De igual manera, dichas enzimas facilitan la invasión tisular y la inactivación de los componentes del sistema inmune del hospedero. Dentro de las enzimas hidrolíticas que son más representativas de este mecanismo están las proteasas, hemolisinas, lipasas y fosfolipasas (Czechowicz *et al.*, 2022).

Otro factor muy importante es la transición morfológica que presenta este género, con la excepción de *C. glabrata*. Dicha transición radica en tres formas blastosporas, pseudohifas e hifas verdaderas, donde estas dos últimas son las responsables de los procesos de infección de dicho hongo. La filamentación es promovida por temperaturas mayores a 37 °C, altas concentraciones de CO<sub>2</sub>, suero y deficiencias de carbono y nitrógeno en presencia de N-acetilglucosamina (GLcNAc). La principal diferencia entre la composición de las blastosporas y la hifa, es el contenido un poco más elevado de quitina en la hifa. Estas transiciones permiten al hongo adaptarse y protegerlo de condiciones variables en el entorno como pueden ser cambios osmóticos, deshidratación, cambios de temperatura y la respuesta inmune del hospedero (Talapko *et al.*, 2021).

Otro aspecto que es sumamente importante resaltar es el *switching* fenotípico que tiene la capacidad de desarrollar este microorganismo. Se debe entender esta transición *white-opaque* como cambios en la macromorfología colonial. Sin embargo, no es solo un cambio en el aspecto de las colonias, sino que también tiene implicaciones en la antigenicidad que se ve reflejado en el aumento o disminución en la producción de enzimas y toxinas; como por

ejemplo la toxina peptídica citolítica llamada recientemente candidalisina que tiene funciones de defensa para el hongo al dañar las membranas de las células inmunes del hospedero. De igual manera, esta diversidad fenotípica provee una respuesta rápida ante posibles cambios en el entorno (Bonifaz, 2012; König *et al.*, 2020; Talapko *et al.*, 2021).

Finalmente, el último factor de virulencia que se va a comentar es la capacidad de este hongo de producir biopelículas, definidas como estructuras tridimensionales altamente heterogéneas, multicelulares y de múltiples capas en la que las células están rodeadas por una matriz extracelular. Esta estructura le brinda múltiples beneficios a *Candida* spp. como puede ser la capacidad de estas comunidades para resistir concentraciones de antifúngicos muchas veces mayores que los niveles necesarios para matar al hongo durante el crecimiento planctónico. De igual manera, se ha demostrado que las células inmunitarias del hospedero responden de manera diferente a *Candida* spp. cuando crece como biopelícula o en condiciones planctónicas. Por ejemplo, al encontrarse con la biopelícula de *C. albicans*, las células mononucleares de sangre periférica exhiben una actividad antifúngica deficiente y liberan un perfil de citoquinas distinto del perfil observado en respuesta a la *C. albicans* planctónica. De manera similar, los macrófagos de cultivos celulares parecen tener una migración alterada en presencia de biopelículas de *C. albicans* en comparación con su motilidad en respuesta a *C. albicans* planctónica (Nett & Andes 2020; Czechowicz *et al.*, 2022).

Por lo tanto, es importante dimensionar todos estos factores de virulencia presentes en *Candida* spp. ya que estos contribuyen al desarrollo de infecciones en el ser humano. En esta misma línea, es importante resaltar el hecho de que la expresión o no de los genes responsables de estos procesos es influenciada por características específicas del entorno en que se encuentre este hongo de ahí que sea un patógeno oportunista del ser humano.

## 2.4 Manifestaciones sistémicas

Dentro de las manifestaciones clínicas que puede presentar este hongo resalta la candidiasis invasiva, la cual se refiere a la candidemia, que es la presencia de *Candida* spp. en el torrente sanguíneo o infecciones generadas en otros sitios normalmente estériles por este mismo microorganismo (Barantsevich & Barantsevich, 2022). En esta misma línea, Ricotta *et al.* (2020) determinaron la incidencia general de una candidiasis invasiva en 90 de cada 100 000 pacientes internados.

Las especies más frecuentemente aisladas corresponden a *C. albicans*, *C. glabrata* (recientemente reclasificada como *Nakaseomyces glabrata*), *C. krusei* (recientemente

reclasificada como *Pichia kudriavzevii*), *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, pues estas especies representan más del 90 % de todas las infecciones invasivas causadas por este hongo (Pfaller & Diekema, 2007). De igual manera, es importante considerar a la emergente *C. auris* como un agente importante que está, cada vez más, siendo la responsable de más casos de candidemias. Dicha especie resalta por la gran resistencia que ha mostrado hacia múltiples antifúngicos, lo cual dificulta considerablemente su tratamiento (Du *et al.*, 2020).

Analizando cada cuadro clínico, la candidemia corresponde a una infección del torrente sanguíneo por *Candida* spp. Esta manifestación clínica es el tipo más frecuentemente detectado de infección invasiva causado por *Candida* spp. En lo que se refiere a su epidemiología es la cuarta causa principal de infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo en los Estados Unidos y la séptima en Europa (Cuervo *et al.*, 2018).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de una candidemia se encuentra la estancia en la unidad de cuidados intensivos, el uso de un catéter venoso central, los antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal reciente y la inmunosupresión (Ricotta *et al.*, 2020). Además, es importante considerar que la elección de la terapia antifúngica debe tener en cuenta variables como el tipo de paciente (neutropénico o no neutropénico), presencia de comorbilidades agudas y crónicas, presencia de dispositivos (catéter urinario o vascular central), gravedad de enfermedad, exposición reciente a agentes antifúngicos (azoles o equinocandinas), epidemiología local, afectación de órganos y especies de *Candida* involucradas. En concordancia con lo anterior, se estima una tasa de mortalidad asociada a las candidemias de entre un 25 % a un 50 % (Tortorano *et al.*, 2021).

En lo que se refiere a la patogénesis, cuando el hongo se encuentra en la sangre este se disemina a varios órganos vitales del cuerpo donde causa infecciones sistémicas. Dicha candidiasis diseminada está muy facilitada por las enzimas hidrolíticas extracelulares, las adhesinas, el cambio fenotípico y las proteínas citolíticas que facilitan a estos microorganismos penetrar los tejidos y causar la infección (Mba & Nweze, 2020).

Por otra parte, dentro de las candidiasis sistémicas se encuentra la meningitis candidósica (MC). La afectación del sistema nervioso central (SNC) es muy rara entre las infecciones invasivas por *Candida* spp. Además de la diseminación hematógena, pueden llegar al cerebro con craneotomía y derivación ventriculoperitoneal u otros dispositivos del SNC y provocar una grave morbilidad y mortalidad. Aunque la MC se observa en personas sanas, las personas con sistemas inmunitarios débiles presentan un riesgo mayor. El uso previo de antibióticos y esteroides, un catéter venoso central (CVC), neurocirugía reciente/sistema de drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR), cirugía abdominal y uso de drogas por vía

intravenosa se han informado como factores de riesgo para MC. Generalmente, los síntomas clínicos son similares a los de la meningitis bacteriana aguda (Ümmühan *et al.*, 2022).

Otra manifestación clínica corresponde a la endocarditis candidósica. Esta endocarditis representa del uno al seis por ciento del espectro total de endocarditis. Dentro de los factores de riesgo se encuentran las válvulas y dispositivos cardíacos protésicos, uso de drogas intravenosas, cateterismo crónico y terapia prolongada con antibióticos. Dentro de las consecuencias de esta infección está un período de recuperación postoperatoria más prolongado, el aumento del riesgo potencial de insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad. En lo pertinente al cuadro clínico y sintomatológico este es semejante al de la endocarditis bacteriana, pues se ha observado fiebre moderada, soplos y esplenomegalia, además de que muestra gran tendencia a generar embolismos (Bonifaz, 2012; Mamtani *et al.*, 2020).

Un cuadro clínico importante de mencionar corresponde a la candidosis del tracto urinario. De igual manera, se presentan como factores de riesgo las terapias con corticosteroides, pacientes diabéticos y cateterizados. Además, se presenta con mayor frecuencia en mujeres en una proporción 4:1. El mayor riesgo corresponde al desarrollo de una pielonefritis que puede poner en riesgo el funcionamiento renal y por ende la vida del paciente. El diagnóstico se lleva a cabo mediante la observación de las fases virulentas del hongo (hifas o pseudohifas) o más de 1000 colonias de blastosporas/mL en los medios de cultivo. Además, es importante el diagnóstico diferencial con *Trichosporon* spp. (Bonifaz, 2012).

Finalmente, aunque no se considera propiamente como un cuadro sistémico es necesario resaltar la candidosis pulmonar debido a la relevancia de esta en los cuadros de COVID-19. Esta manifestación clínica, aunque es infrecuente, se da en casos de pacientes con el sistema inmune debilitado como leucemias, linfomas o trasplantados de médula ósea (Meersseman *et al.*, 2009). La manifestación clínica puede ser muy diversa e inespecífica lo cual dificulta su diagnóstico, algunos signos y síntomas de esta pueden ser fiebre, dolor torácico, disnea y/o expectoración mucoide y sanguinolenta (Bonifaz, 2012). Igualmente, se ha demostrado que la desregulación inmune generada por el COVID-19 es un factor de riesgo importante para este tipo de infección. Lo anterior, aunado al hecho de que muchos de estos pacientes poseen otras condiciones de riesgo que los hacen susceptibles a este tipo de patologías por parte de *Candida* spp. como lo son estancias prolongadas en UCI, antibióticos de amplio espectro y catéteres venosos centrales es una entidad clínica que requiere tenerla muy presente en este tipo de pacientes.

## 2.5 Métodos diagnósticos

Este apartado se va a centrar en el diagnóstico de *Candida* spp. involucrada en cuadros clínicos invasivos. Lo anterior, ya que este trabajo se enfoca en pacientes que concomitantemente tuvieron COVID-19, el cual es un virus respiratorio, y por ende generalmente estos fueron los cuadros clínicos que presentaron por parte de *Candida* spp. En esta misma línea, el estándar de oro para el diagnóstico de una candidiasis invasiva es la demostración de cultivos positivos o, si esto no es posible, la histopatología de sitios normalmente estériles (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

Por otro lado, existen otras posibilidades según las últimas guías de consenso sobre el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas para demostrar una candidiasis invasiva. Una de ellas es la detección histopatológica, citopatológica o microscópica directa de pseudohifas o hifas verdaderas de *Candida* spp. en muestras de lugares normalmente estériles obtenidos por aspiración con aguja o biopsia. Otra posibilidad es un cultivo positivo de una muestra obtenida mediante un procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril con anormalidad clínica o radiológica compatible con infección. De igual manera, otra posibilidad para llegar al diagnóstico es la detección de especies de *Candida* mediante PCR con la posterior secuenciación del ADN si se encuentran levaduras al microscopio en tejido incluido en parafina. Finalmente, la última posibilidad para llegar al diagnóstico de una candidiasis invasiva radica en un hemocultivo positivo por alguna *Candida* sp. (Donnelly *et al.*, 2019; Barantsevich & Barantsevich, 2022). Por lo tanto, se va a indagar un poco más en cada una de estos métodos diagnósticos.

En lo que se refiere al diagnóstico histopatológico *Candida* spp. se observa como blastosporas que miden de 3 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro entremezcladas con pseudohifas. Los filamentos pueden mostrar constricciones periódicas. Dicho hongo, puede observarse con tinciones como hematoxilina y eosina (H&E), plata metamina de Grocott-Gomori (GMS) y ácido periódico de Schiff (PAS). El examen histopatológico de las muestras es muy importante para definir la invasión de tejidos y vasos sanguíneos, pues el aislamiento de piel, pulmones y tracto gastrointestinal o genitourinario solo es indicativo de colonización. Además, debido a la respuesta inmune del hospedero se puede observar inflamación neutrofílica con algunos linfocitos y macrófagos, fibrina y necrosis coagulativa. Otro hallazgo importante que se puede hallar son células gigantes y granulomas, pero son escasos (Guarner & Brandt, 2011).

Por otro lado, el diagnóstico histopatológico como el cultivo presenta algunas desventajas. Dentro de las más importantes de mencionar y por ende más significativas está el



hecho de que presentan una baja sensibilidad si se comparan con otras metodologías diagnósticas. Además, otro aspecto importante de mencionar es lo invasivo que puede ser la toma de muestra de estos sitios estériles, aunado al hecho de lo riesgoso que puede ser estos procedimientos debido a la situación de vulnerabilidad en que se encuentran por las condiciones de fondo que por lo general presentan (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

La otra gran metodología diagnóstica es el cultivo, que consiste en el aislamiento del hongo y su posterior identificación. En esta misma línea, el 50 % de las candidiasis invasivas tienen diseminación hematogena por lo que el hemocultivo es el método elegido en la mayoría de casos. De igual manera, se ha demostrado que los cultivos por *Candida* spp. se vuelven positivos cuando estos se encuentran a partir de una concentración de 1 UFC/mL. Para el aislamiento se utilizan usualmente medios de cultivo como agar Sabouraud, gelosa sangre, infusión de cerebro, corazón y extracto de levadura. Las condiciones de crecimiento son muy parecidas, de dos a tres días a 28 o 37 °C, con la formación de colonias blancuecinas, lisas, húmedas, limitadas, opacas y se puede apreciar pseudomicelio y micelio dentro del agar. Otro medio importante de mencionar es el medio cromogénico CROMagar-Candida que con el uso de sales cromógenas y enzimas permite diferenciar las especies de *Candida* más frecuentes, como se observa en la figura 2. En este medio se observa *C. albicans* de un color verde claro, *C. dubliniensis* verde oscuro, *C. tropicalis* azul-gris, *C. krusei* rosa pálido, *C. glabrata* rosa intenso y *Candida* sp. blanco crema (Bonifaz, 2012; Barantsevich & Barantsevich, 2022).

