



ONDDOEN INFEKZIOAK COVID-19 PAZIENTEENGAN

Farmazia Gradua
2021/2022 Ikasturtea
Gradu amaierako lana

ZUZENDARIAK: Idoia Buldain eta Aitziber Antoran

EGILEA: María Humada

AURKIBIDEA

LABURPENA	1
1. SARRERA	3
2. HELBURUAK	7
3. GARAPENA	7
3.1 COVID-19 GAIXOENGAN ONDDO KOINFEKZIO NAGUSIEN PREBALENTZIA ETA HILKORTASUNA	7
3.2 ONDDO ERAGILE NAGUSIEN DESKRIPZIOA	8
3.2.1 <i>Aspergillus</i> spp.	8
3.2.2 <i>Candida</i> spp.	9
3.2.3 Mucorales ordena	9
3.3 COVID-19 GAIXOENGAN INFEKZIO FUNGIKOEN GARAPENERAKO ARRISKU-FAKTOREAK	10
3.3.1 Faktore estrintsekoak: infekzio nosokomialen arrisku faktoreak	10
3.3.1.1 Terapia	10
3.3.1.1.1 Immunoterapia	10
3.3.1.1.2 Espekto zabaleko antibiotikoak	10
3.3.1.2 Zainketa intentsiboko gailuak	10
3.3.2 Gaixoaren koerikortasunak	11
3.3.2.1 Diabetes Mellitusa	11
3.3.3 COVID-19 gaixoaren baldintza klinikoak	11
3.3.3.1 Asaldura immunologikoa	12
3.3.3.2 Egoera diabetogenikoa	12
3.3.3.3 Burdinaren hemostasiaren deserregulazioa	13
3.3.3.4 Hipoxia egoera	13
3.3.4 Ingurumen baldintzak	13
3.4 ONDDO-INFEKZIO NAGUSIEN ARRISKU-FAKTORE ESPEZIFIKOAK... 14	14
3.4.1 COVID-19ari lotutako biriketako aspergilosia	14
3.4.2 COVID-19ari lotutako kandidiasia	14
3.4.3 COVID-19ari lotutako mukormikosia	15

3.5 COVID-19 GAIXOENGAN DETEKTATUTAKO ERAGILE FUNGIKO NAGUSIEN DIAGNOSTIKOA	16
3.4.1 COVID-19ari lotutako biriketako aspergilosiaren diagnostikoa.....	16
3.4.2 COVID-19ari lotutako mukormikosiaren diagnostikoa	19
4. ONDORIOAK.....	22
5. BIBLIOGRAFIA.....	23

LABURPENA

COVID-19a 2019ko amaieran agertutako SARS-CoV-2ak eragindako gaixotasuna da eta horretan beste patogenoek eragindako bigarren mailako infekzioak behatu dira. Hauen artean, onddoek eragindakoak gorakada deigarria izan arren, ez zaie merezitako arreta eskaini. Denboran zehar, patogeno horiek heriotza-arrisku nabarmeneko infekzioak eragiten dituztela ikusi da. Horri, aurretiko gripe kasuetan agente etiologiko anitzek eragindako koinfekzioek erakusten duten hilkortasunaren gorakada gehitzen bazaio, COVID-19an agertu daitezkeen onddoen infekzioak aintzat hartzearen premia existitzen da.

Hori dela eta, lan honetan, COVID-19 pazienteengan onddo-infekzioen prebalentzia eta eragina jaso da, eta baita hauek garatzea errazten duten arrisku-faktore nagusienak ere. Honekin batera, agente etiologiko hauen detekzioaren garrantzia eta identifikaziorako frogak nagusienak aztertu dira.

Honetarako berrikuspen bibliografiko bat egin da erakunde internazionalen argitalpenak kontuan hartuz (*World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention...*) datu base desberdinetako (PubMed) ikerketekin batera.

Ikerketa bibliografiko honetan ikus daiteke, COVID-19 gaixoen % 33raino *Aspergillus* koinfekzioa pairatu dezakeela, *Candida*arena % 23,5eraino eta Indian, Mucorales ordenak eragindako gaixoak 2020an bikoiztu direla, heriotza-tasak % 50era, % 90era eta % 31ra heldu direlarik, hurrenez hurren. COVID-19 pazienteengan onddoek eragindako koinfekzioak pairatzeko arrisku-faktore nagusien artean ospitale tratamenduak, diabetes mellitusa eta COVID-19 gaixoaren ezaugarri diren hipoxia, immunosupresioa, hipergluzemia eta burdinaren desregulazioa daude. Diagnostiko-teknikei dagokionez, gaur egun aspergilosia eta mukormikosia detektatzeko espezifikotasun eta sentikortasun baxua duten hazkuntza eta behaketa mikroskopikoa konbinatu behar dira. Horietaz gain, PCR edo antigenoen detekzioa bezalako beste hainbat teknika garatuta dauden arren, batzuk onddoen detekziorako oraindik estandarizazio bidean daude. Ondorioz, eragile hauek garaiz detektatzeko tekniken ikerketa gehiagoren beharra existitzen da.

Hitz gakoak

COVID-19 koinfekzioak, *Candida*, *Aspergillus*, Mucorales, arrisku-faktoreak, diagnostiko-metodoak.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2 that appeared in late 2019 and has been linked to secondary infections by other pathogens. In this environment, those produced by fungi have increased dramatically and it is sometimes considered that they have not been given enough importance. Over time, these pathogens have been shown to cause infections with a significant risk of death. Taking into account the increase in mortality from co-infections caused by multiple etiological agents in previous influenza cases, there is a need to pay attention to fungal infections that may occur in COVID-19.

In this paper we have analyzed the prevalence and incidence of fungal infections in COVID-19 patients, with special emphasis on the importance of detecting these etiological agents and the tests for their identification. In order to analyze the later, the various challenges encountered in fungal detection have also been mentioned.

For this purpose, a bibliographic review has been carried out using information from different databases, taking into account the publications of international organizations (World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention etc.) together with research from different databases (PubMed).

In this literature review, it can be seen that up to 33% of patients with COVID-19 can suffer from *Aspergillus* infection, *Candida* infection up to 23.5% and in India, Mucorales patients have doubled in 2020, with mortality rates reaching 50%, 90% and 31%, respectively. Among the major risk factors for fungal coinfection in COVID-19 patients are hospital treatments, diabetes mellitus, and COVID-19 patient characteristics such as hypoxia, immunosuppression, hyperglycemia, and iron dysregulation. In terms of diagnostic techniques, it is currently necessary to combine growth and microscopic observation to detect aspergillosis and mucormycosis, which have low specificity and sensitivity. In addition to these, although there are other techniques developed such as PCR or antigen detection, some are still in the process of being standardized for fungal detection. Consequently, there is a need for further research into the early detection techniques of these agents.

Keywords

COVID-19 coinfections, *Candida*, *Aspergillus*, Mucorales risk factors, diagnostic methods.

1. SARRERA

2019ko abenduaren amaieran, Wuhanen, Txinan, koronabirus berri batek, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*ak (SARS-CoV-2) eragindako arnas gaixotasun akutuaren agerraldi batek eztanda egin zuen, geroago *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) izenarekin ezagutu zena. Patogenoak eragindako infekzioaren hedapen eta larritasun kezkagarriak zirela eta, laster nazioarteko osasun publikoko larrialdia kontsideratu zen eta 2020ko martxoan Munduko Osasun Erakundeak (MOE) pandemia egoera aldarrikatu zuen. Ordurako, Txinatik kanpo COVID-19 kasuak 13 aldiz biderkatu ziren eta birusagatik kaltetutako herrialdeak hirukoiztu ziren. Izan ere, une horretarako, 114 herrialdeetan 118.000 kasu baino gehiago eta 4.291 heriotza notifikatuta zeuden (1).

COVID-19ak mundu mailan gaur egun 500 milioi pertsona baino gehiago infektatu eta 6 milioi baino gehiago hil ditu (2). Espainian birusaren prebalentzia ezagutzeko ENE-COVID azterlana (*Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España*) burutu zen. Honetan, pandemiaren lehenengo olatuan (2020ko otsaila-ekaina artean) populazioaren % 5 inguru (> 2 milioi) birusaren kontrako antigorputzak zituztela determinatu zen, % 10era igoz bigarren olatua amaitzean. Osasun Ministeriora ofizialki notifikatutako kasu kopuruen arabera, SARS-CoV-2 agerpenetik urte batera heriotza-tasa 106 heriotza 100.000 biztanleko ingurukoa zen, eta hilkortasuna gutxi gorabehera % 1ean (0,8 eta 1,1 100.000 kasuko) zegoen (3).

SARS-CoV-2a arnas-epitelioko zelulen angiotentsina 2aren entzima bihurtzailearen (AEB2) hartzailearen bidez sartzen da ostalarien zeluletara. AEB2aren hartzailea, errenina-angiotensina-aldosterona sistemaren parte izanda, funtsezkoa da bihotz- eta giltzurrun-sistemaren erregulaziorako. Hala ere, beste kokapenen artean maila gastrointestinalean eta pankreako irloteetan ere adierazten dela jakina da (4). Birusak eragindako infekzioak dakarren sistema immunearen aktibazioa, gehienetan, nahikoa da infekzioari aurre egiteko, baina kasu batzuetan, sistema immune ahuldua duten adinekoengan bezala, birusaren infekzio-unitatea den birioiaren hedapenak biriketako ehunetan kalteak sortuko ditu (5). Kalte hauek, makrofagoen eta granulozitoen aktibazioa eta IL-6 bezalako hanturazko zitokinen askapen masiboa eragingo duen erantzun immune disfuntzionala abiaraziko du. Hiperaktibazio horrek, ordea, ez da gai infekzioa kontrolpean mantentzeko eta hori ez ezik, linfopenia eta hiperferritinemia duten gaixo larriengan ehun kalte handiagoaren erantzule den linfozitoen beherapen bat sortuko du. Gehiegizko aktibazio horrek, zitokinen askapen sindromea deritzona, COVID-19an heriotza-kausa nagusitzat hartu den arnasteko zailtasun akutuaren sindromearekin erlazionatu da (6). SARS-CoV-2 infekzioak eragindako biriketako kalte albeolar lausoaren eta erregulatu gabeko erantzun immunearen ondorioz, COVID-19

gaixoeak eta, batez ere, gaixotasun kritikoa garatzen dutenek, beste birus-, bakterio- eta onddo-infekzioak izateko arrisku handiagoa dute (7).

COVID-19an bigarren mailako infekzioak garatzeko hainbat arrazoia atxikitzen zaizkio. Hauen artean, COVID-19 gaixoeak bigarren mailako infekzioak garatzea erraztu dezaketen ezaugarri klinikoak daude, hala nola, aurretik aipatutako immunitate-sistemaren asaldura, hantura ingurunea eta mikroorganismoen inbasioa erraztu dezakeen biriken kalteak (8). Bestalde, infekzioari aurre egiteko erabilitako tratamenduek ere faboratu dezakete infekzio hauen agerpena. COVID-19 pandemiaren hasieran gaixotasunari buruzko ezjakintasunak, ebidentzia zientifiko argi gabe hanturaren aurkako farmako eta immunomodulatzailerik desberdin asko erabiltzea eragin zuen, hala nola, glukokortikoideak (GK), interleukinen (IL) edo horien hartzaileen inhibitzaileak, farmako antimalarikoak, antimitotikoak, kaltzineurinarekin inhibitzaileak, eta abar. Nahiz eta horietako farmako batzuk hasiera batean baino ez ziren erabili, kortikoideak aukerazko farmakoak izaten jarraitzen dute eta aipatutako besteekin batera, superinfekzio nosokomialen garapena erraztu dezakete, eragiten duten immunosupresio egoera dela eta (9). Puntu honetan superinfekzio eta koinfekzio terminoak bereiztea komeni da. Zehazki, superinfekzioa patogeno batek aurretik ostalaria infektatu ostean ematen den bigarren infekzioa da eta koinfekzioa, berriz, patogeno desberdinek aldi berean eragindako infekzioa da (10).

Bestalde, ez dira albo batera utzi behar patogenoen aurrean pertsonak gaitzikorrakoak bihurtzen duten berezko ezaugarriak edo koeritasunak, ezta gaixotasunaren larriagotzeak eskatzen duen ospitaleratze-aldi luzeak eta bertan hartzen diren neurriak, arrisku-faktore gehigarriak izan daitezkeenak (11).

Gainera, aipatutako arrisku-faktoreei, COVID-19 pandemiak eragindako larrialdi-egoera gehitu behar zaio. Izan ere, SARS-CoV-2aren agerpenak erronka ikaragarria suposatu baitu gaur egungo munduko osasun publikoko sistemarentzat. Hilabete askotan zehar osasun-zerbitzuen saturazioa, babes-ekipamenduen eta beste baliabideen agorpena, langile gehiagoren beharra eta garbiketa zein desinfekzio protokoloetan aldaketak egon dira. Testuinguru horrek pandemia aurretik infekzioak kontrolatzeko erabiltzen ziren neurriak aplikatzea oztopatu du, agerraldi nosokomialen agerpena erraztuz (12,13).

Urteetan zehar infekzio birikoak gaixoaren eboluzioan eragin negatiboa duten beste infekzioak garatzeko joerarekin erlazionatu dira. Harreman hori gripearen birusarekin asko ikertu da. Konkretuki, 2016an argitaratutako artikulu batean, bakterio eta gripearen birusaren koinfekzioak eragindako gaixotasunak prebalentzia, morbilitate eta erikortasun altua zeukala erakutsi zuen. Izan ere, artikulu honetan burututako berrikuspen sistematiko eta metanalisiari

esker, gripea zeukaten gaixo ospitaleratuen % 2 eta % 65 artean bakterioekin koinfekzioa zutela detektatu zuten (14).

COVID-19 pandemian zehar koinfekzioak ere detektatu dira. Txinan 2020ko urtarrila eta otsaila artean COVID-19 zeukaten 221 pertsonekin egindako ikerketan, beste birusekin koinfekzio-tasa % 14,9koa, bakterioekin % 7,7koa, eta onddoekin, % 3,2koa zela estimatu zen. Gainera, agente etiologiko anitzek eragindako infekzio horiek gaixo larrietan eta Zainketa Intentsiboetako Unitatean (ZIU) ingresatzen zutenengan arruntagoak zirela antzeman zen (15). Ildo berdinean, Italian 2020ko apirilean, SARS-CoV-2 infekzioagatik hildako 16.654 gaixoen % 11ak superinfekzioak notifikatuta zituztela detektatu zen, hau izanik gaixoek aurkeztutako hirugarren konplikazio ohikoena, arnas-hutsegitearen eta giltzurrun gutxiegitasun akutuari atzetik (16). Hala ere, datuen arabera, SARS-CoV-2arekin infektatutako gaixoen koinfekzio-tasa gripearen birusak eragindako infekzioetan baino baxuagoa da. Diferentzia hau, SARS-CoV-2aren diagnostiko goiztiarrean administratutako antibiotiko edota antifungikoen ondorioa dela uste da, farmako horien erabilera enpiriko hedatuak bigarren mailako infekzioen detekzioa ezkutatu dezake eta (17, 18).

Horretaz gain, deigarria da SARS-CoV-2aren kasuak agertzen hasi zirenetik, infekzio fungiko inbaditzaileek (IFI) izandako gorakada. 2020ko martxoan dagoeneko biriketako aspergilosi inbaditzailea zuten COVID-19 gaixoak diagnostikatuta zeuden (11). Zehazki, Txina izan zen COVID-19 pazienteengan bigarren mailako onddo-infekzioak notifikatu zituen lehenengo herrialdea, aireztatutako COVID-19 gaixo kritikoengan. Hala ere, laster Europak eta Estatu Batuak ere jakinarazi zituzten onddoekin koinfekzioak (19).

XX. mendearen amaieratik mikosiek mehatxu handia suposatu dute bai klinika bai farmazia arloetan (11). Bereziki immunitate-sistemaren asalduraren bat duten gizabanakoengan eragiten dute agente fungikoek, mundu osoan milaka milioi pertsona infektatu eta urtero 1,5 milioi baino gehiago hil egiten dituztelarik (20). Azken urteetako infekzio fungikoen gorakadak, besteak beste, GK bezalako immunosupresoreen erabilerak, adibidez transplanteen errefusa ekiditeko, minbiziaren aurkako kimioterapia, edo HIESaren prebalentziaren gorakadak eragin duten populazio immunogutxituaren gorakada nabarmenarekin erlazionatzen da. Gainera, biztanleriaren zahartzeak eta bakterioen aurkako antibiotikoen terapia luzeek mikosi-tasen gorakadan ere laguntzen dute (11). Ameriketako Estatu Batuetan egindako azterlan epidemiologiko baten arabera, 1979 eta 2000 artean, onddoek eragindako urteko septizemia-tasa % 207 igo zen. IFIak diagnostikatzen eta tratatzen ez badira, heriotza eragin dezakete, heriotza-tasak % 30 eta % 90 artekoak direlarik. Oro har, mikosiek duten diagnostiko diferentzial zailagatik ez dira jakinarazten eta ondorioz, euren eragina gutxietsi egin dela estimatzen da (11). Ildo

berdinean, COVID-19 gaixoengan askotan infekzio fungikoak ez dira diagnostikatu, eta egitekotan, beranduegi burutu da, batzuetan gaixoa hil denean ere oharkabean igaro direlarik (21). Horren atzean, onddoen presentziaren susmoa era okerrean baztertu dezakeen SARS-CoV-2aren eta patogeno fungikoen arteko ezaugarri kliniko eta erradiologikoen antzekotasuna dago (22). Klinikoki bi gaixotasunak bereiztea ezinezkoa egiten duten sintomen gainezarpenera gerta daiteke, onddoen arnas infekzioak askotan COVID-19arekin sintomak (eztula, arnasa hartzeko zailtasuna eta sukarra) partekatu dezaketelako (23). Gainera, erradiologikoki antzekotasunak ikus daitezke *Aspergillus* onddoaren kasuan, adibidez. Izan ere, COVID-19 duten gaixoengan biriketako irudien ezaugarri diren opakotasunak aspergilosi inbaditzailea dutenen antzekoak dira, eta horrek mikosiaren diagnostikoa estali lezake (17). Gainera, onddo baten susmoa izatekotan, eragilea identifikatzea ere zaila izaten da, IFI desberdinek ezaugarri berdintsuek aurkezten baitituzte. Adibidez, COVID-19ari lotutako mukormikosia, bereziki COVID-19arekin lotutako aspergilosiarekin nahasi daiteke (21). Bestalde, laginak jasotzea zailtasunak ekartzen ditu paziente hauetan. Izan ere, SARS-CoV-2ak arnas-tantatxo eta kontaktu zuzenez gain, aerosolez ere transmititzen da, eta laginen manipulazioak infekzio arriskua suposatu dezakeenez, langileen esposizioa saihesteko, osasun-erakundeek murriztu zituzten errutinaz onddoak diagnostikatzeko erabiltzen diren prozedurak. Hori dela eta, batik bat COVID-19 pandemiaren hasieran, non infekzio-tasa etengabe handitzen zihoan, alboratu ziren bronkoskopiak, karkaxa induzitua jasotzea, nekropsia eta proba mikrobiologikoak (17). Transmisio arriskuaren arrazoiari, COVID-19 gaixo askorengan ikusitako ezegonkortasun hemodinamikoa gehitzen zaio, laginak jasotzeko prozedura inbasibo batzuk bertan behera uztea eragin duena (24). Horri guztiaz gainera, lortzeko errazagoak izateagatik goiko arnas-traktuko laginak jasotzea erabakitzen bada, kontuan izan behar da bertan patogeno fungiko baten detekzioa kolonizazioaren adierazle izan daitekeela eta ez gaixotasun inbaditzailearena (25).