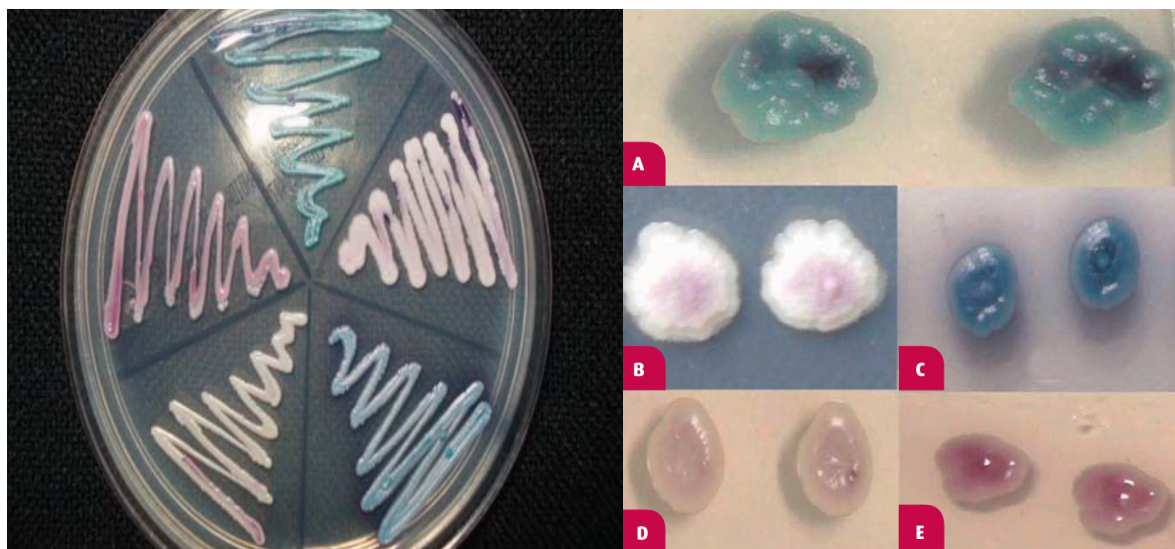


Figura 2. Cultivo de especies de *Candida* en medio CHROM-Candida. *C. albicans* (A); *C. krusei* (B), *C. tropicalis* (C); *C. parapsilosis* (D) y *C. glabrata* (E). (Tomado de Bonifaz, 2012).

Propiamente en la identificación de la especie de *Candida* aislada se pueden utilizar varias metodologías. En la actualidad, uno de los métodos más utilizados para el análisis de biomoléculas es la ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI), seguida de la detección en un analizador de tiempo de vuelo (TOF). MALDI TOF ha sido reconocida como una herramienta rápida y confiable para identificar levaduras con precisión, más del 90 % de especificidad de identificación de especies, ya que los espectros generados en la identificación son firmas únicas de cada microorganismo; por lo tanto, esta es una excelente metodología para identificar la especie de *Candida* involucrada en el cuadro clínico (Pereira *et al.* 2021).

Otra técnica de identificación muy utilizada es el sistema VITEK®2 (bioMérieux, Francia) que consiste en un análisis automatizado de pruebas enzimáticas y bioquímicas para identificar este microorganismo. De igual manera, el API 20C AUX (bioMérieux, Francia) es una técnica muy similar a la anterior, aunque más manual (Kord *et al.*, 2020).

La amplificación mediante PCR del material genético y la posterior secuenciación del espaciador transcrito internamente (ITS) y/o los dominios D1-D2 también es una metodología aceptable para el diagnóstico de *Candida* spp., pues esta región ITS se ha propuesto recientemente como el principal marcador de identificación de ADN para hongos, ya que en su mayoría se amplifica y secuencia fácilmente y proporciona una resolución aceptable en una amplia gama de taxones, especialmente utilizando bases de datos bien seleccionadas (Colabella *et al.*, 2021; Barantsevich & Barantsevich, 2022).

Aunque no son métodos confirmatorios también existen otras pruebas que pueden orientar el diagnóstico de una candidiasis invasiva; por lo tanto, es importante mencionarlas de igual manera. Dentro de dichas pruebas están los marcadores de infecciones invasivas a causa de *Candida* spp. como la detección de los antígenos de la pared celular manano (antígeno y anticuerpos) y  $\beta$ -D-glucano (Dupuis *et al.*, 2021). Otra prueba útil es la detección de anticuerpos contra el tubo germinativo de *C. albicans* (CAGTA), que se utiliza para discriminar entre infección y colonización, pues esta detecta anticuerpos contra antígenos del micelio del hongo presentes en suero o plasma humano indicando una posible infección (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

Finalmente, el diagnóstico definitivo de infección pulmonar por *Candida* spp. depende de la demostración histológica de levaduras y células inflamatorias en el tejido pulmonar. El diagnóstico de neumonía por *Candida* spp. es un desafío, ya que la histología rara vez está disponible clínicamente y los medios menos invasivos no logran distinguir la infección de la colonización. Lo anterior, pues numerosos estudios han demostrado que la incidencia de aislamiento de *Candida* spp. a partir de biopsias pulmonares o líquido del lavado

broncoalveolar en pacientes críticos ventilados mecánicamente es de alrededor del 40 % al 50 %, mientras que la incidencia de verdadera neumonía por *Candida* spp. es considerablemente menor (Pendleton *et al.*, 2017).

## 2.6 Tratamiento

Como el apartado anterior, esta sección se va a centrar en el diagnóstico de las candidiasis invasivas, pues es el cuadro clínico más frecuente causado por este hongo en los pacientes con COVID-19. De igual manera, es importante considerar si el paciente tiene condiciones predisponentes de fondo, pues eso va a influir en el tratamiento a elegir.

Para el caso de pacientes no neutropénicos se recomienda como terapia inicial de primera elección el uso de una equinocandina, como por ejemplo caspofungina con una dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg por día. También, se debe utilizar una equinocandina si el paciente tuvo una exposición reciente a azoles o se tiene como responsable del cuadro a *C. glabrata*. Lo anterior, por 14 días después de que el primer hemocultivo resulte negativo. Además, es importante retirar catéteres intravasculares que se sospechen que puedan ser el origen de la infección. En esta misma línea, se puede utilizar como terapia inicial fluconazol si el paciente no está gravemente enfermo y no se sospecha de una *Candida* sp. que tenga resistencias al fluconazol. El tratamiento alternativo consiste en anfotericina B liposomal tres a cinco mg/kg diarios si hay intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antimicóticos (de los Santos *et al.*, 2010; Pappas *et al.*, 2015).

En pacientes neutropénicos dicho esquema de tratamiento se tiene que modificar. Para estos pacientes se recomienda utilizar como primera opción de tratamiento una equinocandina como por ejemplo caspofungina con una dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg por día o anfotericina B liposomal 3 a 5 mg/kg; no obstante, la anfotericina B es una opción de tratamiento menos atractiva debido a su potencial de toxicidad. Como opción alternativa se puede administrar fluconazol si el paciente no está gravemente enfermo o no ha tenido exposición previa a azoles. También como terapia alternativa se puede utilizar el voriconazol si se quiere cobertura contra hongos filamentosos si el agente etiológico no está claro, este se debe administrar 6 mg/Kg dos veces al día en dos dosis, luego de 3 a 4 mg/kg dos veces al día (de los Santos *et al.*, 2010; Pappas *et al.*, 2015). Además, para el caso de los azoles se recomienda el monitoreo terapéutico de esta droga con el fin de optimizar la eficacia y limitar la toxicidad de la misma (Song *et al.*, 2020).

En caso de aislar *Candida* spp. en secreciones respiratorias no se recomienda tratamiento, pues es probable que sea por colonización y no por infección. En caso de sospecha, se requiere confirmación histológica para confirmar la infección y así iniciar tratamiento (de los Santos et al., 2010).

## Capítulo 3. Análisis de casos clínicos y patogénesis de una coinfección de *Candida spp.* en pacientes con COVID-19.

### 3.1 Antecedentes

*Candida spp.* se encuentra entre los patógenos más frecuentemente aislados en los pacientes de la UCI, afectando entre el 6 y el 10 % de los pacientes, incluso algunos estudios han observado una tendencia creciente de candidemias. En esta misma línea, la mortalidad estimada atribuida a candidiasis invasivas es del 19 al 40 %. Dicha mortalidad es aún mayor entre los pacientes de la UCI, acercándose al 70 % (Arastehfar *et al.*, 2020).

Para el caso de los pacientes que concomitantemente sufrían de COVID-19 se han desarrollado estudios para tratar de estimar la incidencia de las candidemias asociada a estos pacientes. Es por ello que en un estudio realizado por Nucci *et al.* (2020) determinaron la incidencia de candidemia asociada a COVID-19 en 14.80 episodios por cada 1000 admisiones hospitalarias de pacientes con COVID-19 en un hospital de Rio de Janeiro (Brasil) en un período comprendido entre marzo y septiembre del 2020.

En lo que se refiere a estudios comparativos entre paciente con COVID-19 y aquellos que no tenían la enfermedad y que sufrieron de una candidemia, Machado *et al.* (2022) determinaron que la incidencia de una candidemia en España es mayor en pacientes con COVID-19 versus aquellos que no tenían dicha enfermedad la cual se registró en 4.73 vs 0.85 por cada 1000 admisiones hospitalarias, respectivamente.

De igual manera, se han realizado revisiones bibliográficas similares al presente trabajo. Por ejemplo, Vaseghi *et al.* (2022) analizaron casos clínicos de estos pacientes y que además tenían una coinfección con *C. auris* entre diciembre del 2019 y abril del 2022. Para dicho estudio de 1942 pacientes hospitalizados con COVID-19, 129 tenían una coinfección con *C. auris*, para una prevalencia general del 5.7 %. Además, se obtuvo que la comorbilidad más frecuentemente encontrada en estos pacientes fue la hipertensión arterial (67.849 %), seguida por la diabetes mellitus (52.898 %). Otro dato importante de esta investigación fue la tasa de mortalidad obtenida, que fue estimada en 67.849 %.

Debido al auge que ha tenido recientemente *C. auris* Vinayagamoorthy *et al.* (2022) realizaron una revisión bibliográfica de los factores de riesgo, prevalencia y mortalidad de pacientes con COVID-19 que tuvieron además una infección con *C. auris* resistente a múltiples antifúngicos. Para dicho trabajo se analizaron un total de 97 casos, de los cuales 48 eran de

Estados Unidos, 12 de México y 10 de la India. Además, se calculó una prevalencia en las infecciones causadas por *C. auris*, incluidos casos de candidemia y no candidemia, entre los pacientes con COVID-19 de las publicaciones del 14 %; sin embargo, los autores mencionan que es importante aclarar que dichas publicaciones presentaban una alta heterogeneidad entre ellas. De la gran información brindada por esta investigación resalta la referida a las comorbilidades que dichos pacientes presentaban, pues entre ellas estaban diabetes mellitus (42.7 %), hipertensión arterial (32.9 %) y obesidad (14.6 %). De igual manera, dentro de los factores de riesgo se encontraban el uso de un catéter venoso central (76.8 %), estancia en UCI (75.6 %) y la administración de antibióticos de amplio espectro (74.3 %).

La resistencia a los antifúngicos es un aspecto de vital relevancia en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes; por lo tanto, se han realizado investigaciones centradas en este tema. Kordalewska *et al.* (2021) abordaron este tema, en su estudio analizaron un total de 19 pacientes internados en un hospital de New Jersey (USA) con COVID-19. Entre los 19 se les aislaron 17 *C. albicans* y dos *C. parapsilosis* de muestras de esputo o sangre. Satisfactoriamente todos los aislamientos fueron susceptibles a micafungina, fluconazol, voriconazol, posaconazol, itraconazol e isavuconazol, lo cual brindaba mejores opciones terapéuticas para estos pacientes.

Debido a la presencia de este tipo de infecciones en la población, es de suma importancia estudiar las infecciones nosocomiales por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19, pues es un patógeno oportunista que puede complicar significativamente el curso de la enfermedad y con ello poner en riesgo la vida del paciente. Además, abordando esta entidad como un proceso integral es necesario abordar otros aspectos de esta como lo son factores de riesgo, comorbilidades, resistencia a los antifúngicos y la patogénesis.

### 3.2 Cuadros clínicos y mortalidad en pacientes con COVID-19 coinfectados con *Candida* spp.

De acuerdo a los criterios establecidos en la metodología, se analizaron un total de 323 casos de infecciones nosocomiales sistémicas o respiratorias causadas por *Candida* spp. en pacientes que concomitantemente padecían de COVID-19. Con el fin de mejorar la distribución de los casos se abordaron por el país en el que fueron tratados clínicamente los pacientes.

Basándose en la información descrita en el cuadro I, los países con mayor cantidad de casos publicados ordenados de mayor a menor corresponden a Irán, Turquía, Estados Unidos, India, México, Hungría, Italia, Líbano, Omán, Israel, Alemania, Brasil y Argentina, Gabón, Japón, Portugal, Qatar y Serbia que poseen el mismo número de casos clínicos completos reportados.

**Cuadro I.** Casos clínicos con reportes completos de pacientes diagnosticados con *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 en términos del número de casos encontrados, especie de *Candida* aislada, género de los pacientes y porcentaje de mortalidad por país, (n=323).

País	Número de casos encontrados	Cantidad de especies de <i>Candida</i> spp. aisladas	Género (M/F)	Porcentaje de mortalidad	Referencias
Irán	130	<i>C. albicans</i> 106, <i>C. dubliniensis</i> 6, <i>C. glabrata</i> 22, <i>C. krusei</i> 1, <i>C. parapsilosis</i> 3, <i>C. tropicalis</i> 3, <i>C. africana</i> 2	71 F 59 M	40.0	Arastehfar et al., 2021; Davoodi et al. 2021; Erami et al., 2022; Salehi et al. 2020.
Turquía	79	<i>C. albicans</i> 43, <i>C. dubliniensis</i> 1, <i>C. glabrata</i> 7, <i>C. krusei</i> 3, <i>C. lusitaniae</i> 1, <i>C. parapsilosis</i> 14, <i>C. tropicalis</i> 9, <i>C. auris</i> 1	24 F 55 M	69.6	Altinkaya & Sav, 2022; Bölükbaşı, et al., 2021.
Estados Unidos	47	<i>C. auris</i> 45, <i>C. pelliculosa</i> 1, <i>C. dubliniensis</i> 1, <i>C. glabrata</i> 1	18 F 26 M	29.8	Alataby et al. 2020; Hanson et al., 2021; Prestel et al., 2021; Swaminathan et al., 2022.
India	16	<i>C. auris</i> 11, <i>C. albicans</i> 3, <i>C. tropicalis</i> 1 y <i>C. krusei</i> 1	4 F 12 M	56.2	Chowdhary et al. 2020; Gautam et al. 2022.
México	12	<i>C. auris</i> 12, <i>C. glabrata</i> 3	2 F 10 M	66.7	Villanueva- Lozano et al., 2021.
Hungría	7	<i>C. albicans</i> 3, <i>C. glabrata</i> 3, <i>C. parapsilosis</i> 1, <i>C. metapsilosis</i> 1	1 F 6 M	71.4	Szabo et al., 2021.
Italia	7	<i>C. auris</i> 6, <i>C. glabrata</i> 2	7 M	57.1	Magnasco et al., 2021; Posterano et al. 2020.
Líbano	7	<i>C. auris</i> 7	2 F 5 M	0*	Allaw et al., 2021.