SARS-CoV-2 infekzioan hainbat faktore daude onddo-infekzioak faboratu dezaketenak eta lanean zehar aztertuko den legez, gaixoa heriotzara eraman dezaketenak. Hori dela eta, berebizikoa da COVID-19arekin onddoen infekzioa izateko arrisku faktoreak dituzten gaixoak identifikatzea, agente etiologiko horien diagnostikoaren eta tratamenduaren atzerapenak murrizteko eta gaixotasun larriak eta ondoriozko heriotzak ere ekiditeko (26).

2. HELBURUAK

COVID-19 pazienteengan onddoek eragindako koinfekzioek bakterioek eragindakoak baino arreta gutxiago jaso arren, COVID-19 pandemian onddo infekzioen prebalentziaren handipena behatu da. Hau dela eta, lan honen helburu nagusia **COVID-19 pazienteengan onddo-infekzioen prebalentzia eta eragina aztertzea da, agente etiologiko horien detekzioaren garrantzia eta identifikaziorako frogak bereziki azpimarratuz**. Helburu nagusi hau aurrera eramateko honako helburu partzial hauek ezarri dira.

1. COVID-19 gaixoengan onddoen koinfekzioen prebalentzia eta hilkortasuna aztertzea.
2. COVID-19 pazienteengan onddo-infekzioen eragile nagusienak identifikatzea eta hauetan sakontzea.
3. COVID-19 gaixoengan infekzio fungikoen agerpena faboratzen duten faktoreak identifikatzea.
4. COVID-19 pazienteengan onddo-infekzioen eragile nagusien diagnostiko egokia burutzeko teknikak aztertzea.

3. GARAPENA

3.1 COVID-19 GAIXOENGAN ONDDO KOINFEKZIO NAGUSIEN PREBALENTZIA ETA HILKORTASUNA

COVID-19arekin erlazionatutako infekzio fungiko ohikoenen artean, aspergilosia, kandidiasi inbaditzailea eta mukormikosia daude, *Aspergillus* eta *Candida* generoek, eta Mucorales ordeneko onddoek eragiten dituztenak, hurrenez hurren (26). Hauen artean, *Aspergillus* COVID-19 pazienteetan bigarren mailako infekzioen eragile nagusienetarikoa izan da (21). Izan ere, nazioarteko 28 adituk osatutako talde batek buruturiko COVID-19arekin lotutako biriketako aspergilosiari (CLBA) buruzko txostenean, 2021eko ekainera arte *Aspergillus*aren prebalentzia COVID-19 gaixoengan % 0 eta % 33 bitartean zegoela determinatu zuen, eta koinfekzioaren hilkortasuna % 50an zegoela (27). Estimaturako prebalentzia tartea zabalaren arrazoia, arnasbideen kolonizazioa eta infekzioa bereizteko zailtasuna eta existitzen diren diagnostiko-irizpide desberdinak izan daitezke (28). Bestalde, MYCOVID entsegu frantsesak *Aspergillus* koinfekzioak COVID-19 populazioan oraindik hilkortasun esanguratsu altuagoa zuela demostratu zuen. Izan ere, ikerketa honetan, CLBA diagnostikatuta zuten COVID-19 gaixoengan hilkortasuna % 61,8koa zela behatu zen,

onddo-infekziorik detektatu ez zitzairen COVID-19 gaixoengan % 32,1ekoa zen bitartean (29).

Bestalde, COVID-19 kasuen handipenarekin batera, *Candida* spp.ak eragindako infekzioen, hots, COVID-19arekin lotutako kandidiasien (CLK) gorakada ere behatu da. ZIUko gaixoen kandidemia kasuak pandemia aurretik eta pandemia garaian entsegu batean alderatu ziren. Ikerketa honen arabera, *Candidak* eragindako IFI intzidentzia ia bikoiztu egin zen COVID-19 gaixoengan (2,16 vs. 1,06), heriotza-tasa handiagoa aurkeztuz. Konkretuki, % 92,5era heldu zen heriotza-tasa koinfekzioa zeukaten gaixoengan, COVID-19 ez zutenetan % 79,4an mantenduz (30). Datuen arabera, herrialdeen CLKren prebalentzia, SARS-CoV-2aren agerpenetik bi urtetara arte, konkretuki, 2021ko irailera arte, % 0,7 eta % 23,5 artean aurkitzen zen (31). Honekin batera, aipagarriak dira ere azkenaldian mundu osoan zehar eman diren *Candida auris* agerraldiak (13). MOEk egindako alerta epidemiologiko baten arabera, 2020ko bigarren seihilekorako, Ameriketako 7 estatuk *C. auris*en patogenoaren kasuak dokumentatu zituzten, gehienak COVID-19 aurrekariak zituzten gaixoengan izan zirelarik eta hauetako estatu batzuetan, legamia horren isolamenduak jakinarazi ez zirelarik pandemia aurretik (32).

Eragile fungiko hauetaz gain, Mucorales ordena COVID-19 gaixoengan detektatu diren infekzio garrantzitsuen erantzule da. Indian, patogeno honek eragindako COVID-19ari lotutako mukormikosiek (CLM) larritasun handiko osasun-egoera sortu dute. Indiak, munduko 20-79 urteko heldu diabetiko gehien dituen bigarren herrialdea dena (33), mundu-mailan koinfekzio kasu gehienak jakinarazi ditu. Konkretuki, 2020ko irailetik abendura egindako atzera begirako ikerketa multizentriko batean, 2019ko denbora tarte berdinarekin alderatuta, mukormikosisia 2,1 aldiz handitu zela demonstratu zuten (34), gaixotasun honen mortalitatea % 15-31koa dela kalkulatzeko delarik (35).

3.2 ONDDO ERAGILE NAGUSIEN DESKRIPZIOA

Atal honetan COVID-19arekin koinfekzioan detektatu diren onddo nagusien deskribapena egingo da, hau da *Aspergillus* spp., *Candida* spp. eta Mucorales ordenarena. Konkretuki, onddo hauen ezaugarri biologikoak, eragin ditzaketen gaixotasunak, eta hauen prebalentzia eta larritasuna landuko dira.

3.2.1 *Aspergillus* spp.

Genero hau patogeno oportunistak deritzen barne aurkitzen den onddo haritsu hialino nonahikoa da (36), adierazpen kliniko anitzak eragin dezakeena (25). Horien artean aspergilosi inbaditzailea dago, urtero, kortikosteroideak edo bestelako tratamenduen

erabileragatik, 30 milioi pertsona baino gehiagok jasateko arriskua dutena, eta 300.000 pazienteek baino gehiagok pairatzen dutena (11). Deigarria da aspergilosi inbaditzailea, izan ere, tratamenduarekin % 50eko hilgarritasuna dauka, eta % 100era igo daiteke honen ezean (37). Onddo honen patogenizitate-faktoreen artean, konidioen (esporen) tamaina txikia, 37 °C-tan hazteko gaitasuna, epiteliora eta, beharbada, endoteliora itsasteko ahalmena, odol-hodiak inbaditzeko joera handia eta ugaztunen zelulentzat toxikoak diren produktuak (elastasa, fumigatoxina, etab.) ekoizteko gaitasuna daude (36).

3.2.2 *Candida* spp.

Legamia honek kandidiasi izeneko infekzio fungikoaren eragilea da. *Candida* gizakion larruazalean eta mukosen gainazaletan bizi da, orofaringe, hestea eta gernu-traktua barne. Komensalak diren onddo espezieen barnean kokatzen den arren, baldintza jakinetan, patogeno bihurtu daiteke eta infekzio inbaditzaileak eragin ditzake (23). Legamia honek eragindako infekzioak % 40 inguruko hilkortasun-tasara heldu daitezke tratamendupean (37) eta ospitaleko ZIUko testuinguruan, IFIen kausa nagusia dira, pazienteen % 6-10 inguru infektatzen dutelarik eta hilkortasun-tasa altua daukatelarik (ia % 70ra helduz) (31).

Konkretuki, *Candida* espezieen artean, ZIU zerbitzuak bereziki kaltetzen dituen eta osasun publikoarentzat mehatxu bat kontsideratzen den *C. auris* nabarmendu behar da. Onddo honek generoko beste espezieak ez bezala, detekzio zailtasunak eta antifungikoekiko erresistentzia anitzak aurkezten ditu, ospitalean bizirauteko eta gaixoen artean erraz barreiatzeko gaitasun handia edukitzeaz gain (32).

3.2.3 Mucorales ordena

Mucorales ordeneko onddoak ingurumen-onddo saprofitoak dira eta % 40-80 bitarteko hilkortasuna duten mukormikosien eragileak dira (38). Orden honen barnean, gaixotasun eragile nagusienak *Rhizopus* eta *Mucor* dira, eta maila baxuagoan *Lichtheimia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* eta *Cunninghamella* (34). Onddo hauen infekzio-formak esporak dira eta hauek ahoko, sudurreko eta konjuntibako mukosan ezartzean, arnastean edo kutsatutako elikagaiak irenstean infekzioak sortzen dituzte. Beraien birulentzia altua, onddo hauek azkar hazteko, tenperatura altuak jasateko, ostalaritik burdina lortzeko, zelula endotelialetara atxikitze eta sistema immunea ekiditeko duten gaitasunarekin lotzen da (39). Mukormikosian onddoaren hifek ostalariaren odol-hodiak inbaditzen ditu, ehunen infartua eta nekrosia eraginez. Honen ondorioz, ehunak beltz bilakatzen direnez, onddo beltz izenez ere ezagutzen da. Mukormikosiaren aurkezpen klinikoak errino-orbita-zerebrala (ROCM ingelesez), biriketakoa, larruazalekoa, gastrointestinala eta barreiatua izan daitezke, CLMen kasuan, nagusiena mukormikosi errino-orbitala izanik, ROCM infekzioa jarraituta, eta biak SARS-CoV-2 infekzioaren ondoren manifestatzen direlarik (34).

3.3 COVID-19 GAIXOENGAN INFEKZIO FUNGIKOEN GARAPENERAKO ARRISKU-FAKTOREAK

Atal honetan, onddo infekzioen agerpena faboratu dezaketen faktore estrintsekoak, pazientearen koeritasunak eta egoera klinikoa, baita ingurumen faktoreak landuko dira.