\*7 casos aún en UCI al momento de la publicación.

**Continuación cuadro I.** Casos clínicos con reportes completos de pacientes diagnosticados con *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 en términos del número de casos encontrados, especie de *Candida* aislada, género de los pacientes y porcentaje de mortalidad por país, (n=323).

País	Número de casos encontrados	Cantidad de especies de <i>Candida</i> spp. aisladas	Género (M/F)	Porcentaje de mortalidad	Referencias
Omán	5	<i>C. albicans</i> 4, <i>C. glabrata</i> 1, <i>C. tropicalis</i> 1	5 M	60	Al-Hatmi et al., 2021.
Israel	3	<i>C. albicans</i> 1, <i>C. glabrata</i> 1, <i>C. parapsilosis</i> 1	1 F 2 M	100	Brikman et al., 2021.
Alemania	2	<i>C. auris</i> 2	1 F 1 M	0	Hinrichs et al., 2022.
Brasil	2	<i>C. auris</i> 2	1 F 1 M	50	de Almeida et al., 2021.
Argentina	1	<i>C. albicans</i> 1	1 M	100	Benedetti et al., 2022.
Gabón	1	<i>C. parapsilosis</i> 1, <i>C. lusitaniae</i> 1 y <i>C. duobushaemulonii</i> 1	1 M	100	Awada et al., 2021.
Japón	1	<i>C. dubliniensis</i> 1	1 M	100	Takehi et al., 2022.
Portugal	1	<i>C. albicans</i> 1	1 M	100	Miranda et al., 2021.
Qatar	1	<i>C. tropicalis</i> 1, <i>C. glabrata</i> 1, <i>C. auris</i> 1	1 M	100	Goravey et al., 2021.
Serbia	1	<i>C. albicans</i> 1	1 F	100	Adzic-Vukicevic et al., 2022.
Total	323	<i>C. albicans</i> 162, <i>C. auris</i> 87, <i>C. dubliniensis</i> 9, <i>C. duobushaemulonii</i> 1, <i>C. glabrata</i> 41, <i>C. krusei</i> 5, <i>C. lusitaniae</i> 2, <i>C. metapsilosis</i> 1, <i>C. parapsilosis</i> 20, <i>C. pelliculosa</i> 1, <i>C. tropicalis</i> 15, <i>C. africana</i> . 2	193 M 127 F	50.2	

Para el caso de Irán se analizaron un total de 130 casos reportados en la literatura, de estos 71 (54.6 %) corresponden a mujeres y 59 (45.4 %) a hombres. Dentro de las especies de *Candida* aisladas en dichos pacientes se tiene a *C. albicans* como la especie más frecuentemente hallada. Lo anterior, es concordante con lo reportado, en otro estudio, por Erami et al. (2022) que mencionan que en un 79.7 % de los pacientes afectados el agente responsable fue *C. albicans*, muy por encima de otras especies de *Candida*. Por otro lado,



Salehi *et al.* (2020) comentan que de un total de 59 pacientes hospitalizados que poseían un cuadro de candidiasis orofaríngea, *C. albicans* fue el que se encontró en mayor medida en más de un 80 % de los casos muy por encima de otras especies de *Candida* como lo son *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. dubliniensis*.

Dentro de los cuadros clínicos que se presentaron resaltan las candidemias como lo resaltan Arastehfar *et al.* (2021), pues en su estudio de 1988 pacientes gravemente enfermos con COVID-19 en un período de tres meses, siete cursaron con una candidemia a causa de *C. albicans* o *C. glabrata*. Dicho diagnóstico fue llevado a cabo mediante una PCR de los hemocultivos positivos para determinar la especie de *Candida* responsable del cuadro clínico. Por otro lado, Salehi *et al.* (2020) describen otra manifestación causada por este hongo como lo es una candidiasis orofaríngea que consiste en una infección de la mucosa orofaríngea por alguna *Candida* spp. la cual se manifiesta en los pacientes como un malestar local, alteración del sentido del gusto, ardor oral, glosodinia, disfagia y dificultad para respirar; no obstante, el mayor riesgo en estos pacientes es que evolucionen a una candidemia que presenta mayores tasas de mortalidad.

El otro cuadro clínico importante de mencionar es la neumonía causada por este hongo como lo remarcan Erami *et al.* (2022) en su estudio realizado con 69 pacientes que se encontraban con un estado inmune comprometido y los largos tratamientos farmacológicos como responsables de la colonización bronquial de estos pacientes. Finalmente, otro cuadro clínico encontrado en un paciente de Irán fue el reportado por Davoodi *et al.* (2021) de una endocarditis generada por *C. tropicalis* asociada a una válvula protésica. Para este país, todos estos casos y por ende la especie de *Candida* aislada fue identificada mediante el ensayo de la PCR identificados con el uso de los *primers* universales ITS1 e ITS4.

Se determinó una mortalidad con los casos reportados en este país (Irán) del 40.0 %; no obstante, es imprescindible comprender que los casos reportados por Salehi *et al.* (2020) corresponden a candidiasis orofaríngeas y no necesariamente a candidemias, que se asocian con mayor mortalidad. Sin embargo, si se analizan las candidemias analizadas por Arastehfar *et al.* (2021) se tiene una mortalidad del 85.7 %, un valor mucho más cercano al reportado por la literatura. Además, es importante agregar que en este mismo estudio la mortalidad de los pacientes gravemente enfermos con COVID-19, pero sin una candidemia fue del 22.8 %.

Por otro lado en Turquía, según la investigación realizada, corresponde al segundo país con más casos publicados con un total de 79 con una distribución de 55 hombres y 24 mujeres. Lo anterior es concordante con una mayor afectación en hombres que en mujeres lo cual es una tendencia en la mayoría de países del cuadro I, de igual manera la literatura es concordante en

este tema al mencionar que los hombres presentan un mayor riesgo de enfermedad grave a causa de la COVID-19 (Mukherjee & Pahan, 2021) y debido a que los pacientes que sufren afecciones por *Candida* spp., en general poseen un estado de gravedad considerable por la COVID-19 es natural encontrar esta relación de mayor número de pacientes masculinos en los casos analizados de igual manera.

Dentro de las posibles explicaciones de esta disparidad de género en los casos graves y en la mortalidad por COVID-19 se encuentra que el receptor ACE2 del SARS-CoV-2, en el cuerpo humano, presenta una mayor actividad y expresión en hombres lo cual podría contribuir a una mayor facilidad del virus para generar daño. Lo mismo sucede con el receptor TMPRSS2 que presenta una mayor expresión, en hombres, lo cual es esencial para esparcir el virus por el cuerpo. Finalmente, otra posible explicación de esta diferencia es que las mujeres presentan una mayor respuesta inmune ante el virus. Debido a que se postula que la mayor concentración de estrógenos promueven la respuesta de anticuerpos, especialmente IgG e IgM, que podrían influir en la resolución del cuadro clínico (Mukherjee & Pahan, 2021).

Volviendo al análisis de los casos publicados en Turquía, Altinkaya & Sav (2022) indican que un 55.1 % de los aislamientos fueron por *C. albicans*, es decir 43 casos observándose, al igual que Irán, una mayor proporción de esta especie en los pacientes. Lo anterior, diagnosticado por una reacción positiva de una PCR en tiempo real (Bioeksen, Turquía). Luego se aislaron otras especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, entre otras. Además, es importante recalcar que Bölükbaşı, *et al.* (2021) mediante la metodología VITEK MALDI TOF MS (bioMérieux, Francia) reportaron el primer caso de *C. auris* en este tipo de pacientes en Turquía, haciendo mención especial a esta especie, pues debido a su facilidad para hacer epidemias, alta resistencia a los antifúngicos y procesos de desinfección, la dificultad para ser identificado por los sistemas comerciales y la posibilidad de causar infecciones hospitalarias es una especie que es importante reportar y tener una adecuada vigilancia epidemiológica.

En este caso, los 78 casos publicados por Altinkaya & Sav (2022) corresponden a candidemias el cual es un cuadro clínico sistémico al igual que el caso reportado por Bölükbaşı, *et al.* (2021). En lo que se refiere a la mortalidad se determinó que fue de un 69,6% para este país según los casos publicados, ya que al ser infecciones sistémicas es frecuente que la gravedad haya sido elevada en este tipo de pacientes y por ende una alta mortalidad.

En lo que se refiere a Estados Unidos es el tercer país con más casos publicados; sin embargo, se observa un cambio en la proporción de las especies de *Candida* reportadas. En este país se hallaron 45 casos de *C. auris*, uno de *C. pelliculosa*, uno de *C. dubliniensis* y uno

de *C. glabrata*. En esta misma línea, Prestel *et al.* (2021) en su estudio solo analizan aquellos casos que presentaban aislamientos de *C. auris*; por lo tanto, una posible explicación del cambio en la distribución de las *Candida* spp. reportadas se puede deber a que como se mencionó anteriormente, las características intrínsecas de esta especie llevan a que se le dé un interés especial al reporte de estos casos.

Volviendo a los cuadros clínicos de estas publicaciones, Hanson *et al.* (2021) mencionan el aislamiento de *C. auris* en hemocultivos, muestras respiratorias y hasta en desbridamientos de heridas, todos identificados por la metodología de espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF). Por otro lado, Alataby *et al.* (2020) describen el caso de un paciente que luego de haber sufrido una bacteremia por una *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes desarrolla una fungemia por *C. dubliniensis* con una resolución del cuadro.

Finalmente, otro caso que vale la pena comentar, por el cuadro clínico diferente al resto, fue el reportado por Swaminathan *et al.* (2022) que corresponde a una paciente con un empiema torácico del cual se aisló e identificó *C. glabrata*, con la ayuda de MALDI-TOF MS. De igual manera, se conserva esa tendencia de más casos en pacientes masculinos que femeninos. Lo anterior, es un aspecto que, con la excepción de Irán, es una tendencia en los países del cuadro I y de lo que ya se abordó anteriormente su posible explicación.

La mortalidad se determinó en un 29.8 % con respecto al total de casos de ese país; no obstante, Prestel *et al.* (2021) en su publicación mencionan una mortalidad en los 30 días del estudio clínico del 40 %, por lo que es necesario tomar este microorganismo con la seriedad que merece y la mortalidad que es capaz de generar en este tipo de pacientes.

La India resalta con 16 casos publicados, donde se sigue esa tendencia por reportar *C. auris*. En esta ocasión, con el uso del MALDI-TOF (Bruker Daltonics), se tuvieron diez casos por *C. auris*, tres por *C. albicans*, uno por *C. tropicalis* y uno por *C. krusei*. Además, se recalca la capacidad de *C. auris* de causar brotes, pues de los 15 pacientes en la UCI con candidemia, diez eran a causa de *C. auris* (Chowdhary *et al.*, 2020). El otro caso descrito por Gautam *et al.* (2022) corresponde a un paciente masculino que desarrolló una linfocitosis hemofagocítica secundaria debido a una etiología infecciosa, en este caso el SARS-CoV-2. Posteriormente, este mismo paciente desarrolló una candidemia por *C. auris* y lamentablemente falleció.

Para este país el porcentaje de mortalidad fue muy elevado con un valor del 56.2 %. No es de extrañar una mortalidad tan alta debido a los cuadros tan invasivos que se presentaron y

además el hecho de que en la mayoría de los casos el agente etiológico de la fungemia fue *C. auris* (Chowdhary *et al.*, 2020; Gautam *et al.*, 2022).

El siguiente país con más casos reportados fue México, el primero de Latinoamérica, con 12 casos. Villanueva-Lozano *et al.* (2021) analizaron un brote sucedido en un hospital de Nuevo León (México) causado por *C. auris* donde todos los pacientes poseían un cuadro de neumonía. Adicionalmente, de estos mismos pacientes seis tenían una candidemia y ocho se les aisló el hongo en orina. Un aspecto relevante en esta ocasión es el hecho de demostrar la capacidad de *C. auris* de generar brotes y cómo en este caso varios pacientes sufrieron de una infección nosocomial por dicho microorganismo. La metodología utilizada para la identificación de este microorganismo fue el uso de MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Estados Unidos) y su confirmación mediante la tipificación de secuencias multilocus de las regiones ITS1-5.8S-ITS2, D1/D2, RPB1 y RPB2. Un total de ocho fallecidos para un porcentaje de mortalidad del 66.7 % fue el resultado de este brote generado en la UCI de este centro médico, además en tres de dichos pacientes también estaban cursando con una coinfección con *C. glabrata*; por lo tanto, se trataban de casos muy comprometidos de ahí la alta mortalidad entre ellos (Villanueva-Lozano *et al.*, 2021).

Para el caso de Hungría se reportaron un total de siete casos según Szabo *et al.* (2021) donde resaltan tres de *C. albicans*, tres de *C. glabrata*, uno de *C. parapsilosis* y uno de *C. metapsilosis*; esta última resalta, pues no se había aislado en ninguna de las otras publicaciones analizadas. Todos los casos anteriores corresponden a candidemias diagnosticadas por uno o más hemocultivos positivos por este hongo identificadas por la metodología VITEK-MS V3 (bioMérieux, España). También es importante agregar que a tres pacientes se les aisló dos especies de *Candida* diferentes mientras que al resto solo una, lo cual resalta el delicado estado de salud que cursaron los mismos. Aunado a lo anterior, el porcentaje de mortalidad calculado fue de 71.4 %, lo cual es de suma preocupación debido a que de los siete pacientes afectados cinco fallecieron; por lo tanto, se debe tener la mayor diligencia al tratar dichos casos.

Magnasco *et al.* (2021) y Posterano *et al.* (2020) describen casos ocurridos en Italia, debidamente identificados por MALDI-TOF (bioMérieux, Francia), donde el primero reporta seis casos de *C. auris* y cuatro candidemias asociadas a esta. Además, indican que algunos de los pacientes también presentaban neumonías por *K. pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Otro dato importante de mencionar es que a dos de los pacientes se les aisló la *C. auris* en lavados broncoalveolares. El otro caso es el reportado por Posterano *et al.* (2020) donde describen el cuadro clínico de un paciente que luego de dos bacteremias por diferentes bacterias sufrió una candidemia por *C. glabrata* y lamentablemente esta última fue fatal.

Además, es necesario agregar que este hongo era panresistente a las equinocandinas; sin embargo, este tema de los antifúngicos se abordará más adelante. El porcentaje de mortalidad, igualmente, fue bastante elevado con una cifra de 57.1 %.

Otro país en el cual se reportaron siete casos fue Líbano. En esta ocasión se analizó un brote en un hospital universitario de la región de Beirut a causa de *C. auris*, propiamente identificados por MALDI-TOF y luego validado por el sistema VITEK 2-Compact. En esta misma línea, seis de los pacientes sufrían del ARDS y se les aisló el hongo de un aspirado traqueal profundo. El otro paciente cursó con una candidemia por este mismo agente, además del mismo síndrome mencionado anteriormente. En lo que se refiere a la mortalidad se registró un porcentaje del 0 %; sin embargo, es un dato que hay que analizarlo con precaución, pues los siete pacientes aún se encontraban en la UCI, entonces es muy probable que este variara conforme avanzara el desarrollo del cuadro clínico. Además, es importante aclarar que la publicación no indicaba el tiempo de hospitalización de estos pacientes (Allaw *et al.*, 2021).

Al-Hatmi *et al.* (2021) describen una serie de cinco pacientes de Omán con COVID-19 y neumonía, los cuales desarrollaron una candidemia ya sea por *C. albicans*, *C. glabrata* o *C. albicans* y *C. glabrata* concomitantemente, lo cual ocurrió solo en un paciente. Todos fueron debidamente identificados con el uso de MALDI-TOF. Además, resalta el hecho de que los 5 pacientes fueron masculinos. En esta misma línea, la mortalidad se determinó en un 60 %.

Se analizaron tres casos de Israel por Brikman *et al.* (2021) de pacientes que cursaron igualmente con una candidemia por *C. parapsilosis*, *C. albicans* y *C. glabrata*, identificadas con el uso del espectrómetro de masas *Microflex* y el software BioTyper (Bruker Daltonik, Alemania). Lamentablemente, en este país todos los pacientes analizados fallecieron, de ahí que la mortalidad se haya registrado en un 100 %.

Tanto Alemania como Brasil reportan dos casos cada uno a causa de *C. auris*. En lo que se refiere a lo reportado por Hinrichs *et al.* (2022) para Alemania, se realizó un estudio con el objetivo de determinar el modo de transmisión de *C. auris* entre dos pacientes internados en la misma UCI. En ambos casos se identificó el hongo, mediante MALDI-TOF (bioMérieux) y confirmado con una secuenciación del ITS ARNr, en muestras del tracto respiratorio inferior. Estos dos pacientes no fallecieron por lo que la mortalidad fue de un 0 %; no obstante, para este país y el resto que se van a analizar más adelante es importante tomar los datos del porcentaje de mortalidad con ciertas precauciones, pues se tratan de muy pocos casos por país lo cual puede generar falsas extrapolaciones de lo que en realidad sucede.

En Brasil, de Almeida *et al.* (2021) documentan igualmente dos casos de *C. auris* aislados de un hemocultivo y el otro de un aspirado traqueal por medio del sistema VITEK-

MS (bioMérieux, Francia). El paciente con la candidemia sucumbió, pues como se ha demostrado anteriormente esta tiene altos porcentajes de mortalidad en estos pacientes. El otro caso fue dado de alta el día 29 de hospitalización.

Para el caso de Argentina, Portugal y Serbia reportaron solo un caso por *C. albicans*. Para Argentina, Benedetti *et al.* (2022) describieron un caso que tenía la particularidad de tener una coinfección con *Aspergillus fumigatus*, además de *C. albicans*. Identificada por MALDI-TOF hasta el nivel de especie. Por otro lado, el paciente de Serbia presentaba una candidemia que también se había aislado primeramente el hongo por una muestra obtenida por broncoaspiración (Adzic-Vukicevic *et al.*, 2022). En Portugal, se describió por Miranda *et al.* (2021) un reporte de una neurocandidiasis en un paciente que inicialmente ingresó al hospital por una neumonía ocasionada por el SARS-Cov-2. Más adelante, dicho paciente dió con un hemocultivo positivo por *C. albicans* y finalmente se llegó al diagnóstico de una neurocandidiasis debido a la presencia de microabscesos cerebrales realizados con gadolinio que son los hallazgos patológicos más frecuentemente encontrados en estos pacientes. Desafortunadamente, los pacientes de estos tres países fallecieron.

Una particularidad que vale la pena mencionar es lo sucedido en los casos individuales de Gabón y Qatar, en los cuales dichos pacientes sufrieron coinfecciones por varias especies de *Candida*. Por ejemplo, para el caso de Gabón a dicho paciente se le aisló concomitantemente *C. parapsilosis* en orina, *C. lusitaniae* de un aspirado traqueal profundo y *C. duobushaemulonii* de un hemocultivo. Por otro lado, el caso de Qatar, el cual era un paciente con el ARDS, se le aisló *C. tropicalis* y *C. glabrata* de lavados broncoalveolares en momentos diferentes y posteriormente *C. auris* de un hemocultivo. Lamentablemente, ambos pacientes fallecieron (Awada *et al.*, 2021; Goravey *et al.*, 2021).

Finalmente, el último caso por analizar es el de Japón el cual correspondió a una candidemia causada por *C. dubliniensis* en la cual consecutivamente se le aisló el mismo microorganismo en una muestra del tracto respiratorio inferior, identificada por medio de MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Estados Unidos). Lo anterior, clarifica el hecho de que muchas candidemias tienen como vía de entrada principal el tracto respiratorio. De igual manera, este paciente falleció (Kakehi *et al.*, 2022).

En términos generales se debe resaltar que la especie de *Candida* más frecuentemente aislada fue *C. albicans*, pues de 323 pacientes se obtuvieron 162 aislamientos de esta especie, muy por encima de las otras especies. Sin embargo, otras especies tuvieron un número de casos significativo como *C. auris* ( $n = 87$ ), *C. glabrata* ( $n = 41$ ), *C. parapsilosis* ( $n = 20$ ), entre otras. Es por ello que se debe tener una visión integral para el caso de *Candida* spp. y tener siempre

en cuenta todas las posibles especies que podrían estar involucradas y de esa manera llegar a una correcta identificación del aislamiento, que es un aspecto fundamental del abordaje clínico de los casos.

De igual manera, el porcentaje de mortalidad total fue de un 50.2 %, lo cual es concordante con lo reportado por los casos clínicos de muchos de los países y denota la severidad de este tipo de cuadros clínicos. En esta misma línea, 193 pacientes eran masculinos y 127 femeninos, lo cual resalta la tendencia de este tipo de cuadros clínicos por afectar al género masculino.

Vale la pena mencionar que en la gran mayoría de las publicaciones se indicaba la metodología específica con la cual se realizó la identificación del aislamiento de la especie de *Candida* de los respectivos pacientes en estudio; no obstante, en algunos de los casos clínicos reportados no se indica cómo se realizó dicha identificación y por ende no fue posible describir la metodología utilizada.

Otro aspecto necesario de resaltar es que los pacientes con COVID-19 que padecieron de una infección nosocomial por *Candida* spp. eran pacientes de una edad avanzada, tal como lo mencionan Altinkaya & Sav (2022) que de un total de 78 pacientes con candidemia se estableció como edad promedio los  $71.33 \pm 13.67$  años. Por lo cual se debe analizar dicho padecimiento en el contexto de pacientes de un extremo etario de la población, con las particularidades intrínsecas de dicho grupo poblacional.

Es importante recordar que muy probablemente exista una cantidad mucho mayor de casos de *Candida* spp. que se hayan dado en estos y otros países que no están en el cuadro I, como lo reportan muchos autores (Nucci *et al.*, 2020). Por lo tanto, es importante comprender que aunque solo estos casos se hayan analizado, existen una gran cantidad de casos que no se publicaron y por ende es fundamental dimensionar el gran alcance que tiene este hongo en este tipo de pacientes.

### 3.3 Patogénesis e inmunología de *Candida* spp. en pacientes con COVID-19

El mecanismo exacto de la candidiasis asociada a COVID-19 (CAC) aún no está completamente elucidado; sin embargo, en este apartado se tratará de reunir el conocimiento que se tiene en este tema con el fin de mejorar la comprensión de la patogénesis de la CAC y mejorar el abordaje de dichos pacientes (Ahmed *et al.*, 2022). Dicho mecanismo se muestra en la figura 3:

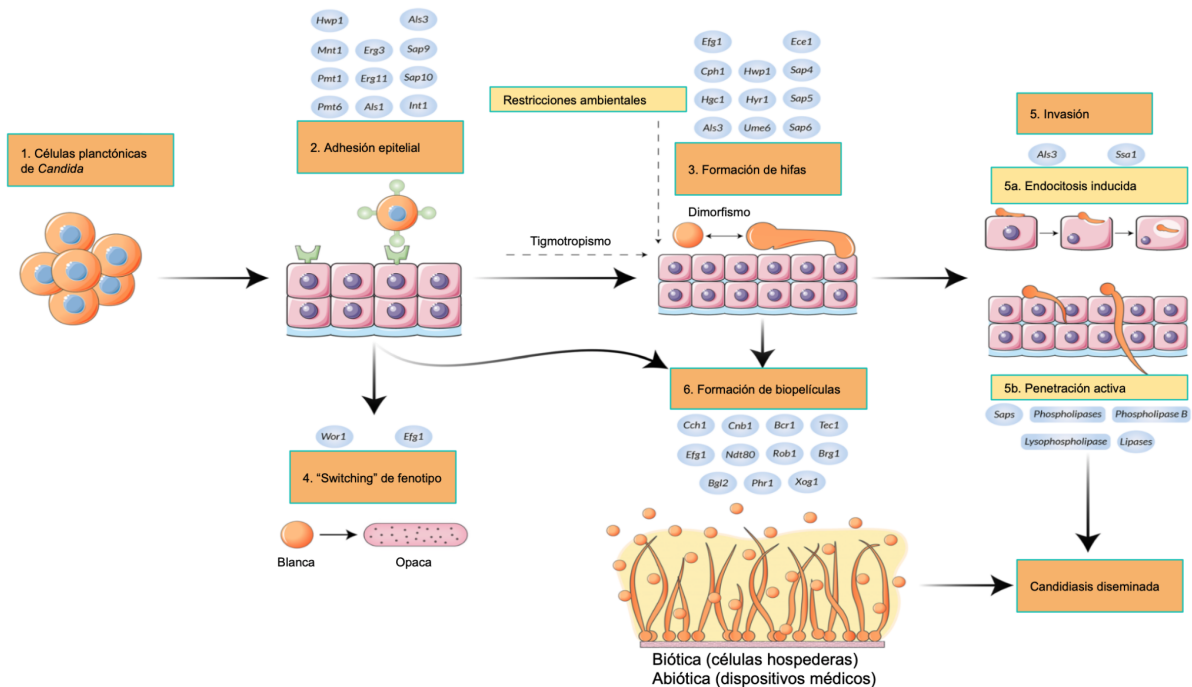


Figura 3. Patogénesis molecular de *Candida* spp. 1 y 2) Células planctónicas de *Candida* spp. expresan adhesinas que facilitan la unión a las superficies de las células hospedadoras. 3) Los estímulos ambientales y los genes asociados a la morfología y el tigmotropismo estimulan la transición de blastospora a hifa y el crecimiento dirigido por hifa. 4) Algunas especies de *Candida* muestran un cambio de fenotipo, es decir, el cambio epigenético de células blancas a opacas. 5) Las dos vías de invasión de *Candida* spp. son las siguientes: 5a) Endocitosis inducida, donde las células fúngicas son engolfadas por la célula hospedera y 5b) penetración activa donde las hidrolasas fúngicas median la penetración en el tejido del hospedero. 6) Algunas *Candida* spp. forman biopelículas al adherirse a superficies bióticas y abióticas. Cuando *Candida* spp. entra en el torrente sanguíneo, se diseminan a los órganos vitales, causando candidiasis diseminada. Los genes involucrados en la virulencia se enumeran junto con los pasos correspondientes de la patogénesis (Tomado de Ahmed *et al.*, 2022).

El SARS-Cov-2 en casos severos de COVID-19 conduce a una desregulación general de la respuesta inmune del hospedero que desencadena un estado hiperinflamatorio y por ende podría llegar a consecuencias tan graves de la enfermedad como lo son la tormenta de citocinas y el ARDS. Todo lo anterior, crea una predisposición aumentada que favorece el desarrollo de coinfecciones fúngicas (Hoenigl *et al.*, 2022).

En línea con lo anterior, para que *Candida* spp. logre inducir enfermedad y permanecer en el hospedero tiene que ser capaz de adherirse a superficies bióticas y abióticas, invadir las células del hospedero y obtener hierro. Lo anterior, es logrado, en gran parte pero no solo, por



una proteína similar a una adhesina llamada Als3 que media la unión a las células epiteliales, las células endoteliales y las proteínas de la matriz extracelular. De igual manera, contribuye a la formación de biopelículas en las superficies protésicas. En esta misma línea, esta proteína se une a los receptores de la célula hospedera como la E-cadherina y la N-cadherina e induce la endocitosis del hongo. Además, Als3 se une a la ferritina de la célula hospedera y permite que *Candida* spp. utilice esta proteína para obtener hierro (Liu & Filler, 2011; Ahmed *et al.*, 2022).

Luego, este contacto con la célula hospedera genera una diferenciación de levadura a hifa que permite la invasión más profunda en los tejidos, dicho proceso recibe el nombre de tigmotropismo. Sin embargo, hay que considerar otros factores que contribuyen a esta diferenciación como son los sensores ambientales para temperatura, glucosa, pH, aminoácidos, amonio, N-acetilglucosamina (GlcNAc), farnesol, gases, campos eléctricos y estrés osmótico (Cottier & Mühlischlegel, 2009).

Durante este proceso *Candida* spp. puede transicionar entre blastospora, pseudohifa o hifa verdadera, lo cual se ha demostrado por estudios *in vitro* e *in vivo*, dependiendo de las condiciones ambientales en que se encuentra. Dicha morfogénesis celular reversible se ha catalogado como un factor de virulencia importante que facilita la invasión de los tejidos del hospedero, el escape de los fagocitos y la diseminación por vía hematogena. Por ejemplo, se ha estudiado que las hifas estimulan niveles proporcionalmente más bajos de ciertas citocinas por parte de los monocitos por unidad de superficie celular que en su forma de levadura, lo cual ayuda en su lucha contra el sistema inmune (Mukaremera *et al.*, 2017).

En esta misma línea, el *switching white-opaque* ayuda al escape del sistema inmune, pues este cambio en el fenotipo brinda características particulares al hongo. Por ejemplo, las células blancas secretan un quimioatrayente para los leucocitos, mientras que las células opacas no lo hacen. Además, las células opacas difieren de las células blancas en aspectos como su sensibilidad a los neutrófilos y especies reactivas de oxígeno, adhesión a células, secreción de proteinasas y resistencia a los antifúngicos (Bommanavar *et al.*, 2017).