3.3.1 Faktore estrintsekoak: infekzio nosokomialen arrisku-faktoreak

COVID-19an onddoekin koinfekzio eta superinfezioak SARS-CoV-2aren infekzioari aurre egiteko hartutako ospitaleko neurrien edo administratutako tratamenduen ondorioz ager daitezke.

3.3.1.1 TERAPIA

3.3.1.1.1 IMMUNOTERAPIA

COVID-19a maneiatzeko erabilitako kortikosteroide, IL-6-aren inhibitzaile eta Janus kinasaren inhibitzaile bezalako tratamenduek hantura-erantzun sistemikoa modulatzeko dute helburutzat eta, horretarako, erantzun immunea gutxitzen dutenez, IFI arriskua areagotu dezakete (13). Esteroideak 2002-2004ko SARS-CoV brotean jada erabili ziren gaixoaren egoera klinikoa baldintzatzen zuen immunitate-sistemaren erantzuna murrizteko (23) eta gaur egun, ospitaletan dexametasona bezalako kortikoesteroideak, COVID-19ari aurre egiteko funtsezko farmakoak dira (13). Hainbat entseguek tratamendu hauekin gaixotasunaren bilakaeran onurak erakutsi dituzte. Hala ere, tratamendu luzeetan eragin dezaketen hipergluzemiagatik eta T eta B zelulen eta fagozitoen funtzioa inhibitzeagatik (13), infekzio fungikoen eta bigarren mailako beste infekzioen garapenerako arrisku esanguratsua suposatu dezakete (39).

3.3.1.1.2 ESPEKTRO ZABALEKO ANTIBIOTIKOAK (ATB)

Gripe kasuetan behatutako agente etiologiko anitzek eragindako koinfekzioengatik, COVID-19aren diagnostiko goiztiarrean espektro zabaleko antibiotikoen erabilera hedatua sustatu da (17). Tratamendu enpiriko horien gehiegizko erabilerak, mikrobiotaren desoreka eragiten duenez, infekzio mikotikoen agerpenerako arrisku faktore ezaguna da (40).

3.3.1.2 ZAINKETA INTENTSIBOETAKO GAILUAK

COVID-19 larriak aireztapen mekanikoaren eta ZIUan egonaldi luzearen beharra eragiten ditu (41). Aireztapen mekanikoak orofaringe jariakinen aspirazio-tasa handitzen du (23). Gainera, aireztapen mekanikoak eta ZIUetan ohikoak diren zain zentralaren kateterrak bezalako dispositibo mediko inbasiboak, mikroorganismoen sarrera-bide izan daitezke (31). Faktore hauek, aurretik deskribatutako beste arrisku-faktoreekin sinergian jardun dezakete COVID-19 gaixo larriengan onddo-infekzioen agerpena faboratzeko (23).

3.3.2 Gaixoaren koeritasunak

SARS-CoV-2 arnas birusa izanda, batez ere arnasbideei kaltea eragiten die. Gainera, aurretiko arnas patologiak dituzten gizabanakoek, hala nola, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa dutenek (42), arnasbideetan kalteak aurkeztuko dituzte. Beraz, onddoen sarrere-bidea askotan arnasbideak direla kontuan hartuta, COVID-19 pairatzen duten gaixoak eta, aldi berean, aurretiko arnas-aparatuko gaixotasunak dituztenak infekzio fungikoak jasateko arrisku-populazioa izango dira (43).

Honetaz gain, COVID-19an garatu daitezkeen onddo-infekzioetarako arrisku gisa hainbat patologia planteatu diren arren, jarraian diabetes mellitusaren garrantzia azalduko da, aztertuena izan baita.

3.3.2.1. DIABETES MELLITUSA

Diabetes mellitusa (DM) COVID-19aren larritasun, ospitalizazio-tasa eta ospitaleratuen heriotza handiagoekin erlazionatu da. Izan ere, COVID-19an gehien behatutako komorbilitateetako bat da, nazioarteko entseguen arabera, ospitaleratutako gaixoen ia % 10ean eta New Yorken ospitaleratutako herenean detektatu delarik (44, 23). COVID-19 gaixo diabetikoengan behatutako hilkortasun altua hipergluzemiak duen ahalmen immunosupresoreari eta honen ondoriozko superinfekzio eta koinfekzio arrisku altuagoari atxiki zaio. Izan ere, gaixoen hipergluzemiak agente etiologiko anitzek eragindako infekzioak pairatzeko aukera bikoizten duela determinatu da, eta onddoei dagokionez, batez ere, erlazio estua erakutsi du kandidiasi eta mukormikosiarekin (23).

Odoleko glukosa maila altua denean, zelula immuneak etengabe erreklutatzen eta aktibatzen dira. Horrek zelula hauen hanturazko-zitokinen jariaketa jarraitua bultzatzen du, hantura iraunkorra sortuko duena. COVID-19an birusaren aurkako immunitate-sistemaren aktibazioak hantura gehiago dakarrenez, gaixo diabetikoengan SARS-CoV-2 infekzioak aurretiko hantura basal horren indartzea ekar dezake, beste patogenoen bigarren mailako infekzioak faboratuz (21), hurrengo atalean azalduko diren mekanismoen bidez.

Hori guztia dela eta, COVID-19arekin ospitaleratutako gaixoengan hipergluzemiaren ondoriozko immunosupresioak faboratu ditzakeen bigarren mailako infekzioak mugatzeko, diagnostikatu gabeko DMak detektatzea eta glukosaren kontrol zorrotza burutzea, diabetikoengan eta gainerako populazioan, garrantzitsua izan daiteke (23).

3.3.3 COVID-19 gaixoaren ezaugarri klinikoak

COVID-19 pazienteek ezaugarri kliniko bereziak dauzkate. Hain zuzen ere, paziente hauetan gehiegizko hanturazko-erantzuna, hipergluzemia, hiperferritinemia eta hipoxia egoera

detektatu dira, bigarren mailako infekzioen agerpena faboratu dezaketenak eta hori dela eta, hurrengo paragrafoetan aztertuko direnak.

3.3.3.1 ASALDURA IMMUNOLOGIKOA

SARS-CoV-2aren infekzioak immunitate-sistemaren anomalia larriekin lotuta dago. Izan ere, paziente hauek T CD4⁺ eta CD8⁺ linfozitoen zenbaketa murriztua eta hantura-zitokinen (IL-2, IL-6, IL-10, tumore nekrosi faktore α [TNF- α]) kontzentrazio altua daukate. COVID-19 gaixoengan aurkitzen diren bi adierazpen horiek IFIen patogenesia bultzatzen du (41). T zelulek infekzio fungikoen aurkako erantzun immunologiko egokitan jokatzen duten paper garrantzitsua ezaguna da. Jakina da zelula horiek ezinbestekoak direla *Candida* espeziearen aurkako defentsan eta dirudenez, CD4⁺ zelulen Th1 eta Th2 azpimoten arteko desorekak *Aspergillus* infekzioa faboratu dezake (45, 23). Bestalde, SARS-CoV-2aren infekzioan ematen den hantura-zitokinen handipenak organo desberdinetan kalteak eragingo dituen hantura ingurunea sortzen du (46). Gaixoen post-mortem azterketetan, biriki mailan, kalte alveolar lauso esanguratsua, mintz hialinoaren eraketa, linfozito interstzialen infiltrazioa eta mikrotronbo baskularren eraketa ikusi dira. Arnasbideen parenkimaren kalte hauekin batera, maila funtzionalean ematen den garbiketa mukoziliarraren alterazioak onddo-infekzioen garapena erraztu dezakete (41).

3.3.3.2 EGOERA DIABETOGENIKOA

SARS-CoV-2aren loturak pankreako AEB2 hartzaileetara bertako irloteen kaltea eta intsulinaren askapenaren gutxipena dakartza. Areko β zelulen asaldura akutu horrek COVID-19 gaixoengan ikusitako hipergluzemia iragankorraren eta behin behineko II motatako Diabetes Mellitusaren agerpena azaltzen ditu (47). Gainera, birus honen infekzioak eragindako hantura-egoera intsulinarekiko erresistentziarekin ere erlazionatu da. Izan ere, IL-6aren kontzentrazio altuak, zitokinen seinalizazioaren supresioaren proteinen (SOCS) espresioa handitzen du. Hauen artean, SOCS-1 eta SOCS-2ak, intsulinak bere eragina burutzeko garrantzitsuak diren seinalizazio molekula batzuei, intsulina hartzaiaren substratuei (IRS), lotu eta, ubikitinazioz, haien degradazioa eragiten dute. Azken hauen degradazioak intsulinaren eraginaren bitartekari diren seinaleztapen-komplexuen muntaiaren aktibazioa galarazten du (48), glukosa zeluletan barneratzeaz arduratzen den GLUT-4 (*glucose transporter type 4*) garraiatzailearen besikulen translokazioa mintzerantz geldiaraziz. Modu horretan, zelulen glukosaren hartzea inhibitzen da eta gluzemiak gora egiten du (49). Beraz, SARS-CoV-2ak pankreako hartzaietara lotzeak intsulina gutxiago jariatzea dakarren bitartean, zitokinen bitarteko kalteak, intsulinaren eragina gutxitzea dakar. Bi gertaera desberdin horien eraginez, COVID-19 gaixoarengan glukosaren

homeostasiaren aldaketa bat emango da, esan bezala bigarren mailako infekzioen garapenarekin erlazionatu dena (23).

3.3.3.3 BURDINAREN HEMOSTASIAREN DESERREGULAZIOA

SARS-CoV-2 eragindako infekzioak ostalariaren burdin mailak handitzen ditu, ustez, birusak hemoglobinan (hb) eta pankreako zeluletan sortutako kalteagatik. SARS-CoV-2aren proteina batzuek (ORF1ab, ORF10, ORF3a) eritrozitoen hb-ren 1- β katea erasotzen dute, hb-ren burdina (Fe) ezegonkortuz eta haren disoziazioa eraginez. Bestalde, infekzioak sortzen duen eta aurretik azaldu den egoera diabetogenikoak zetoazidosi diabetikoa eragin dezake, DM gaixoengan ere ematen dena, pHa gutxituz. Ingurune azido horrek Fe laktoferrinatik eta ferritinatik disoziatzea dakar (39). Bi mekanismo horien bidez COVID-19 pazienteetan odol zirkulazioan Fe maila handitzen da.