En lo que se refiere al proceso de invasión de *Candida* spp. existen dos vías: endocitosis inducida y penetración activa. La endocitosis se refiere al proceso en el cual proteínas en la superficie de las células fúngicas interaccionan con receptores de las células epiteliales del hospedero (cadherina E en las células epiteliales y cadherina N en las células endoteliales) lo cual desencadena el engolfamiento de las células fúngicas. Por otro lado, la penetración activa está mediada por la extensión de las hifas y la secreción de hidrolasas fúngicas (proteasas, fosfolipasas y lipasas) para romper los tejidos del huésped y causar una infección profunda (Wächtler *et al.* 2012; Ahmed *et al.*, 2022).

Finalmente, la producción de hifas es característico del inicio de la formación de biopelículas seguida de la acumulación de una matriz de polisacáridos extracelulares a medida que madura la biopelícula. Después, las células de levadura no adherentes se liberan del biofilm al entorno, donde pueden colonizar otras superficies. Dicha dispersión de células asociadas a biopelículas tiene una gran importancia clínica, ya que las células liberadas pueden iniciar la formación de nuevas biopelículas o diseminarse a los tejidos del huésped y por ende están asociadas con candidemia y enfermedad invasiva diseminada (Tsui *et al.*, 2016).

### 3.4 Factores de riesgo para el desarrollo de una candidiasis sistémica

En el cuadro II se muestran las principales comorbilidades que poseían los pacientes con COVID-19 que tenían una coinfección con *Candida* spp. Además, se ordenan por país de origen.

**Cuadro II.** Comparación de casos clínicos de países con reportes completos de *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 en términos de comorbilidades (n=323).

País	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	Enfermedad renal	Enfermedad pulmonar	Enfermedad cardíaca	Cáncer	Coinfección bacteriana	Sin factores de riesgo	Referencias
Irán* <sup>^</sup>	49	28 <sup>^</sup>	22	0	8	16	0	4	Arastehfar et al., 2021; Davoodi et al. 2021; Erami et al., 2022; Salehi et al. 2020.
Turquía <sup>a</sup>	23	30	6	14	23	10	0	12	Altinkaya & Sav, 2022; Bölükbaşı, et al., 2021.
Estados Unidos†	18	7	4	3	1	5	18	5	Alataby et al. 2020; Hanson et al., 2021; Prestel et al., 2021; Swaminathan et al., 2022.
India≡	8	11	3	5	3	1	1	0	Chowdhary et al. 2020; Gautam et al. 2022.
México	5	7	1	1	2	0	8	0	Villanueva- Lozano et al., 2021.
Hungría	2	7	1	2	5	2	5	0	Szabo et al., 2021.
Italia	1	2	0	1	1	0	5	0	Magnasco et al., 2021; Posterano et al. 2020.
Líbano	0	0	0	7	0	3	N/I	0	Allaw et al., 2021.
Omán	0	3	0	0	0	0	0	0	Al-Hatmi et al., 2021.
Israel	2	3	0	0	2	0	N/I	0	Brikman et al., 2021.
Alemania	0	0	1	1	0	0	1	0	Hinrichs et al., 2022.

N/I: no indica.\*Salehi et al. 2020 N/I comorbilidades de enfermedad pulmonar ni cardíaca y solo Davoodi *et al.* 2021 N/I datos de coinfección bacteriana. <sup>^</sup> Erami *et al.*, 2022 no indica comorbilidad de hipertensión arterial.<sup>a</sup>Altinkaya & Sav, 2022 N/I datos de coinfección bacteriana. †Prestel *et al.*, 2021 N/I datos de hipertensión arterial. ≡Chowdhary *et al.* 2020 N/I datos de coinfección bacteriana.

**Continuación cuadro II.** Comparación de casos clínicos de países con reportes completos de *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 en términos de comorbilidades (n=323).

País	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	Enfermedad renal	Enfermedad pulmonar	Enfermedad cardíaca	Cáncer	Coinfección bacteriana	Sin factores de riesgo	Referencias
Brazil	1	1	1	0	0	0	2	0	de Almeida et al., 2021.
Argentina	1	0	0	0	0	0	0	0	Benedetti et al., 2022.
Gabón	0	0	0	0	0	0	1	1	Awada et al., 2021.
Japón	0	0	0	1	1	1	0	0	Kakehi et al., 2022.
Portugal	1	0	0	0	0	0	1	0	Miranda, Sousa & Montes, 2021.
Qatar	0	0	0	0	0	0	1	1	Goravey et al., 2021.
Serbia	0	1	0	0	0	0	1	0	Adzic-Vukicevic et al., 2022.
<b>Total</b>	<b>111</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>35</b>	<b>46</b>	<b>38</b>	<b>44</b>	<b>23</b>	

En el cuadro II se muestra una tendencia como mayores comorbilidades la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) con 111 y 100 pacientes que la presentaban, respectivamente. Para el caso de la DM se han realizado estudios que comparan el porcentaje de mortalidad en pacientes con COVID-19 que tenían DM 28.8% contra un grupo que no tenía DM ni hiperglicemia 6.2% ( $n = 386$ ,  $p < 0.001$ ). Por lo tanto, se demuestra el aumento de la mortalidad que genera esta enfermedad y que por ende puede aumentar la probabilidad de una infección con *Candida* spp. Dentro del posible mecanismo de la DM resalta que estados avanzados de hiperglicemia inducen inflamación, disfunción endotelial y trombosis a través de la generación de estrés oxidativo que impulsa aún más la desregulación del metabolismo de la glucosa y la hipercoagulabilidad. En esta misma línea, en estados de hiperglicemia crónica se han observado alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa, como respuestas anormales de citoquinas, inhibición del reclutamiento de leucocitos y disfunción de los neutrófilos, todo lo anterior ayuda a que el SARS-CoV-2 aumente el daño en el hospedero (Nassar *et al.*, 2021).

La hipertensión arterial es otra comorbilidad a tener en cuenta en estos pacientes, pues como lo describen varios autores para el caso de Irán, de 130 pacientes 49 poseían un diagnóstico anterior de HTA (Salehi et al. 2020; Arastehfar et al., 2021; Davoodi et al. 2021). Además, es importante considerar que Erami *et al.* (2022) no indicaban esta comorbilidad a pesar de que sí aportaron casos al total de pacientes afectados; por lo tanto, es muy probable que esta cifra de pacientes con HTA sea aún mayor.

Dentro de la posible explicación de cómo la HTA aumenta la probabilidad de COVID-19 está justamente en su tratamiento. Se ha postulado la influencia del uso de fármacos antihipertensivos, principalmente los inhibidores de los convertidores de angiotensina (ACEIs) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs), pues estudios preclínicos que utilizan estas clases de medicamentos han sugerido una posible regulación positiva de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es el receptor de unión clave que promueve la entrada celular del SARS-CoV-2 en el organismo. Por lo tanto, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RAS) pueden potencialmente regular al alza la ACE2, por lo que se hipotetiza que estos agentes podrían contribuir a un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y un curso progresivo de COVID-19 (Gallo *et al.*, 2022).

En esta misma línea, Erami *et al.* (2022) en su estudio clínico con 69 pacientes analizados se determinó que un 40.6 % tenía DM, 16 % enfermedades renales, 11.6 % malignidades y un 10.1% enfermedades cardiovasculares. Por lo que es importante considerar estas comorbilidades como factores significativos en aumentar el riesgo de desarrollar estas infecciones nosocomiales, ya que como se comentó anteriormente son frecuentes en una gran cantidad de estos pacientes. En lo que se refiere al cuadro II, se analizan con más detenimiento estudios de los primeros países, pues poseían una mayor cantidad de pacientes y de esa manera refleja de manera más significativa estos aspectos.

Para el caso de Turquía en el trabajo de Altinkaya & Sav (2022) se repite esta tendencia donde de 78 pacientes 38 tenían HTA, 23 DM, 23 enfermedad arterial coronaria, 14 enfermedad renal, 14 enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 10 malignidades. Por lo tanto, se repiten muchas de estas comorbilidades al igual que otros países del cuadro II.

Un aspecto que vale la pena analizar y que se demuestra en los casos de Estados Unidos son las coinfecciones bacterianas. Pues para este país de los 47 pacientes analizados 18 tenían dicha coinfección, por lo que es un dato bastante significativo y de precaución. Además, dentro de esas coinfecciones resaltan bacterias con altas resistencias a los antibióticos como *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina y *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (Alataby *et al.* 2020; Hanson *et al.*, 2021); por

lo tanto, es imprescindible entender estos cuadros clínicos en su totalidad y la trascendencia de un abordaje integral.

En lo que respecta a la India y México según los casos publicados siguen teniendo estas mismas comorbilidades de DM, HTA y enfermedad pulmonar, renal y/o cardíaca como las comorbilidades más frecuentemente diagnosticadas en estos pacientes (Chowdhary *et al.* 2020; Villanueva-Lozano *et al.*, 2021; Gautam *et al.* 2022).

Un aspecto que contrasta lo expuesto anteriormente, es el hecho de aquellos pacientes que no presentaban comorbilidades. Dichos pacientes eran la minoría, pues tal como se muestra en el cuadro II para el caso de Irán de 130 pacientes solo cuatro no tenían comorbilidades de fondo diagnosticadas al momento del ingreso hospitalario. Un ejemplo, menos pronunciado, pero que igualmente sigue esta tendencia es el de Estados Unidos donde de 47 casos solo cinco no presentaban las comorbilidades que se analizaban. Por lo tanto, extrapolando los datos y tendencias del cuadro II, se puede inferir que la mayoría de pacientes con COVID-19 que presentaban una infección nosocomial con *Candida spp.* poseían enfermedades de fondo que pudieron hacerlos más propensos a sufrir de esta infección fúngica. No obstante, al calcular la mortalidad de la población sin comorbilidades esta tuvo un valor del 83.33%, descartando los datos Altinkaya & Sav (2022) y Prestel *et al.* (2021) que no mencionaban este valor en particular en estos pacientes, resaltando así la gravedad de este tipo de cuadros aún sin comorbilidades de fondo.

Para el resto de países del cuadro II al ser tan pocos los casos que se pudieron analizar, solo se clasifican las comorbilidades que estos pacientes presentaban, o no en caso de no poseer ninguna. Pero no se hace un análisis tan exhaustivo al no poseer tantos pacientes, lo que dificulta observar tendencias más allá de datos aislados.

Específicamente hay ciertos factores predisponentes que hacen a los pacientes más propensos a sufrir una candidiasis. Dentro de estos factores resaltan la estancia en UCI, el uso de antibióticos de amplio espectro y corticosteroides, sistema inmune debilitado, deficiencia de hierro y zinc (Ahmed *et al.*, 2022).

Para el caso del uso de antibióticos de amplio espectro estos generan una disbiosis de la microbiota del paciente que generan un *switch* de la forma comensal a la patogénica en *Candida spp.* En concordancia con lo anterior, la aplicación de corticosteroides como antiinflamatorios en estos pacientes provocan una inmunosupresión y una inducción hiperglicemiante que incrementa la proliferación de *Candida spp.* También otras causas derivadas del sistema inmune debilitado es que se produce una linfopenia e ineficiente

fagocitosis lo cual facilita a *Candida* spp. evadir el sistema inmune del hospedero (Ahmed *et al.*, 2022).

Otro factor predisponente muy importante es el relacionado con la formación de biopelículas en los catéteres intravasculares y la ventilación mecánica que estos pacientes muchas veces necesitan, pues estas biopelículas contribuyen al desarrollo de la candidiasis diseminada por vía hematológica. Tanto así que alrededor de un 80 % de los pacientes con candidemia poseen un CVC en el momento del diagnóstico (Hajjeh *et al.*, 2004).

Finalmente, la deficiencia de hierro y zinc generan predisposiciones significativas en estos pacientes. En el caso de la deficiencia de hierro esta es generada en pacientes con COVID-19 debido a la desregulación de este metabolismo por la inflamación. Lo anterior, causa una hiperferritinemia y un descenso en el pH sanguíneo que aumenta la disponibilidad de hierro para *Candida* spp. En lo referido a la deficiencia de zinc, se han encontrado niveles relativamente bajos en pacientes con COVID-19 por lo que los suplementos son administrados frecuentemente; por lo tanto, el aumento de este elemento contribuye al crecimiento fúngico debido a transportadores específicos que *Candida* spp. posee (Ahmed *et al.*, 2022).

### 3.5 Resistencia a los antifúngicos

En el cuadro III se muestran los rangos de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de los aislamientos analizados en los casos clínicos por país. Es importante aclarar que los puntos de corte *in vitro* de sensibilidad a estos antifúngicos que se utilizaron para realizar la interpretación de la susceptibilidad variaban de acuerdo a la técnica empleada en cada publicación. Dichos puntos de corte se tomaron de diversas fuentes como lo son los manuales M27/M44S y el M59 del *Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)* y de los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*.

**Cuadro III.** Comparación de casos clínicos de países con reportes completos de *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 en términos del rango de concentraciones mínimas inhibitorias de los aislamientos de *Candida* sp. analizados (n=205).

País	Especie	Anfotericina B	Caspofungina	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Referencias
		µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	
Irán	<i>C. albicans</i>	0.125-1	0.008-32	0.125-64	0.016-32	0.016-16	Arastehfar <i>et al.</i> , 2021; Davoodi <i>et al.</i> 2021; Erami <i>et al.</i> , 2022; Salehi <i>et al.</i> 2020 †.
	<i>C. dubliniensis</i>	0.016-1	0.016-1	0.125-2	0.016-0.125	0.016-0.062	
	<i>C. glabrata</i>	0.03-1	0.125-16	0.5-32	0.03-32	0.03-16	
	<i>C. krusei</i>	0.062	2	-	0.25	0.125	
	<i>C. parapsilosis</i>	0.031	0.25	0.5	0.031	0.031	
	<i>C. tropicalis</i>	0.016-0.25	0.125-4	0.5-1	0.125-0.5	0.031-0.125	
Turquía	<i>C. albicans</i>	0.25	0.75	2	NR	0.25	Altinkaya & Sav, 2022; Bölükbaşı, <i>et al.</i> , 2021.
	<i>C. auris</i>	3	1	>256	0.19	0.19	
	<i>C. glabrata</i>	0.5	1.5	16	NR	0.47	
	<i>C. krusei</i>	0.75	0.75	-	NR	0.25	
	<i>C. parapsilosis</i>	0.75	1	4	NR	0.25	
	<i>C. tropicalis</i>	0.38	0.5	2	NR	0.38	

†Corresponde a casos de candidiasis orofaríngea. NR: no reportado.



**Continuación cuadro III.** Comparación de casos clínicos de países con reportes completos de *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 en términos del rango de concentraciones mínimas inhibitorias de los aislamientos de *Candida* sp. analizados (n=205).

País	Especie	Anfotericina B	Caspofungina	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Referencias
		µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	
Estados Unidos	<i>C. auris</i>	0.5	NR	≥128	NR	NR	Hanson <i>et al.</i> , 2021; Swaminathan <i>et al.</i> , 2022.
	<i>C. glabrata</i>	0.19	0.06	4	0.5	0.12	
India	<i>C. albicans</i>	0.5	0.125	0.5	NR	0.125	Chowdhary <i>et al.</i> 2020.
	<i>C. auris</i>	0.125-4	0.25-4	256-512	NR	0.125-2	
	<i>C. krusei</i>	0.5	10.5	-	NR	0.125	
	<i>C. tropicalis</i>	0.5	1	0.25	NR	0.03	
México	<i>C. auris</i>	2-4	0.5-2	8-64	-	<0.03-1	Villanueva- Lozano <i>et al.</i> , 2021.
Italia	<i>C. glabrata</i>	0.5	0.06-8	8	0.5	0.25	Posterano <i>et al.</i> 2020.
Líbano	<i>C. auris</i>	2-8	0.25	32	NR	≤0.12-0.25	Allaw <i>et al.</i> , 2021.
Alemania	<i>C. auris</i>	1	8	≥128	-	1	Hinrichs <i>et al.</i> , 2022.
Brazil	<i>C. auris</i>	1	NR	2	NR	0.03	de Almeida <i>et al.</i> , 2021.

†Corresponde a casos de candidiasis orofaríngea. NR: no reportado.

En concordancia con el cuadro III se calcularon los porcentajes de resistencias totales para cada especie de *Candida* para los antifúngicos que se tomaron como comparables, pues algunos antifúngicos solo se probaron en muy pocas publicaciones.

Primeramente, para *C. albicans* con un  $n = 106$ , se tomaron como puntos de corte para la anfotericina B (Sensible (S):  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y Resistente (R):  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ), de estos aislamientos 96.2 % eran sensibles y 3.8 % resistentes. Para la caspofungina (S:  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 92.4 % eran sensibles y 7.5 % resistentes. Para el fluconazol (S:  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ) 81.1 % eran sensibles y 18.9 % resistentes. Para el voriconazol (S:  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 80.2 % eran sensibles y 19.8 % resistentes (CLSI, 2018; CLSI, 2022). Para esta especie se encontraron, en términos generales, aislamientos que no presentaron un gran perfil de resistencia al contrario de otras que se van a analizar más adelante. De igual manera, es importante resaltar el hecho que fue de *C. albicans* el mayor número de aislamientos encontrados en estos pacientes, de ahí su  $n=106$  que estuvo muy por encima de otras especies de *Candida*.

Otra especie que es necesario analizar con detenimiento debido a sus resistencias documentadas en casos de COVID-19 es *C. glabrata* ( $n = 25$ ) (Posteraro *et al.* 2020). Para la anfotericina B (S:  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2$ ) 92.0 % eran sensibles y 8.0 % resistentes. Para la caspofungina (S:  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ ) 88.0 % eran sensibles y 12 % resistentes. Para el fluconazol (Sensibilidad dosis dependiente (SDD):  $\leq 32 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ ) 44.0 % poseían SDD y 56.0% eran resistentes. Para el itraconazol (S:  $< 4 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ ) 50.0 % eran sensibles y por ende 50.0 % resistentes. Para el voriconazol (S  $< 0.25 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 0.25 \mu\text{g/mL}$ ) 68.0 % eran sensibles y 32.0 % resistentes (CLSI, 2018; CLSI, 2022). Para estos aislamientos de *C. glabrata* es importante apreciar que se encontraron más resistencias en diferentes países que con *C. albicans*.

Para el caso de *C. parapsilosis*, con un  $n=14$ , considerando los puntos de corte para la anfotericina B (S:  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para la caspofungina (S:  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para el fluconazol (S:  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para el voriconazol (S:  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) igualmente el 100 % eran sensibles (CLSI, 2018; CLSI, 2022). Por lo tanto, para esta especie de *Candida* todos los aislamientos eran sensibles con los antifúngicos probados, lo cual fue beneficioso para el tratamiento de dichos pacientes.

Otra especie reportada fue *C. tropicalis* con un  $n=11$ . Para la anfotericina B (S:  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para la caspofungina (S:  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 90.0 % eran sensibles y 10.0 % resistentes. Para el fluconazol (S:  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para el itraconazol (S:  $< 0.5 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ ) 100 eran sensibles. Para el voriconazol (S:  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles (CLSI, 2018; CLSI, 2022). Según la información anterior, para los aislamientos analizados, no se encontraron perfiles de resistencias significativos y la mayoría de antifúngicos eran sensibles para dicho hongo.

Por otro lado, para *C. krusei* se tenía un  $n= 4$ . Para la anfotericina B (S:  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para la caspofungina (S:  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 75 % eran sensibles y 25% resistentes. Para el itraconazol (S:  $< 1 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Para el voriconazol (S:  $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 100 % eran sensibles. Es importante agregar que esta especie es resistente intrínsecamente al fluconazol, por lo que ninguna interpretación de MIC se debería de realizar (CLSI, 2018; CLSI, 2022). Aunque fueron pocos los aislamientos que se estudiaron, se mostraron pocas resistencias a estos antifúngicos debido a los altos porcentajes de susceptibilidad.

Finalmente, la última especie por analizar es *C. auris*, con un  $n = 43$ . Para esta especie ni el CLSI ni el EUCAST poseen puntos corte para establecer susceptibilidades correlacionadas con el desarrollo de la enfermedad en el paciente; sin embargo, instituciones como el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) poseen puntos corte tentativos. Para la anfotericina B (S:  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 46.5 % eran sensibles y 53.5 % resistentes. Para la caspofungina (S:  $< 2 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 87.8 % eran sensibles y 12.2 % resistentes. Para el fluconazol (S:  $< 32 \mu\text{g/mL}$  y R:  $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ ) 4.6 % eran sensibles y 95.3 % resistentes (CDC, 2020). Lo anterior, refleja la alta resistencia de esta especie al fluconazol y las resistencias variables a la anfotericina B y la caspofungina. Los resultados de este análisis son congruentes con los estudios mencionados por Ahmad & Alfouzan (2021) que refieren resistencias aproximadas para el fluconazol (90 %), anfotericina B (30 %) y equinocandinas (5 %) para *C. auris* de aislamientos de los Estados Unidos. Por lo tanto, esta especie resalta por su alta resistencia a los antifúngicos, como se describió anteriormente, de ahí la tendencia a publicar estos casos y la preocupación que dicha especie genera al sistema de salud.

De todos los aislamientos de las especies de *Candida* que se analizaron, se puede apreciar la amplia variedad de susceptibilidades que presentaban así como algunas resistencias intrínsecas propias de cada especie. Es notable resaltar la importancia de este tipo de estudios epidemiológicos con el fin de tener un panorama más amplio de los perfiles de resistencia que están circulando y así tener las precauciones necesarias para tratar a futuros pacientes que sufran a causa de estas infecciones fúngicas.

### 3.6 Incidencia

Para dimensionar el impacto que las candidemias tienen en estos pacientes lo reportan muy claro autores como Nucci *et al.* (2020) en su estudio, pues de cada 1000 admisiones de pacientes con COVID-19, 14.80 desarrollaron una candidemia a causa de este hongo en un período comprendido entre marzo y septiembre del 2020.

En otro análisis realizado por Arastehfar *et al.* (2021), en el cual se describieron casos de pacientes iraníes que cursaron con una candidemia asociada a COVID-19 severo, se encontró que entre 1988 pacientes admitidos a la UCI, siete cursaron con una fungemia que equivalía a un 0.03% con respecto a ese total. Entre esos siete pacientes a seis se les determinó que el agente responsable del cuadro era *Candida spp.* Por lo tanto, es necesario mencionar que aunque la incidencia varía de un país a otro, es una enfermedad importante de considerar.

Un estudio realizado en Israel por Brikman *et al.* (2021) de pacientes que cursaron con candidemia, se estimó la incidencia de una candidemia entre los pacientes con COVID-19 como 0.679 episodios por cada 1000 días hospital, por lo que de igual manera es un riesgo latente en todos los países alrededor del mundo.

En esta misma línea, en otro estudio realizado en España por Machado *et al.* (2022) se determinó que la incidencia de una candidemia es mayor en pacientes con COVID-19 versus aquellos que no tienen dicha enfermedad la cual se registró en 4.73 vs 0.85 por cada 1000 admisiones hospitalarias, respectivamente. Lo anterior, recalca la importancia que tiene este hongo en este tipo de pacientes afectados por la COVID-19 y por ende la relevancia de su estudio en la literatura.

## Conclusiones

Los casos clínicos publicados en la literatura de infecciones nosocomiales por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19 variaron significativamente en cuanto al número de casos; sin embargo, se conservaron varios aspectos como lo fue la especie de *Candida* aislada, factores de riesgo y comorbilidades, resistencia a los antifúngicos, proporción por género y número de fallecidos.

De las especies de *Candida* aisladas *C. albicans* fue la más frecuentemente aislada lo cual es concordante con lo reportado en otros países; no obstante, la segunda especie más aislada fue *C. auris* lo cual es coherente con la tendencia de reportar este microorganismo debido a que es relativamente nuevo y las grandes resistencias a los antifúngicos que presenta, de ahí la cantidad considerable de casos clínicos publicados de este hongo. Otras especies con un número considerable de casos corresponden a *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.

En lo que se refiere a la mortalidad de este tipo de pacientes se observó un aumento de este valor hasta llegar a cifras aproximadas del 80 % en manifestaciones sistémicas como lo son las candidemias. Por lo cual, es necesario resaltar la relevancia de este microorganismo en este tipo de pacientes. Además, vale la pena mencionar que se observó una tendencia en cuanto a la proporción de más casos de pacientes masculinos que femeninos. De igual manera, resalta el hecho de que la población analizada en este trabajo, en su mayoría, eran personas de edad avanzada lo cual remarca la edad como un factor de riesgo importante en esta patología.

La gran mayoría de los cuadros clínicos corresponden a candidemias; por lo tanto, el hemocultivo fue la muestra de elección para detectar dichas infecciones. En esta misma línea, las metodologías más frecuentemente utilizadas para identificar la especie de *Candida* fue el uso de MALDI-TOF y equipos basados en pruebas bioquímicas como VITEK.

Se observó como mayores comorbilidades entre los casos clínicos analizados la diabetes mellitus y la hipertensión arterial; no obstante, otras como las malignidades, enfermedad pulmonar, renal y cardíaca de igual manera abarcaban proporciones importantes en los pacientes. Por el contrario, de esta población solo una pequeña cantidad no presentaba ninguna comorbilidad, lo cual resalta los factores predisponentes como elementos importantes en la susceptibilidad de estas personas para desarrollar la coinfección.

En esta revisión bibliográfica se analizaron las susceptibilidades de los aislamientos presentes en las publicaciones que eran comparables y el cual era posible hacer una interpretación de la MIC. Por lo tanto, para el caso de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*

y *C. krusei* aunque si bien es cierto no todos los aislamientos fueron sensibles a todos los antifúngicos no se mostraron en términos generales perfiles de resistencia significativos. Por otro lado, para el caso de *C. glabrata* se encontró una heterogeneidad entre los aislamientos, pues algunos de estos presentan una susceptibilidad completa con los antifúngicos analizados mientras que otras eran panresistentes, lo cual es importante a tener en cuenta ya que influye notoriamente en el pronóstico de estos pacientes. Para el caso de *C. auris* es una especie a la cual se le debe tener una especial consideración, porque presenta una gran resistencia a estos antifúngicos en comparación con las otras especies aisladas, de ahí el interés de publicar estos casos y las consecuencias en cuanto a la limitación de las opciones terapéuticas para estos pacientes.

En conclusión, las infecciones nosocomiales por *Candida* spp. son un factor de riesgo importante que eleva la mortalidad en pacientes con COVID-19. De igual manera, es importante contextualizar esta coinfección en términos del tipo de paciente y la especie de *Candida* aislada con el fin de dar un diagnóstico y tratamiento oportunos para brindar la mejor atención a estas personas. Además, de acuerdo a la información existente en la literatura, es muy probable que existan muchos más casos de estas coinfecciones; sin embargo, los artículos analizados en este trabajo pretenden brindar un panorama bastante amplio de todo este cuadro clínico, entendido como un proceso integral y complejo.

## Recomendaciones

Esta sección tiene el objetivo de brindar una serie de recomendaciones orientadas a mejorar el manejo de este tipo de pacientes y con ello tratar de comprender un poco más aquellos aspectos prácticos que podrían contribuir a mejorar la terapéutica de dichos pacientes. De igual manera, es importante considerar los factores alrededor de la enfermedad, su manejo y no solo los intrínsecos a la patología.

El primer punto a tener en cuenta por parte del personal hospitalario es el hecho de que tener COVID-19 aumenta el riesgo de manera importante a sufrir una candidemia con respecto a la población hospitalaria general, como lo indica en sus estudio Machado *et al.* (2022). Además, otras señales que los médicos y demás personal involucrado deben prestar especial atención es si los pacientes presentan factores de riesgo importantes como lo son el uso de catéter venoso central, estancia en UCI, administración de antibióticos de amplio espectro y comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial (Vinayagamoothy *et al.*, 2022). Lo anterior, pues si alguna de estas personas englobadas en varios de estos factores de riesgo empiezan a presentar signos y síntomas de una infección sistémica se debe tener en cuenta que las candidemias están presentes en el panorama clínico y no se deben de descuidar, principalmente por su alta mortalidad que puede llegar a cifras por encima del 83 % a pesar de la terapia con antifúngicos, como lo describen Villanueva-Lozano *et al.* (2021).