Burdin maila altuak serumean, onddoen aurkako defentsarako beharrezkoa den fagozitosi prozesuaren kaltea sortzen du eta gainera, ezaguna denez, burdina onddo patogeno gehienek funtsezkoa dute hazkuntzarako (23). Hori dela medio, elementu horren handipena IFIen eta, batez ere, mukormikosiaren garapenarekin erlazionatu da (39).

3.3.3.4 HIPOXIA EGOERA

COVID-19 gaixoengan asintomatiko edo sintoma gutxi eragiten dituen hipoxia behatu da. Ikerketa baten arabera, hipoxemia COVID-19ak eragindako hanturaren eta kapilarren kaltearen ondorio izan daiteke, hauek odolaren eta ehunen oxigeno-ematea oztopa baitezake (46). Aspergilosiaren, kandidiasiaren eta antzeko infekzioen garapenean parte hartzen duten patogeno fungikoek hainbat egokitzapen garatu dituzte ingurune hipoxikoetan bizirauteko, eta horiei esker, COVID-19 gaixoengan onddoekin infektatzeko aukera handitzen da (23). Hori, adibidez, *Aspergillus* onddoarekin egindako azterketa batean ikusi zen. Entseguak zelula dendritikoak hipoxia ingurune batean (% 1 O₂) *Aspergillus fumigatus*ekin estimulatzean, zelula dendritikoen zitokinen askapena eta heltzea gutxitzen zirela, hots, zelula horien aktibazioa eta funtzioa eragozten zirela, demostratu zuen. Hori dela eta, COVID-19 larriko hipoxiak, *Aspergillus*aren kontrako erantzun immunea oztopatu dezake onddoaren infekzioa faboratuz (50).

3.3.4 Ingurumen baldintzak

Aurreko ataletan azaldu den bezala, COVID-19arekin erlazionaturiko IFI gehienak bereganatzeko bide nagusia arnasbidea da, onddoen infekzio-formak esporak izanik. Hori kontuan hartuta, onddoen esposizioa areagotzen duten ingurumen-baldintzek patogeno hauekin infektatzeko probabilitatean paper garrantzitsua izan dezakete. *Aspergillus* nonhaiko onddoa izanik, haren konidioen kontzentrazioaren handipena eraikuntza-lanak egitean edo

aireztapen egokirik, hots, presio positiborik ez duten geletan pazienteak tratatzen direnean gerta daiteke. Izan ere, *Aspergillus*en infekzioak maizago ikusi dira COVID-19 pandemian birusaren transmisioa murrizteko gomendatu diren presio negatiboko gelak erabiltzean (51,52).

3.4 ONDDO-INFEKZIO NAGUSIEN ARRISKU-FAKTORE ESPEZIFIKOAK

Onddo-infekzioak orokorrean faboratu ditzaketen arrisku-faktoreez gain, onddo bakoitzerako espezifikoak diren arrisku-faktoreak ere badira. Hori dela eta, atal honetan biriketako aspergilosia, kandidiasia eta mukormikosiaren garapena COVID-19 pazienteengan faboratu ditzaketen faktore espezifikoak landuko dira.

3.4.1 COVID-19ari lotutako biriketako aspergilosia

COVID-19 pandemian behatutako CLBAren intzidentzia handiagoa izan da aireztapen mekanikoa jasotzen duten, 65 urte baino gehiago dituzten, aurretik biriketako beste gaixotasuna duten edota immunogutxitu baldintzapean dauden COVID-19 gaixoengan (28). Honekin lotuta, arrisku-faktore potentzialen artean GK-en administrazioa, neutropenia luzea, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa, zelula ama hematopoietikoen transplante alogenikoa (allo-HSCT), organo solidoen transplantea (OST), immunoeskasia hereditarioak, zelula hematopoietikoen minbizia, fibrosi kistikoa eta abar identifikatu dira (42). Gainera, SARS-CoV-2ak eragindako arnas-epitelio kaltea, immunitate-deserregulazioa eta garbiketa mukoziliarraren alterazioak, hau da, birusaren patogenia berak, badirudi lagundu dezakeela baita aspergilosiaren patogenian (25). Hainbat artikuluek aspergilosia COVID-19 pazienteengan GK erabilerarekin erlazionatzeaz gainera, azitromizina eta IL-6aren aurkako farmakoen erabilerarekin ere erlazionatu dute (53).

Hori guztia kontuan hartuta, *Aspergillusek* eragindako infekzioaren prebentziorako COVID-19 larria duten gaixoengan, hauen artean arrisku-faktore potentzialak dituztenak nabarmenduz, onddo-infekzioak faboratu ditzaketen tratamenduen erabilera kontrolatzea egokia izango litzateke (23).

3.4.2 COVID-19ari lotutako kandidiasia

COVID-19 larria duten eta espektro zabaleko ATBak, elikadura parenterala eta prozedura inbaditzaileak jasotzeko aukera gehiago duten COVID-19 gaixoei, edo neutropenia luzea edo beste immunitate-asaldura batzuk dutenek, *Candida* spp.en infekzioak pairatzeko arriskua nabarmen handitua dute (42). ATBen erabilerak mikroorganismo-populazioen oreka alda dezake, *Candidaren* gehiegizko hazkuntza eta infekzioa ahalbidetzen duen ingurunea sorraraziz (23). GKekin edo *tocilizumabekin* tratamenduek, euren ahalmen

immunosupresorea dela eta, ere infekzioa faboratu dezakete. Gainera, DMean ematen den edo GKek eragin dezaketen hipergluzemiak *Candidaren* patogenesia faboratzen du. Izan ere, glukosak ostalariaren ehunetara *Candidaren* atxikipena errazten duen eta fagozitosiaren asaldura eragiten duen proteina baten ekoizpena bultzatzen du (54). Kateterrak jartzea edo aireztapen mekanikoa erabiltzea beste arrisku-faktore gisa dokumentatu dira. Konkretuki, epe luzerako aireztapena arnas eta gernu-traktuko onddo-populazioaren gorakada nabarmenarekin erlazionatu da. Bestalde, kateterren ezarpena patogenoaren sarrera eta ugalketarekin erlazionatu da, eta *Candida* legamiak biofilmak sortzeko gaitasun gehigarria duenez, arazo terapeutiko larriak suposatzen ditu (23).

Horretaz aparte, aurretik deskribatutako COVID-19 pandemiak sortarazitako larrialdi-egoerak, besteak beste, zerbitzu medikoen saturazioa, eta garbiketan eta desinfekzioan aldaketak, onddo hauen infekzioen garapenean lagundu duela seinalatu da. Honen harira, lehen aipatutako *C. aurisaren* agerraldien arrazoi probabletzat, infekzioak prebenitzeko praktikak behar bezala ez betetzea hartzen da (13).

Atal honetan azaldutakoa kontuan izanda, COVID-19 gaixoengan kandidiasi nosokomialak eragindako koinfekzioak saihesteko, arreta handia eskaini behar zaie SARS-CoV-2 infekzioa duten, immunitate asalduraren bat duten eta espekro zabaleko ATBekin, GKekin eta *tocilizumabekin* tratatutako pazienteei, bereziki baldintza horietan, kateterra edo aireztapen mekanikoa bezalako gailu inbasiboak jartzen bazaizkie (23).

3.4.3 COVID-19ari lotutako mukormikosia

CLM larrien kasuak, batik bat DM edo zetoazidosi diabetikoa duten edo esteroideekin tratamendupean dauden COVID-19 pazienteengan kuantifikatu dira (34). Trauma, zelula hematopoietikoen minbizia, neutropenia luzea, allo-HSCT eta OST duten COVID-19 gaixok ere mukormikosiaren garapenerako arrisku-populazio gisa identifikatu dira (42). COVID-19 gaixo larrian bereizgarriak diren ezaugarri klinikoek, Mucoralesen sarrera eta hazkuntza faboratu dezaketela ikusi da. Izan ere, onddoaren sarrera glukosak erregulatutako 78 proteina (GRP78) handipenarekin erlazionatutako lesio endotelialari esker gertatzen da. GRP78 proteina HSP70 (*heat shock protein 70*) familiako kidea da, normalean zelula endotelialen erretikulu endoplasmikoan (EE) kokatuta dagoena. SARS-CoV-2 infekzioan, non glukosa altua den eta azidosia dagoen, GRP78aren adierazpena handitzen da. Proteina hau zelula endotelialen EEtik azalerraino migratuko da eta bertan, Mucoralesek adierazten duten espora-estalkiaren proteina homologoekin (*spore coat protein homologs* ingelesez [CoH]) elkartuko da onddoaren endozitosisia ahalbidetuz. Sarrera behin gertatuta, COVID-19an dagoen odol-zirkulazioko burdinaren kontzentrazio altuak Mucoralesen hazkuntza faboratuko du (39).

Hori guztia dela eta, COVID-19a duten eta GKEkin tratamendupean dauden gaixo diabetikoengan Mucorales ordeneko onddoen infekzioak susmatzeak mukormikosi larriak ekiditen lagundu dezake (23).