En lo que se refiere al diagnóstico, según la literatura estudiada es importante hacer un abordaje múltiple con el fin de mejorar los tiempos y certeza del diagnóstico de este hongo. En la mayoría de los casos analizados el diagnóstico empezó a partir de un hemocultivo positivo, por lo que el esquema de diagnóstico se va a centrar desde esta metodología. Primeramente, ante un hemocultivo positivo y la visualización de levaduras al GRAM se debería cultivar en medios que agilicen la identificación de la especie de *Candida* involucrada; como por ejemplo el CROMagar-Candida (Bonifaz, 2012). Además, es importante aislarlo en otros medios compatibles con la metodología MALDI-TOF como agar sangre para poder hacer una identificación más certera de la especie de *Candida*, principalmente por la rapidez de su análisis y su amplia base de datos con capacidad de detectar una amplia gama de especies de *Candida* (Pereira *et al.*, 2021). Además, se recomiendan otras pruebas complementarias mientras se llega al nivel de especie como la detección de los antígenos de la pared celular manano y  $\beta$ -D-glucano con el fin de orientar el diagnóstico hacia *Candida* spp. (Dupuis *et al.* 2021).

El tiempo desde que la persona sufre una candidemia hasta que se le da tratamiento es importante, pues entre más largo sea este más aumenta la probabilidad de que este microorganismo forme biopelículas en su diseminación por diferentes órganos. Lo anterior, limita la accesibilidad de los antifúngicos al hongo y por ende complica su tratamiento (Ahmed *et al.*, 2022). También, en caso de sospechar de un catéter intravascular como origen de la infección se debe retirar y cambiar lo más rápido posible, debido a este mismo proceso de formación de biopelículas. En esta misma línea, es importante desinfectar cualquier instrumento que pueda estar en contacto con zonas expuestas del paciente como membranas mucosas, pues como lo expone en un caso clínico Hinrichs *et al.* (2022) el videolaringoscopio reutilizable utilizado para la intubación guiada ha sido la fuente de contagio para infecciones por este hongo.

El tratamiento recomendado debería ser una equinocandida, como caspofungina, pues los datos del cuadro III muestran unos porcentajes de sensibilidad bastantes amplios para todas las especies de *Candida* analizadas; sin embargo, luego de realizar la identificación hasta el nivel de especie y su respectiva prueba de sensibilidad a los antifúngicos se podría ajustar dicho tratamiento con el fin de mejorar la resolución del cuadro clínico (Pappas *et al.*, 2015). Por lo tanto, es fundamental identificar la especie de *Candida* spp. involucrada principalmente por la presencia de especies de un cuidado diferenciado como lo es *C. auris* que presenta resistencias sumamente altas a muchos antifúngicos lo cual dificulta su tratamiento (Du *et al.*, 2020). Además, es sumamente importante trabajar en el desarrollo de puntos de corte frente a los antifúngicos para especies como *C. auris* para poder tener un panorama más claro ante una infección por esta especie. Finalmente, se podría considerar la profilaxis con equinocandinas, pero solo para aquellos pacientes que se encuentren en un riesgo muy elevado de sufrir una candidemia, de lo contrario su uso generalizado podría favorecer el desarrollo de resistencias a largo plazo.

A manera de resumen las principales recomendaciones derivadas de esta revisión bibliográfica están orientadas a identificar aquellos pacientes que presentan un riesgo aumentado de sufrir una candidemia, un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz de acuerdo a la especie de *Candida* aislada. Lo anterior, con el fin de tratar de reducir la mortalidad por infecciones nosocomiales por *Candida* spp. en pacientes con COVID-19.



## Referencias

- Abdelhadi, A., & Kassem, A. (2021). Candida pneumonia with lung abscess as a complication of severe COVID-19 pneumonia. *International Medical Case Reports Journal*, Volume 14, 853–861. <https://doi.org/10.2147/imcrj.s342054>
- Adzic-Vukicevic, T., Velickovic, J., Radovanovic-Spurnic, A., Velickovic, D., Milenkovic, S., Petrovic, F., Micic, J., & Dragutinovic, N. (2022). Fatal invasive candidiasis in COVID-19 patient with severe bleeding and extensively drug-resistant Klebsiella Enterobacter. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(06), 1025–1029. <https://doi.org/10.3855/jidc.16256>
- Ahmad, S., & Alfouzan, W. (2021). Candida auris: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*, 9(4), 807. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040807>
- 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). <https://doi.org/10.1007/s00284-022-02824-6>
- Alataby, H., Atemnkeng, F., Bains, S. S., Kenne, F. M., Diaz, K., & Nfonoyim, J. (2020). A covid-19 case complicated by candida dubliniensis and klebsiella pneumoniae-carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Medical Cases*, 11(12), 403–406. <https://doi.org/10.14740/jmc3588>
- Al-Hatmi, A. M. S., Mohsin, J., Al-Huraizi, A., & Khamis, F. (2021). Covid-19 associated invasive candidiasis. *Journal of Infection*, 82(2), e45–e46. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.005>
- Allaw, F., Kara Zahreddine, N., Ibrahim, A., Tannous, J., Taleb, H., Bizri, A. R., Dbaiibo, G., & Kanj, S. S. (2021). First Candida Auris outbreak during a COVID-19 pandemic in a Tertiary-care center in Lebanon. *Pathogens*, 10(2), 157. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020157>

- Altinkaya, M., & Sav, H. (2022). Opportunistic *candida* infections in critical COVID-19 patients. *Polish Journal of Microbiology*, 71(3), 411–419. <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-036>
- Arastehfar, A., Carvalho, A., Nguyen, M. H., 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? *Journal of Fungi*, 6(4), 211. <https://doi.org/10.3390/jof6040211>
- Arastehfar, A., Shaban, T., Zarrinfar, H., Roudbary, M., Ghazanfari, M., Hedayati, M.-T., Sedaghat, A., Ilkit, M., Najafzadeh, M. J., & Perlin, D. S. (2021). Candidemia among Iranian patients with severe COVID-19 admitted to Icus. *Journal of Fungi*, 7(4), 280. <https://doi.org/10.3390/jof7040280>
- Awada, B., Alam, W., Chalfoun, M., Araj, G., & Bizri, A. R. (2021). Covid-19 and candida duobushaemulonii superinfection: A case report. *Journal of Medical Mycology*, 31(3), 101168. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101168>
- Barantsevich, N., & Barantsevich, E. (2022). Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Antibiotics*, 11(6), 718. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060718>
- Benedetti, M. F., de Abreu, M. S., Cadena, R. C., Arias, M. C., Posse, G., Capece, P., Nusblat, A., & Cuestas, M. L. (2022). Invasive Pulmonary Aspergillosis and candidiasis in a critically ill patient with covid-19. *Journal of Medical Mycology*, 32(2), 101251. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101251>
- Bennett, R. J. (2015). The parasexual lifestyle of candida albicans. *Current Opinion in Microbiology*, 28, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.06.017>
- Berman, J (2012). Candida albicans, quick guide. *Current Biology*, 22 (6). [https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(12\)00630-6.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(12)00630-6.pdf)
- Berman, J., & Hadany, L. (2012). Does stress induce (para)sex? implications for candida albicans evolution. *Trends in Genetics*, 28(5), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.01.004>

Bölükbaşı, Y., Erköse Genç, G., Orhun, G., Kuşkucu, M. A., Çağatay, A., Önel, M., Öngen, B., Ağaçfıdan, A., Esen, F., & Erturan, Z. (2021). First case of covid-19 positive candida Auris Fungemia in Turkey. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 55(4), 648–655. <https://doi.org/10.5578/mb.20219716>

Bommanavar, S. B., Gugwad, S., & Malik, N. (2017). Phenotypic switch: The enigmatic white-gray-opaque transition system of candida albicans. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 21(1), 82. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.203781>

Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica* (4 ed). McGraw-Hill.

Brian, D. A., & Baric, R. S. (2005). Coronavirus genome structure and replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1–30. [https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_1)

Brikman, S., Dori, G., Kasher, C., Yanovskay, A., Strauss, M., Colodner, R., Bisharat, N., & Chazan, B. (2021). Candida Bloodstream Infection, a Dire Complication in Hospitalized COVID-19 Patients: Three Cases from a Single Center in Northern Israel. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 23(10), 615-617.

Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Candida auris*: Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>

Chen, H., Zhou, X., Ren, B., & Cheng, L. (2020). The regulation of hyphae growth in *candida albicans*. *Virulence*, 11(1), 337–348. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1748930>

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), 2694–2696. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>

Ciurea, C. N., Kosovski, I.-B., Mare, A. D., Toma, F., Pinteas-Simon, I. A., & Man, A. (2020). Candida and candidiasis—opportunism versus pathogenicity: A review of the virulence traits. *Microorganisms*, 8(6), 857. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060857>

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2018). M59: Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing (2nd ed).

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2022). M27M44S: Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeast.

- Colabella, C., Casagrande Pierantoni, D., Corte, L., Roscini, L., Conti, A., Bassetti, M., Tascini, C., Robert, V., & Cardinali, G. (2021). Single strain high-depth NGS reveals high rdna (its-LSU) variability in the four prevalent pathogenic species of the genus candida. *Microorganisms*, 9(2), 302. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020302>
- Cortés, A. J. & Corrales, F. I. (2019). Invasive candidiasis: Epidemiology and risk factors. *Fungal Infection*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81813>
- Cottier, F., & Mühlshlegel, F. A. (2009). Sensing the environment: Response of *Candida albicans* to the X factor. *FEMS Microbiology Letters*, 295(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01564.x>
- Cuervo, G., Garcia-Vidal, C., Puig-Asensio, M., Merino, P., Vena, A., Martín-Peña, A., Montejo, J. M., Ruiz, A., Lázaro-Perona, F., Fortún, J., Fernández-Ruiz, M., Suarez, A. I., Castro, C., Cardozo, C., Gudiol, C., Aguado, J. M., Paño, J. R., Pemán, J., Salavert, M., ... Carratalà, J. (2018). Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with Candidemia. *Medical Mycology*, 57(6), 659–667. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy118>
- Czechowicz, P., Nowicka, J., & Gościński, G. (2022). Virulence factors of candida spp. and host immune response important in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5895. <https://doi.org/10.3390/ijms23115895>
- Dancer, S. J., Tang, J. W., Marr, L. C., Miller, S., Morawska, L., & Jimenez, J. L. (2020). Putting a balance on the aerosolization debate around SARS-COV-2. *Journal of Hospital Infection*, 105(3), 569–570. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.014>
- Davis, D. (2003). Adaptation to environmental ph in candida albicans and its relation to pathogenesis. *Current Genetics*, 44(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00294-003-0415-2>
- Davoodi, L., Faeli, L., Mirzakhani, R., Jalalian, R., Shokohi, T., & Kermani, F. (2021). Catastrophic *Candida* prosthetic valve endocarditis and covid-19 comorbidity: A rare case. *Current Medical Mycology*, 43–47. <https://doi.org/10.18502/cmm.7.2.7157>
- de Almeida, J., Francisco, E., Hagen, F., Brandão, I., Pereira, F., Presta Dias, P., de Miranda Costa, M., de Souza Jordão, R., de Groot, T. & Colombo, A. (2021). Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 Intensive Care Unit. *Journal of Fungi*, 7(3), 220. <https://doi.org/10.3390/jof7030220>

de los Santos, A., Caro, N., Japón, F., & Rodríguez, M. A. (2010). Infecciones por Hongos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *10*(53), 3558–3568. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(10\)70082-2](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(10)70082-2)

de Melo Pereira, G. V., Maske, B. L., de Carvalho Neto, D. P., Karp, S. G., De Dea Lindner, J., Martin, J. G., de Oliveira Hosken, B., & Soccol, C. R. (2022). What is candida doing in my food? A review and Safety Alert on its use as starter cultures in fermented foods. *Microorganisms*, *10*(9), 1855. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091855>

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

Dorward, J., Gbinigie, O., Cai, T., Roberts, N. W., Garrett, N., Hayward, G., & Butler, C. C. (2020). The protease inhibitor lopinavir, boosted with ritonavir, as treatment for covid-19: A rapid review. *Antiviral Therapy*, *25*(7), 365–376. <https://doi.org/10.3851/imp3385>

Du, H., Bing, J., Hu, T., Ennis, C. L., Nobile, C. J., & Huang, G. (2020). Candida auris: Epidemiology, Biology, antifungal resistance, and virulence. *PLOS Pathogens*, *16*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>

Dupuis, C., Le bihan, C., Maubon, D., Calvet, L., Ruckly, S., Schwebel, C., Bouadma, L., Azoulay, E., Cornet, M., Timsit, J.-F., Hamidfar-Roy, R., Ciroldi, M., Paugam-Burtz, C. C., Foucrier, A., Navellou, J. C., Wolff, M., Timsit, J.-F., Bouadma, L., Mourvillier, B., ... Schir, E. (2021). Performance of repeated measures of (1–3)- $\beta$ -D-glucan, mannan antigen, and Antimannan antibodies for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients: A preplanned ancillary analysis of the Empiricus randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases*, *8*(3). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab080>

Echeverría, D., Martin, C., Navarrete, M. E., De-Antonio, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2020). Azithromycin in the treatment of covid-19: A Review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *19*(2), 147–163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>

- Erami, M., Raiesi, O., Momen-Heravi, M., Getso, M. I., Fakhrehi, M., Mehri, N., Yarahmadi, M., Amiri, S., Raissi, V., & Hashemi, S. J. (2022). Clinical impact of candida respiratory tract colonization and acute lung infections in critically ill patients with covid-19 pneumonia. *Microbial Pathogenesis*, *166*, 105520. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105520>
- Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S.-M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of covid-19 characteristics. *Biological Procedures Online*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>
- Eskian, M., & Rezaei, N. (2021). Clinical manifestations of COVID-19. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 179–196. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_11)
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2020). Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/Clinical\\_breakpoint\\_s/AFST\\_BP\\_v10.0\\_200204\\_updatd\\_links\\_200924.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoint_s/AFST_BP_v10.0_200204_updatd_links_200924.pdf)
- Gallo, G., Calvez, V., & Savoia, C. (2022). Hypertension and COVID-19: Current evidence and perspectives. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, *29*(2), 115–123. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00506-9>
- Gatti, M., Turrini, E., Raschi, E., Sestili, P., & Fimognari, C. (2021). Janus kinase inhibitors and coronavirus disease (COVID)-19: Rationale, clinical evidence and safety issues. *Pharmaceuticals*, *14*(8), 738. <https://doi.org/10.3390/ph14080738>
- Gautam, S., Sharma, G., Singla, S., & Garg, S. (2022). Case report: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) and candida auris fungemia in post-acute Covid-19 syndrome: A clinical challenge. *Frontiers in Medicine*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.835421>
- Gibson, P. G., Qin, L., & Puah, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*, *213*(2), 54. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>
- Goravey, W., Ali, G. A., Ali, M., Ibrahim, E. B., Al Maslamani, M., & Abdel Hadi, H. (2021). Ominous combination: Covid-19 disease and *candida auris* fungemia—case report and review of the literature. *Clinical Case Reports*, *9*(9). <https://doi.org/10.1002/ccr3.4827>