3.5 COVID-19 GAIXOENGAN DETEKTATUTAKO ERAGILE FUNGIKO NAGUSIEN DIAGNOSTIKOA

COVID-19ari lotutako IFI batzuen eragileak behin ezagututa, hurrengo pausoa onddo eragile nagusienak nola diagnostikatu daitezkeen ezagutzea izango zen. Patogeno fungikoen diagnostikoak gaixoaren historia klinikoa, arrisku-faktoreak eta sintomak kontuan hartzeaz gain, azterketa fisikoen behaketak eta laborategiko proben zein irudien emaitzak ere barne hartzen ditu (55, 56). COVID-19 larria duten gaixoengan onddo-infekzio baten susmoa edukita, honako frogak burutzen dira laborategian: (i) mikroskopia zuzena eta kultiboa; (ii) histopatologia; (iii) antigorputzen (serologia) eta antigenoen (1–3-β-D-glukano [BDG] eta galaktomananoa [GM]) detekzioa; (iv) teknika molekularrak: polimerasa kate-erreakzioan (PCR) oinarritutako metodoak (42). Patogenoa identifikatu ondoren, tratamendu eraginkorrak ezartzeko, errutinaz egiten ez diren farmako antifungiko sentikorrek hautatzeko sentikortasun antifungikoaren testak egiteko aukera dago (35,42).

CLBA, COVID-19an nagusi den onddoen ondoriozko gaixotasuna denez (21) eta mukormikosia, COVID-19 pandemian gaixotasun emergentea bilakatu denez (39), jarraian bi horien inguruko diagnostikoan sakonduko da.

3.5.1 COVID-19ari lotutako biriketako aspergilosiaren diagnostikoa

CLBA, aspergilosia iradoki dezakeen birika-irudiak (noduluak edo barrunbeak) dauzkaten pazienteetan, eta aurkikuntza tipikorik ez duen eta eragile ezagunik ez duen arnas hutsegite luze zein errepikakorrak dituzten COVID-19 gaixoengan susmatu behar da (28). Onddo eragilea detektatzeko, toraxeko erradiografia edo biriken tomografia konputerizatua bezalako irudi bidezko diagnostiko-probak egitea lagungarria izan arren (55), infekzioa demostratzeko laginak jaso behar dira. Biriketako aspergilosi inbaditzailearen diagnostikorako aukerazko laginak biriki-biopsia eta bronkoskopia bidez lortutako garbiketa bronkoalbeolarraren (GBA) likidoa dira (24). Diagnostikoaren ebidentzia onddoen hazkuntza, ingurune esteril batetik jasotako laginetik, eta hifen ehun-inbasioa erakusten duen azterketa histopatologikoa konbinatuz lortzen da. Hala ere, mikroskopia azterketak zein hazkuntzak ez dute sentikortasun altua (28) eta COVID-19 gaixoengan biopsiak, arrisku altuko prozedurak izateagatik, batzuetan ez dira egiten (24).

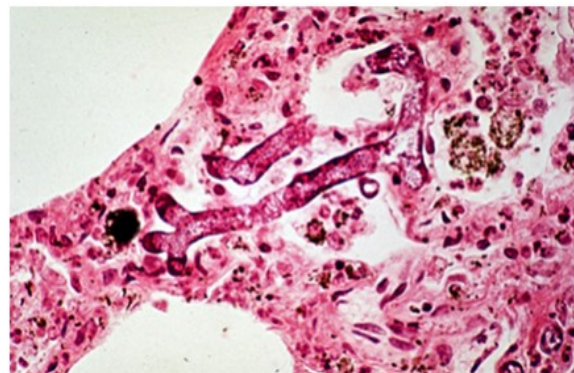
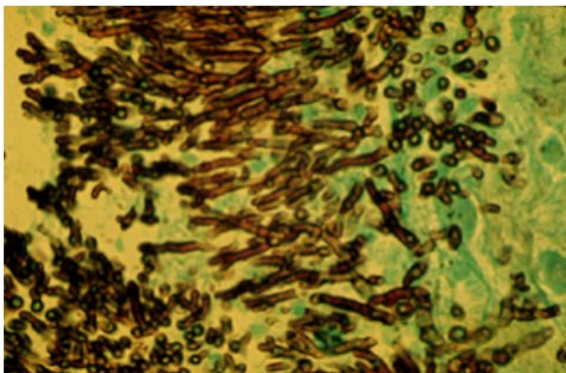
CLBAren susmopean, oro har, arnasbideen azterketa ahalbidetzen duen bronkoskopia egiten da eta laginen lorpenerako, lesioen azterketa ahalbidetuko duen GBA egiten da. Praktika horrekin eskuratzen den GBArekin mikroskopia, hazkuntza, biomarkatzaileen detekzioa (GM eta BDG) eta PCR frogak egiten dira. Behe arnasbideen lagin horren bilketak SARS-CoV-2aren aerosolen sorrera arriskuagatik zenbaitetan baztertua izan da, baina diagnostikoa frogatzeko beharrezkoa izaten da (28).

Biopsia eta GBA lortzeko prozedurek aurkezten dituzten arriskuengatik baztertuz gero, inbasiboak ez diren metodoen bidez beste lagin batzuk jaso daitezke. Lagin horietako askok, nahiz eta hainbat diagnostiko probetarako ez diren balidatu, terapia antimikotikoa ezartzeko erabilgarriak izan daitezke, hala nola arnas jariakinetan *Aspergillus* spp.en hazkuntza edo hifen behaketa (28). GBaren alternatiba gisa, biriketako aspergilosi inbaditzailea diagnostikatzeko behe arnas traktuko laginak jasotzea posible egiten duen eta esposizio arrisku txikiagoa duen garbiketa ez-bronkoskopikoa dago. Hala ere, lagin hau antigenoen detekziorako eta PCR saiakuntzetarako ez dago balidatua. Xurgapen trakeala intubatutako gaixoengan, eta karkaxa, gaixo gehienengan erraz lortzeko laginak direnak, GBaren likidoa baino fidagarritasun baxuagoa dute, ez daude balidatuak antigenoen detekziorako eta gainera, frogetan emaitza positiboak eskuratzek goiko arnasbideen kolonizazioa erakutsi dezakete. Hori dela eta, azken bi horiek jasotzeak, beste laginekin burututako diagnostiko-proba batzuekin konbinatzearen beharra dakar. Serumak, eskuratzeko erraza dena, biriketako aspergilosi inbaditzailearen adierazgarritasun altua erakusten du. Gainera, lagin hau GM eta BDG detekziorako, PCR frogetarako eta denbora gutxian onddoaren infekzio aktiboaren presentzia ahalbidetuko duen immunokromatografia frogan oinarritzen den *point of care* baterako (57), hots, alboko fluxuko entsegurako (LFA) balidatua dago. Hala ere, serumaren azterketak gaixo ez neutropenikoengan sentikortasun aldakorra duela behatu da eta honekin batera, CLBA konfirmatuta duten COVID-19 gaixoengan negatibo eman dezakeela (24). Horregatik, COVID-19 populazioan biomarkatzaile serikoen erabilera diagnostikoa ez da argia. Hala ere, emaitza positiboak aspergilosi inbatzailearen diagnostikoa egiaztatu dezaketenez, errutinaz burutu egiten da (28).

Arnas laginen azterketa mikroskopiko zuzena, CLBAan, *Aspergillus* spp.en berezigarriak diren elementuak bistaratzean oinarritzen da. Onddo haritsuak behatzeko kalkofluor zuria erabiltzen da (28). Lagineko onddoa *Aspergillus*tzat hartzeko, hifa hialino septatu eta estuak (3-6 μ m-tako zabalera), eta angelu zorrotz dikotomikokoak dauzkaten adarkadurak behatu behar dira, beti ere, mikroskopiopon onddo honek beste onddo haritsuarekin (*Fusarium* spp. eta *Scedosporium* spp.) duen antzekotasuna kontuan hartuz (28).

Lehen adierazi den bezala, aspergilosi inbaditzailearen diagnostikoa frogatuta gelditzen da lagin esteril batean *Aspergillus*aren hazkuntzaren egiaztapena eta hifen ehun-inbasioa erakusten duen histologia-azterketarekin batera burutzen bada. Laborategian, *Aspergillus* spp.ek hazkuntza azkarra dute (1-3 inkubazio egun) (28). Hazkuntza 37 °C-tan egin behar da, onddoentzako ingurune espezifikoetan (42). Sabouraud agar-plaketan adibidez, *Aspergillus*en koloniak espeziearen arabeko kolore askotako konidioforo-eremu trinko gisa agertzen dira (58). Esporulazioa, esporen egitura aztertzeko eta espezie-konplexu mailako diagnostikorako beharrezkoa da, baina azken horren behin betiko diagnostikoa ezartzeko, proba molekularren premia dago (28).

Histopatologia azterketari dagokionez, biriki-biopsia lagina erabiliz burutzen da eta Grocott-Gomoriaren metenaminadun zilarren (GMS) edo aldizkako Schiff-azidoaren (PAS) tindaketak burutuz, mikroskopia azterketa zuzenean deskribatutako morfologia berdina ikusi behar da. Kasu honetan, beste onddoekin, geroago azalduko den Mucoralesekin barne, duen parekotasuna dela eta (**1. irudia**), genero eta espeziea kultibo bidez konfirmatzea beharrezkoa da (28).



1. irudia. *Aspergillus fumigatus*en (ezkerra) eta Mucorales ordeneko *Rhizopus arrhizus*aren (eskuina) bereizgarriak diren egitura mikroskopikoak. A. *fumigatus*en adarkadura angularreko hifa septatuak biriki-ehunean zilarrezko tindaketarekin (x400). R. *arrhizus*aren hifak biriki-ehunean hematoxilina-eosina tindaketarekin (28).

Aurretik onddoen horma zelularren biomarkatzaileen, BDG eta GM antigenoen, detekzioari egin zaio erreferentzia. Biak komertzializatuta dauden immunoentsegu entzimatiakoen bidez neurtzen dira, baina BDGk onddo desberdinen (*Candida* spp., adibidez) horma zelularreko osagaia izanda, IFI desberdinetan positiboa emango du. Aldiz, GMk, *Aspergillus*en polisakarido espezifikoa izanda, aspergilosia detektatzeko espezifikoa izango da. BDG soilik serumean detektatu daiteke, eta GMA berriz, serumean zein GBAko likidoan aztertu daiteke (28). GM antigenoa edozein lagin horietatik abiatuz, LFA teknikaren bidez detektatu daiteke. Hala ere, biriketako aspergilosi inbaditzailearen detekziorako GBA likidoaren LFAk

errendimendu egokia eta fidagarritasuna aurkezten duela ikusi den arren, CLBA diagnostikatzeko datu espezifikoak urriak dira oraingoz (24).