Guarner, J., & Brandt, M. E. (2011). Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(2), 247–280. <https://doi.org/10.1128/cmr.00053-10>

Güler, G., Özdemir, H., Omar, D., & Akdoğan, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Biophysical and biochemical aspects of SARS-COV-2 and general characteristics. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 164, 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2021.05.007>

Hanson, B. M., Dinh, A. Q., Tran, T. T., Arenas, S., Pronty, D., Gershengorn, H. B., Ferreira, T., Arias, C. A., & Shukla, B. S. (2021). *Candida auris* invasive infections during a COVID-19 case surge. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(10), e01146-21. <https://doi.org/10.1128/aac.01146-21>

Hajjeh, R. A., Sofair, A. N., Harrison, L. H., Lyon, G. M., Arthington-Skaggs, B. A., Mirza, S. A., Phelan, M., Morgan, J., Lee-Yang, W., Ciblak, M. A., Benjamin, L. E., Thomson Sanza, L., Huie, S., Yeo, S. F., Brandt, M. E., & Warnock, D. W. (2004). Incidence of bloodstream infections due to *candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(4), 1519–1527. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.4.1519-1527.2004>

Heitman, J. (2011). Microbial pathogens in the fungal kingdom. *Fungal Biology Reviews*, 25(1), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2011.01.003>

Hinrichs, C., Wiese-Posselt, M., Graf, B., Geffers, C., Weikert, B., Enghard, P., Aldejohann, A., Schrauder, A., Knaust, A., Eckardt, K. U., Gastmeier, P., & Kurzai, O. (2022). Successful control of *candida auris* transmission in a German covid-19 intensive care unit. *Mycoses*, 65(6), 643–649. <https://doi.org/10.1111/myc.13443>

Henriques, M., & Silva, S. (2021). *Candida albicans* virulence factors and its pathogenicity. *Microorganisms*, 9(4), 704. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040704>

Ho, K. S., Narasimhan, B., Difabrizio, L., Rogers, L., Bose, S., Li, L., Chen, R., Sheehan, J., El-Halabi, M. A., Sarosky, K., Wang, Z., Eisenberg, E., Powell, C., & Steiger, D. (2021). Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients. *BMJ Open Respiratory Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000766>

- Hoeningl, M., Seidel, D., Sprute, R., Cunha, C., Oliverio, M., Goldman, G. H., Ibrahim, A. S., & Carvalho, A. (2022). Covid-19-associated fungal infections. *Nature Microbiology*, 7(8), 1127–1140. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
- Hurt, A. C., & Wheatley, A. K. (2021). Neutralizing antibody therapeutics for covid-19. *Viruses*, 13(4), 628. <https://doi.org/10.3390/v13040628>
- Jiang, Y., Yin, W., & Xu, H. E. (2021). RNA-dependent RNA polymerase: Structure, mechanism, and drug discovery for covid-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.116>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, 12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Takehi, A., Hagiya, H., Iio, K., Nakano, Y., Ihoriya, H., Taira, Y., Nakamoto, K., Hasegawa, K., Higashikage, A., & Otsuka, F. (2022). Candida dubliniensis fungemia in a patient with severe COVID-19: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 28(10), 1433–1435. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.07.007>
- Kidd, S. E., Abdolrasouli, A., & Hagen, F. (2023). Fungal nomenclature: Managing change is the name of the game. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(1). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac559>
- König, A., Hube, B., & Kasper, L. (2020). The dual function of the fungal toxin Candidalysin during candida albicans—macrophage interaction and virulence. *Toxins*, 12(8), 469. <https://doi.org/10.3390/toxins12080469>
- Kordalewska, M., Guerrero, K. D., Garcia-Rubio, R., Jiménez-Ortigosa, C., Mediavilla, J. R., Cunningham, M. H., Hollis, F., Hong, T., Chow, K. F., Kreiswirth, B. N., & Perlin, D. S. (2021). Antifungal drug susceptibility and genetic characterization of fungi recovered from COVID-19 patients. *Journal of Fungi*, 7(7), 552. <https://doi.org/10.3390/jof7070552>
- Kord, M., Salehi, M., Khodavaisy, S., Hashemi, S. J., Daie Ghazvini, R., Rezaei, S., Maleki, A., Elmimoghaddam, A., Alijani, N., Abdollahi, A., Doomanlou, M., Ahmadikia, K., Rashidi, N., Pan, W., Boekhout, T., & Arastehfar, A. (2020). Epidemiology of yeast species causing bloodstream infection in Tehran, Iran (2015–2017); superiority of 21-Plex PCR over the Vitek



2 system for yeast identification. *Journal of Medical Microbiology*, 69(5), 712–720. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001189>

Jones, S. K., Clarke, S. C., Craik, C. S., & Bennett, R. J. (2015). Evolutionary selection on barrier activity: Bar1 is an aspartyl protease with novel substrate specificity. *MBio*, 6(6). <https://doi.org/10.1128/mbio.01604-15>

Li, M., Martin, S. J., Bruno, V. M., Mitchell, A. P., & Davis, D. A. (2004). *Candida albicans* rim13p, a protease required for rim101p processing at acidic and alkaline pHs. *Eukaryotic Cell*, 3(3), 741–751. <https://doi.org/10.1128/ec.3.3.741-751.2004>

Liu, Y., & Filler, S. G. (2011). *Candida albicans* ALS3, a multifunctional adhesin and Invasin. *Eukaryotic Cell*, 10(2), 168–173. <https://doi.org/10.1128/ec.00279-10>

Machado, M., Estévez, A., Sánchez-Carrillo, C., Guinea, J., Escribano, P., Alonso, R., Valerio, M., Padilla, B., Bouza, E., & Muñoz, P. (2022). Incidence of candidemia is higher in COVID-19 versus non-covid-19 patients, but not driven by Intrahospital transmission. *Journal of Fungi*, 8(3), 305. <https://doi.org/10.3390/jof8030305>

Magnasco, L., Mikulska, M., Giacobbe, D. R., Taramasso, L., Vena, A., Dentone, C., Dettori, S., Tutino, S., Labate, L., Di Pilato, V., Crea, F., Coppo, E., Codda, G., Robba, C., Ball, L., Patroniti, N., Marchese, A., Pelosi, P., & Bassetti, M. (2021). Spread of carbapenem-resistant gram-negatives and *Candida auris* during the covid-19 pandemic in critically ill patients: One step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms*, 9(1), 95. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010095>

Mamtani, S. S., Aljanabi, N. M., Gupta Rauniyar, R. P., Acharya, A., & Malik, B. H. (2020). *Candida* endocarditis: A review of the pathogenesis, morphology, risk factors, and management of an emerging and serious condition. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.6695>

Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4), 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>

Mattos-Silva, P., Felix, N. S., Silva, P. L., Robba, C., Battaglini, D., Pelosi, P., Rocco, P. R., & Cruz, F. F. (2020). Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients.

*Respiratory Physiology & Neurobiology*, 280, 103492.  
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103492>

Mba, I. E., & Nweze, E. I. (2020). Mechanism of candida pathogenesis: Revisiting the vital drivers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(10), 1797–1819.  
<https://doi.org/10.1007/s10096-020-03912-w>

Meersseman, W., Lagrou, K., Spriet, I., Maertens, J., Verbeken, E., Peetermans, W. E., & Van Wijngaerden, E. (2009). Significance of the isolation of candida species from airway samples in critically ill patients: A prospective, autopsy study. *Intensive Care Medicine*, 35(9), 1526–1531. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1482-8>

Menchén, D. A., Vázquez, J. B., Allende, J. M. B., & García, G. H. (2022). Neumonía vírica. neumonía en la covid-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(55), 3224–3234. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.05.003>

Miranda, M. A., Sousa, S. C., & Montes, V. L. (2021). Post-covid-19 neurocandidiasis. *Neurological Sciences*, 42(11), 4419–4420. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05515-5>

Mukherjee, S., & Pahan, K. (2021). Is covid-19 gender-sensitive? *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16(1), 38–47. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09974-z>

Mukaremera, L., Lee, K. K., Mora-Montes, H. M., & Gow, N. A. (2017). Candida albicans yeast, pseudohyphal, and hyphal morphogenesis differentially affects immune recognition. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00629>

Nassar, M., Daoud, A., Nso, N., Medina, L., Ghernautan, V., Bhangoo, H., Nyein, A., Mohamed, M., Alqassieh, A., Soliman, K., Alfishawy, M., Sachmechi, I., & Misra, A. (2021). Diabetes mellitus and COVID-19: Review article. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(6), 102268. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102268>

Nett, J. E., & Andes, D. R. (2020). Contributions of the biofilm matrix to candida pathogenesis. *Journal of Fungi*, 6(1), 21. <https://doi.org/10.3390/jof6010021>

Niemi, M. E., Daly, M. J., & Ganna, A. (2022). The human genetic epidemiology of covid-19. *Nature Reviews Genetics*, 23(9), 533–546. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00478-5>

Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). Covid-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>

Nucci, M., Barreiros, G., Guimarães, L. F., Deriquehem, V. A. S., Castiñeiras, A. C., & Nouér, S. A. (2020). Increased incidence of Candidemia in a tertiary care hospital with the Covid-19 pandemic. *Mycoses*, 64(2), 152–156. <https://doi.org/10.1111/myc.13225>

Orús, A. (14 de mayo del 2023). *COVID-19: número acumulado de casos en el mundo 2020-2023*. Statista. <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>

Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2015). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4). <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>

Pendleton, K. M., Huffnagle, G. B., & Dickson, R. P. (2017). The significance of *Candida* in the human respiratory tract: Our evolving understanding. *Pathogens and Disease*, 75(3). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx029>

Pereira, L. C., Correia, A. F., da Silva, Z. D., de Resende, C. N., Brandão, F., Almeida, R. M., & de Medeiros Nóbrega, Y. K. (2021). Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: New risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(8), 1681–1693. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04199-1>

Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 133–163. <https://doi.org/10.1128/cmr.00029-06>

Posteraro, B., Torelli, R., Vella, A., Leone, P. M., De Angelis, G., De Carolis, E., Ventura, G., Sanguinetti, M., & Fantoni, M. (2020). Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* bloodstream infection complicating COVID-19: A fatal case report. *Journal of Fungi*, 6(3), 163. <https://doi.org/10.3390/jof6030163>

Prestel, C., Anderson, E., Forsberg, K., Lyman, M., de Perio, M. A., Kuhar, D., Edwards, K., Rivera, M., Shugart, A., Walters, M., & Dotson, N. Q. (2021). *candida auris* outbreak in a covid-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *70*(2), 56–57. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e3>

Pristov, K. E., & Ghannoum, M. A. (2019). Resistance of candida to azoles and Echinocandins Worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, *25*(7), 792–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>

Rawson, T. M., Wilson, R. C., & Holmes, A. (2021). Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(1), 9–11. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.025>

Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *15*(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>

Ricotta, E. E., Lai, Y. L., Babiker, A., Strich, J. R., Kadri, S. S., Lionakis, M. S., Prevots, D. R., & Adjemian, J. (2020). Invasive candidiasis species distribution and trends, United States, 2009–2017. *The Journal of Infectious Diseases*, *223*(7), 1295–1302. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa502>

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 hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*, *63*(8), 771–778. <https://doi.org/10.1111/myc.13137>

Seyoum, E., Bitew, A., & Mihret, A. (2020). Distribution of candida albicans and non-albicans candida species isolated in different clinical samples and their in vitro antifungal susceptibility profile in Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4883-5>

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>

Swaminathan, N., Anderson, K., Nosanchuk, J. D., & Akiyama, M. J. (2022). *Candida glabrata* empyema thoracis—a post-covid-19 complication. *Journal of Fungi*, 8(9), 923. <https://doi.org/10.3390/jof8090923>

Szabo, B. G., Lakatos, B., Bobek, I., Szabo, E., Szlavik, J., & Vályi-Nagy, I. (2021). Invasive fungal infections among critically ill adult covid-19 patients: First experiences from the National Centre in Hungary. *Journal of Medical Mycology*, 31(4), 101198. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101198>

Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*—the virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>

Tsai, P. H., Lai, W. Y., Lin, Y. Y., Luo, Y. H., Lin, Y. T., Chen, H. K., ... & Yang, Y. P. (2021). Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(1), 3-8.

Tortorano, A. M., Prigitano, A., Morroni, G., Brescini, L., & Barchiesi, F. (2021). Candidemia: Evolution of Drug Resistance and novel therapeutic approaches. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 5543–5553. <https://doi.org/10.2147/idr.s274872>

Tsui, C., Kong, E. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2016). Pathogenesis of *candida albicans* biofilm. *Pathogens and Disease*, 74(4). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw018>

Turner, S. A., & Butler, G. (2014). The candida pathogenic species complex. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019778>

Ümmühan, Ç. A. Y., Tapac, N. N., Barutcu, A., Alabaz, D., Gundeslioglu, Ö. Ö., Kibar, F., & Oktay, K. (2022). Clinical and microbiological characteristics of *Candida* meningitis/ventriculitis in children. *Archives of Current Medical Research*, 3(3), 235-240. <https://doi.org/10.47482/acmr.1130724>

Vaseghi, N., Sharifisooraki, J., Khodadadi, H., Nami, S., Safari, F., Ahangarkani, F., Meis, J. F., Badali, H., & Morovati, H. (2022). Global prevalence and subgroup analyses of coronavirus disease (COVID-19) associated *Candida auris* infections (CACa): A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*, 65(7), 683–703. <https://doi.org/10.1111/myc.13471>

Vinayagamoorthy, K., Pentapati, K. C., & Prakash, H. (2022). Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance *Candida auris* infections in coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. *Mycoses*, 65(6), 613–624. <https://doi.org/10.1111/myc.13447>

Villanueva-Lozano, H., Treviño-Rangel, R., González, G., Ramírez-Elizondo, M., Lara-Medrano, R., Aleman-Bocanegra, M., Guajardo-Lara, C., Gaona-Chávez, N., Castilleja-Leal, F., Torre-Amione, G. and Martínez-Reséndez, M. (2021). Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(5), 813-816. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.030>

Wächtler, B., Citiulo, F., Jablonowski, N., Förster, S., Dalle, F., Schaller, M., Wilson, D., & Hube, B. (2012). *Candida albicans*-epithelial interactions: Dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036952>

Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). SARS-COV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 95. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s40160>

Yuan, Y., Jiao, B., Qu, L., Yang, D., & Liu, R. (2023). The development of covid-19 treatment. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246>

Yu, B., & Chang, J. (2020). Azvudine (FNC): A promising clinical candidate for covid-19 treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00351-z>