Bestalde, odol- eta arnas-laginetan patogeno fungikoen detekzioarako sentikortasun eta espezifikotasun handia eskaintzen duten azido nukleikoak detektatzeko eta anplifikatzeko teknikak aurkitzen dira (59). Konkretuki, seruma, plasma, guztizko odola edota GBA likidoa erabiliz buruturiko PCRa da teknika erabiliena (28). Teknika honekin sentikortasun maximoa lortzeko, denbora errealean burututako PCR anizkoitza erabiltzea gomendatzen da (59). Teknika hauen itua DNA erribosomiko nuklearraren barne-gune tarte transkribatuaren (ITS) eskualdea, ITS-1, 5.8S eta ITS-2 hartzen dituena, izaten da (60). ITS sekuentzien kasuan, *Aspergillus* generoko espezieak bereizteko, identifikazio-markatzaile berri bat behar izaten da. Hori dela eta, ITS eskualdea onddoa espezie-konplexu mailan identifikatzeko erabiltzea gomendatzen da, eta konplexuaren barruan espezie bakoitza identifikatzeko, proteinak kodetzeko *locus* bat, hala nola, «tubulina» (BenA) edo «kalmomodulina» (CaM) erabiliko da (60). *Aspergillus*entzako PCR froga positiboak ingurune kliniko egokian ustezko diagnostikoa ezar dezake, diagnostikoaren ziurtasuna bi emaitza positibo edo gehiagorekin handitzen delarik (28).

3.5.2 COVID-19ari lotutako mukormikosiaren diagnostikoa

CLBAk bere prebalentziagatik arreta handia jaso badu ere, mukormikosia bezalako beste infekzio batzuk bigarren maila batean geratu dira. Ustez, susmo klinikorik ez izateak eta Mucorales ordeneko onddoak isolatzeko oztopoak faboratu dute CLMaren infradiagnostikoa (61).

Mukormikosia, aurretik aipatu bezala, GKekin tratamenduan dauden gaixo diabetikoengan susmatu behar da (23). Infekzioaren diagnostikoa, histopatologikoki mikroorganismoa ehunean identifikatzean eta ondorengoko hazkuntza bidezko confirmazioan datza (35). Infekzioaren adierazpen klinikoaren arabera, eskatu daitezkeen irudi-probak desberdinak izan daitezke. Hori dela eta, ROCMren susmoa izanez gero, burmuineko kontrastea eta sinu paranasalen erresonantzia magnetikoa burutuko dira, eta biriketako infekzioaren kasuan, toraxeko tomografia konputerizatu sinplea (34). Jarraian, laginak jasoko dira, aldakorrek izango direnak, besteak beste, karkaxa, GBAREN likidoa edo larruazal lesioko laginak jaso daitezke (42). Ondoren, diagnostiko goiztiarra aurrera eramateko funtsezkoa den azterketa mikroskopikoa burutuko da. Mucoralesen hifa zenoitikoak (ez tabikatuak), zabalak eta adarkatuak (normalean 90ºko angeluan) behatuko dira kalkofluor zurian, freskoan edo Giemsa tindaketan (34). Biopsien kasuan, azterketa histopatologikoa egingo da, honetarako lagin egokiena kaltetutako ehunen biopsia izanik. Infekzioaren baieztapenerako, aurretik

aipatutako itxura duten hifen ehunen inbasioa ikusi behar da, hematoxilina-eosina (HE), PAS edo GMS tindaketak erabiliz (34).

Diagnostikoa berresteko, laginen hazkuntza egingo da eta tabikatu gabeko onddoak azkar hazten direnez, proba positibo izanda, koloniak 24-48 ordutan berreskuratuko dira. Bi tenperaturatan, 28 °C eta 35-37 °Ctan, burutu behar da inkubazioa, ohiko hazkuntza-medioetan (Agar Sabouraud glukosatua edo eztizkoa, Garun bihotz infusio agarra). Esporak daraman egitura ikusi nahi bada, agar Czapek eta beste batzuk erabili daitezke. Agarrean hazten den onddoa Mucorales gisa identifikatzeko, beltz-grisaxka edo zuri kotoidun koloreko koloniak behatu behar dira (34).

Hala ere, frogetan lortzen diren emaitzak kontu handiarekin interpretatu behar dira. Batzuetan, laborategian ez da onddoaren hazkuntza lortzen, eta lortzen bada, onddoa ingurunean topatu daitekeenez, hazkuntza inguruneke kutsaduraren ondorioa izan liteke. Beste batzuetan, Mucoralesen ezaugarri diren egiturak histopatologia bidez behatzeak ez du infekzioa frogatzen, onddoaren kolonizazioak ere posibleak direlako (35).

Mucorales ordeneko onddoen kasuan, GM eta BDG frogak ez dira diagnostiko-probak, antigeno hauek orden honetako onddoen horma zelularreko osagaiak ez direlako (35). Bestalde, aipatu beharra dago ikerketek lagin histologikoetan PCR tekniken bideragarritasuna erakutsi dutela eta gainera, badirudi kultiboak negatiboak diren kasuetan, metodo molekular hauek etorkizun handikoak direla. Kultibo eta PCR teknikak ez ezik, infekzioaren eragile diren espezieen identifikaziorako, MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) eskuragarri dago (35). Hala ere, proba hau burutzeko datu-base egokiak beharrezkoak dira, eta gaur egun laborategi askok ez dute ekipamendurik. Horrela bada, teknika hau birus eta bakterioen identifikaziorako oso erabilgarria den arren, onddoen identifikaziorako oraindik ez dago estandarizatuta (42).

Azkenik, aipatu beharra dago CLBaren eragilea CLM eragiten duenatik bereizteak berebiziko garrantzia duela, Mucorales ordeneko espezieek aspergilosi inbaditzailearen aukerazko tratamenduarekiko, borikonazolarekiko, sentikortasunik aurkezten ez dutelako (28). Hori dela eta, IFI hauen diagnostikorako aurretik aipatu diren teknika guztiak batzeko eta aldi berean, bien detekzioaren arteko desberdintasun nagusienak ikusteko, hurrengo taula prestatu da (**1.taula**).

1.taula. CLBAren eta CLMren diagnostikorako aukeran dauden tekniken eta laginen laburpena.

		CLBA	CLM
Zein COVID-19 gaixoengan susmatu?		<ul style="list-style-type: none"> •Biriki-irudietan nodulu / barrunbeak dutenengan •Arnas hutsegite luze eta errepikakor dutenengan 	<ul style="list-style-type: none"> •GKekin tratramenduan dauden diabetikoengan
Diagnostiko Teknikak	Irudiak	Biriki / torax	Aurkezpen kliniko arabera
	Mikroskopia (biak hifa hialino)	Septatu estuak, adarkadura erregularrekin	Septatu gabe, zabalak, 90°eko angeluko adarkadurekin
	Hazkuntza	37 °C-tan	28 °C eta 35-37 °C-tan
	Histopatologia	Biriki biopsiarekin (GMS/ PAS tindaketa)	Kaltetutako ehunarekin (HE/ GMS/ PAS tindaketa)
	GM eta BDG	ELISA / LFA	—
	Molekularrak	PCR	PCR / MALDI-TOF MS
Laginak	Egokienak	Biriki biopsia, GBA likidoa	Aurkezpen kliniko arabera (adb.larruazal, GBA likido)
	Beste batzuk aukeran	GEB, xurgapen trakeala, karkaxa, seruma .	
Diagnostikoaren berrespenerako frogak		Azterketa histopatologikoa eta hazkuntza	

Laburdurak: CLBA, COVID-19ari lotutako biriketako aspergilosia; CLM, COVID-19ari lotutako mukormikosia; GK, glukokortikoide; GMS, Grocott-Gomoriren metenaminadun zilarra; PAS, aldizkako Schiff-azidoa; HE, hematoxilina-eosina; GM, galaktomananoa; BDG, 1–3-β-D-glukano; ELISA, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*; LFA, alboko fluxu entsegua; PCR, polimerasa kate-erreakzioa; MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*; GBA, garbiketa bronkoalbeolarra; GEB, garbiketa ez bronkoalbeolarra.

4. ONDORIOAK

Lan honetan aztertu den bezala, COVID-19 gaixoen bilakaeran eragin negatiboa duten bigarren mailako infekzioen artean, infekzio fungikoak nabarmentzekoak dira, heriotza-tasa altua erakusten dutelako. Hau horrela izan arren, patogeno hauek askotan aintzat ez hartzeak eta aurkezten dituzten detekziorako zailtasunek, COVID-19 pandemian merezi zuten arreta izatea eragotzi dute. COVID-19an onddo-infekzioen eragile nagusi gisa, *Aspergillus* spp., *Candida* spp. eta Mucorales ordena aztertu dira, aspergilosiaren, kandidiasiaren eta mukormikosiaren eragileak direnak, hurrenez hurren. Konkretuki, *Aspergillus* spp.ak COVID-19 pazienteengan koinfekzioan gehien notifikatu diren onddoak izan dira, % 33rainoko prebalentzia aurkeztuz paziente hauengan. Gainera, COVID-19 pazienteengan genero honetako espezieek eragindako infekzioek hilkortasun altua erakutsi zuten, pazienteen erdia heriotzara eramanez, eta hortaz, heriotza-kausa nabarmena izan daiteke paziente hauetan.

Bestalde, lan honetan, COVID-19 pazienteengan onddoen koinfekziak pairatzeko arrisku-faktoreak identifikatu dira. Hauen artean, ospitaleko terapiari dagokionez, alde batetik, tratamendu immunosupresoreak, bereziki glukokortikoideak, eta espektro zabaleko antibiotikoak eta bestetik, prozedura mediko inbasiboak nabarmendu dira. Pazienteen koeritasunei dagokionez, Diabetes Mellitusa, hipergluzemiak duen eragin immunosupresoreagatik, infekzio fungikoen garapenerako arrisku-faktore garrantzitsutzat hartu da eta aztertutako kandidiasi eta mukormikosiarekin erlazioa daukala behatu da. Gainera, COVID-19 pazienteen ezaugarri kliniko bereziek, konkretuki, birika mailako kaltea, hipoxia egoera, hantura-egoera eta burdinaren zein glukosaren hemostasiaren asaldurek mikosien agerpena faboratu dezakete. Beraz, lan honetan bildutako arrisku-faktoreak kontuan hartuta, COVID-19arekin ospitaleratutako gaixoengan bigarren mailako onddo-infekzioen agerpena prebenitzeko gomendagarria izan daiteke glukosaren kontrol zorrotza mantentzea, diagnostikatu gabeko DMaren detekzioa burutzea eta espektro zabaleko ATBen, GK en zein beste terapia immunosupresoreen tratamenduak gertutik jarraitzea gomendatu daiteke. Onddoen koinfekzioak ekiditeko gomendio orokor hauetaz gain, badira onddo espezie bakoitzarekiko espezifikoak diren neurriak. Zentzu honetan, behatu da *Aspergillus* spp.en koinfekzioak ekiditeko, terapia immunosupresoreen kontrola bereziki eraginkorra izan daitekela. *Candidak* biofilmak sortzeko daukan gaitasuna dela eta, mikroorganismoaren sarrera eta ugalketa ahalbidetu dezaketen gailu medikoak gainbegiratzea neurri gehigarri eraginkorra izan daiteke. Bestalde, Mucorales ordenaren kasuan, GK tratamenduen jarraipenak eta hipergluzemiaren zuzenketak infekzioa pairatzeko aukera murriztu dezake.

Behin COVID-19an infekzio fungikoen susmoa izanik, eragilearen diagnostikorako proba anitzak eskuragarri daude. Hala ere, horiek askotan ez dira patogenoarekiko espezifikoak, denbora hartzen dute, muga esanguratsuak dituzte edo oraingoz COVID-19 gaixotengan datuak urriak dira. Gainera, sentikortasun eta espezifikotasun altuko proba molekularrak, etorkizun handiko metodotzat hartzen direnak, onddoen diagnostikorako ez daude estandarizatuta. Horrek guztiak agerian uzten du zeregin handia dagoela oraindik gaixotasun larriak eragiten dituzten patogeno hauen detekzio teknikak garatzeko eta hauen artean, aurkezten dituzten abantailengatik, biologia molekularrean oinarritutako tekniken (PCR, MALDI-TOF MS bezalakoak) estandarizazioaren alde ikertu eta lan egin behar dela.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [kontsulta, 2022/05/15]. Alución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [kontsulta, 2022/04/22]. Tablero de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19). Eskuragarri: <https://covid19.who.int/>
3. Plaza-Ramos J, Alcami J, Oteo-Iglesias J, Pollán-Santamaría. INFORME CIENTÍFICO-DIVULGATIVO: UN AÑO DE CORONAVIRUS SARS-COV-2. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2020.
4. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
5. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico [Internet]. Pamplona; CUN.es; [kontsulta, 2022/05/27]. Eskuragarri: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/virion>
6. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. España: Ministerio de Sanidad; 2020.
7. Mohamed A, Rogers TR, Talento AF. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):115. doi: 10.3390/jof6030115.
8. Apostolopoulou A, Esquer Garrigos Z, Vijayvargiya P, Lerner AH, Farmakiotis D. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(10):807. doi: 10.3390/diagnostics10100807.

9. Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodríguez A, Andaluz Ojeda D, Martín-Loeches I, Díaz E et al. Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI. *Med Intensiva*. 2021;45(8):485-500.
10. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [kotsulta, 2022/05/17]. Hepatitis D. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/newsroom/factsheets/detail/hepatitisd#:~:text=La%20hepatitis%20D%20es%20una, posible%20en%20ausencia%20del%20VHB.>
11. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiol*. 2020;15:1405-1413.
12. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020:S0213-005X(20)30404-3. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003.
13. Baddley JW, Thompson GR 3rd, Chen SC, White PL, Johnson MD, Nguyen MH et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab510. doi: 10.1093/ofid/ofab510.
14. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403.
15. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364.
16. Palmeri L, Agrazio E, Barbariol P, Bella A, Benelli E, Bertinato L et al. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy. *Italia: Instituto Superior de Sanidad*; 2022.
17. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol*. 2020;37(2):41-46.
18. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(18):7777-7785.
19. Devnath P, Dhama K, Tareq AM, Emran TB. Mucormycosis coinfection in the context of global COVID-19 outbreak: A fatal addition to the pandemic spectrum. *Int J Surg*. 2021;92:106031. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.106031.
20. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057.

21. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP et al.. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe*. 2022. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00237-8.
22. Pakzad R, Malekifar P, Shateri Z, Zandi M, Akhavan Rezayat S, Soleymani M et al. Worldwide prevalence of microbial agents' coinfection among COVID-19 patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(1):e24151. doi: 10.1002/jcla.24151.
23. Amin A, Vartanian A, Poladian N, Voloshko A, Yegiazaryan A, Al-Kassir AL et al. Root Causes of Fungal Coinfections in COVID-19 Infected Patients. *Infect Dis Rep*. 2021 4;13(4):1018-1035.
24. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
25. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):415-434.
26. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. United States: CDC; 2022 [kontsulta, 2022/05/30]. Fungal Diseases and COVID-19. Eskuragarri: <https://www.cdc.gov/fungal/covid-fungal.html>
27. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Buil JB et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):819-834.
28. Patterson TF. *Diagnosis of invasive aspergillosis*. Washington MA: Post TW; 2021.
29. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, De Prost N et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):180-190.
30. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021;64(9):1083-1091.
31. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):211. doi: 10.3390/jof6040211.
32. Organización Mundial de la Salud. *Actualización Epidemiológica: Brotes de Candida auris en servicios de atención a la salud en el contexto de la pandemia de COVID-19*. Ginebra: OMS; 2021.

33. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(4):298. doi: 10.3390/jof7040298.
34. Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. Ginebra: OMS; 2021.
35. Gary M. Mucormycosis (zygomycosis). Walhamm MA: Post W; 2022.
36. Alcalá L, Muñoz P, Peláez T, Bouza E. Aspergillus y aspergilosis. Madrid: SEIMC; 1997.
37. Leading International Fungal Education (LIFE) [Internet]. Reino Unido: LIFE [kontsulta, 2022/05/12]. CONCIENTIZACIÓN Y DEFENSA>CONOCER LOS HECHOS; EL TAMAÑO DEL PROBLEMA. Eskuragarri: <https://www.life-worldwide.org/esp/awareness-advocacy>
38. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the ECMM in cooperation with MSG. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
39. Lugito NPH, Cucunawangsih C. How Does Mucorales Benefit from the Dysregulated Iron Homeostasis During SARS-CoV-2 Infection? *Mycopathologia*. 2021;186(6):877-882.
40. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies *no albicans*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):380-4.
41. Khatri A, Chang KM, Berlinrut I, Wallach F. Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient - Case report and review of literature. *J Mycol Med*. 2021;31(2):101125. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.
42. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 2020;185(4):599-606.
43. Kamrul-Hasan AB, Selim S. Mucormycosis, The Deadly New Worry to COVID-19 Pandemic. *Mymensingh Med J*. 2021;30(3):874-880.
44. Gazzaz ZJ. Diabetes and COVID-19. *Open Life Sci*. 2021;16(1):297-302.
45. van de Veerdonk FL, Netea MG. T-cell Subsets and Antifungal Host Defenses. *Curr Fungal Infect Rep*. 2010;4(4):238-243.
46. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9(3):e14726. doi: 10.14814/phy2.14726.
47. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):297-298.

48. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem.* 2002;277(44):42394-8.
49. Pasrija R, Naime M. Resolving the equation between mucormycosis and COVID-19 disease. *Mol Biol Rep.* 2022;49(4):3349-3356.
50. Fliesser M, Wallstein M, Kurzai O, Einsele H, Löffler J. Hypoxia attenuates anti-*Aspergillus fumigatus* immune responses initiated by human dendritic cells. *Mycoses.* 2016;59(8):503-8.
51. Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, Abdolrasouli A, Denning DW, Johnson E et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002554. doi: 10.1183/13993003.02554-2020.
52. Ichai P, Saliba F, Baune P, Daoud A, Coilly A, Samuel D. Impact of negative air pressure in ICU rooms on the risk of pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):538. doi: 10.1186/s13054-020-03221-w.
53. García-Clemente M, Forcelledo-Espina L, Martínez-Vega L, Lanza-Martínez A, Leoz-Gordillo B, Albillos-Almaraz R et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in a Tertiary Hospital. *J Fungi (Basel).* 2022;8(2):97. doi:10.3390/jof8020097
54. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes.* 1990;39(3):271-5.
55. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. United States: CDC; 2021 [kantsulta, 2022/05/11]. Diagnosis and Testing for Aspergillosis. Eskuragarri: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/diagnosis.html>
56. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. United States: CDC; 2021. [kantsulta, 2022/05/11]. Diagnosis and testing for Mucormycosis. Eskuragarri: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/diagnosis.html>
57. Serin I, Dogu MH. Serum *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay for the diagnosis of invasive aspergillosis: A single-centre study. *Mycoses.* 2021;64(6):678-683.
58. Dudakova A, Spiess B, Tangwattanachuleeporn M, Sasse C, Buchheidt D, Weig M et al. Molecular Tools for the Detection and Deduction of Azole Antifungal Drug Resistance Phenotypes in *Aspergillus* Species. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(4):1065-1091.
59. Perlin DS, Zhao Y. Molecular diagnostic platforms for detecting *Aspergillus*. *Med Mycol.* 2009;47 Suppl 1:S223-32. doi: 10.1080/13693780802126583.
60. Powers-Fletcher MV, Hanson KE. Molecular Diagnostic Testing for *Aspergillus*. *J Clin Microbiol.* 2016;54(11):2655-2660.
61. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia.* 2021;186(2):289-298.