

## **Coinfecciones y sobreinfecciones**

### Estrategia de búsqueda:

Co-infection and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

VAP and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

Pseudomonas and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

Pneumonia and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

Respiratory superinfection and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

Fungal and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

Aspergillus and COVI or COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2

CAPA and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

Invasive Aspergillosis and [(COVID)or (COVID-19 or SARS-2 or SARS=COv-2)]

### **Pregunta 8. ¿en qué pacientes con COVID-19 debemos iniciar tratamiento antibiótico al ingreso en UCI?**

- *Recomendamos el tratamiento empírico precoz de la posible coinfección bacteriana pulmonar (alta sospecha clínica, secreciones purulentas, elevación biomarcadores, antígenos positivos..) al ingreso del paciente en UCI con infección por COVID-19 debido a que la presencia de ésta se asocia a mayor mortalidad. A-III*
- *Recomendamos la evaluación diaria de la posibilidad de desescalada o suspensión del tratamiento antibiótico. A-II*
- *Recomendamos suspender el tratamiento antimicrobiano de forma precoz tras descartar la presencia de coinfección. A-III*

### Justificación:

Son varios los mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de coinfección bacteriana en las infecciones víricas (1,2). A pesar de que las series recientemente publicadas documentan una incidencia de coinfección bacteriana en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 menor del 5% (3,4), es conocido que la coinfección se relaciona con los casos más graves y aparece con mayor frecuencia en los pacientes que ingresan en UCI (4–6), tal y como demuestra un reciente metanálisis inglés (7) en el que

el porcentaje de coinfección alcanzó un 14%. Asimismo, conllevan un peor pronóstico, habiéndose descrito tasas de mortalidad en UCI en nuestro país hasta del 57,1% en estos casos (6,8). Un amplio metanálisis canadiense, que contemplaba el análisis de más de 3000 pacientes, publicado por Langford y cols (9) corroboró estos datos. El estudio evaluó la presencia de coinfección bacteriana. El 3.5% de los pacientes presentó coinfección, la infección bacteriana fue más frecuente en los pacientes ingresados en UCI (8.1%, frente a un 5.9% en salas de hospitalización), en cambio, un 71.8% de los pacientes incluidos recibieron antibióticos. Un estudio retrospectivo francés, por el contrario, documentó un 28% de coinfección en las primeras 48 horas de ingreso en UCI (10).

Por tanto, en los casos de insuficiencia respiratoria grave, con necesidad de soporte respiratorio, es mandatorio contemplar esta posibilidad y recomendar una búsqueda diagnóstica proactiva de la coinfección.

Desde el punto de vista clínico, esta sospecha puede fundarse en la constatación de la presencia de secreciones de aspecto purulento o broncorrea, que no suelen estar presentes en las neumonías víricas, caracterizadas por presentar tos seca.

Aunque no se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico en función de un valor aislado de procalcitonina (11), este biomarcador es más específico que la PCR y se le atribuye un alto valor predictivo negativo para descartar coinfección bacteriana en las neumonías virales (12,13). La toma de muestras respiratorias al ingreso en UCI es recomendable, junto con la extracción de hemocultivos y estudio de antigenuria

Parece lógico, además, y de igual modo que la Surviving Sepsis Campaign en sus recomendaciones para pacientes COVID-19 en UCI, y dado que no disponemos de estrategias validadas que consigan identificar satisfactoriamente aquellos pacientes con/sin coinfección bacteriana, considerar el inicio precoz de antibioterapia y su retirada en caso de no documentarse la presencia de infección, teniendo en cuenta el aumento descrito de mortalidad en estos pacientes (14).

En varias series se describen *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* como causas más frecuentes de coinfección al ingreso (4–6,10,15). En el metanálisis inglés citado previamente llama la atención la alta incidencia

de *Mycoplasma pneumoniae* (en torno al 40% del total de las coinfecciones), sin duda relacionado con el uso de técnicas de PCR (7), sin embargo la coinfección vírica fue solo del 3%. Cabe destacar que el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y otros tipos de microorganismos multirresistentes reportada es muy baja, así como la nula incidencia de infección fúngica (10,15). Por todo ello, recomendamos como tratamiento la combinación de una cefalosporina de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima con levofloxacino o azitromicina y, en función de los resultados microbiológicos y de los biomarcadores, ajustar o retirar a las 48-72 horas, dado que la desescalada antibiótica en nuestras unidades es una práctica documentada y segura (16).

Debemos tener en cuenta que en UCI ingresan las formas más graves de insuficiencia respiratoria por SARS-CoV-2, y pueden hacerlo desde el servicio de Urgencias sin haber recibido tratamientos previos o desde planta de hospitalización tras haber recibido tratamiento con corticoides y/o inmunomoduladores, que han sido relacionados con un mayor riesgo de aparición de infecciones oportunistas (17,18).

Independientemente de estos aspectos, el propio virus se ha relacionado con la alteración de la función linfocitaria, sobre todo en las formas clínicas graves (19), y además, el desarrollo de SDRA en otras infecciones víricas como Influenza A, se asocia con una disfunción linfocitaria (20) que se ha relacionado con un aumento de la incidencia de infección fúngica invasora, por lo que la sospecha de esta etiología al ingreso en UCI es mandatoria. Hay notables experiencias publicadas que documentan este aumento de incidencia de aspergilosis pulmonar en pacientes críticos con COVID-19 (21–25).

**Pregunta 9. ¿Cuál debe ser la estrategia diagnóstica en estos pacientes con sospecha de sobreinfección durante la estancia en UCI?**

- *El riesgo de sobreinfección bacteriana y fúngica en los pacientes con COVID-19 grave sometidos a ventilación mecánica es muy elevado. Sugerimos implementar una estrategia diagnóstica y un tratamiento empírico precoz. A-III*
- *Sugerimos la búsqueda microbiológica activa en todos los pacientes con ingresos prolongados en UCI (superior a 7 días) ante la sospecha de sobreinfección. A-III*
- *Sugerimos la toma muestras del tracto respiratorio inferior en los pacientes COVID-19 con sospecha de sobreinfección tipo neumonía asociada a ventilación mecánica o traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica, antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Sugerimos el empleo de muestras distales cuantitativas, obtenidas mediante fibrobroncoscopia, aspirado bronquial y lavado broncoalveolar (BAL) o mini-BAL como alternativa, siempre que sea posible realizarlas con seguridad para el operador y para el paciente. Si no es posible, la alternativa será una muestra de tracto respiratorio inferior tipo aspirado traqueal cuantitativo o semicuantitativo. A-II*
- *Recomendamos que el diagnóstico de aspergilosis pulmonar asociado a COVID-19 se base en la detección de galactomanano en BAL. Se recomienda lavado bronqueoalveolar con cultivo y determinación de galactomanano en los pacientes en los que se identifique Aspergillus en muestras respiratorias con signos de sobreinfección pulmonar y también en aquellos con sospecha de neumonía o traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica con cultivos de muestras respiratorias negativas. A-II*

**Justificación:**

En la cohorte COVID-ICU Group, con un 80% de pacientes intubados, se diagnosticó una neumonía asociada a ventilación mecánica en el 58% (51). Una cifra sensiblemente más alta de lo publicado previamente (52). La incidencia es mayor en pacientes COVID-19 que en otras causas de SDRA (53) e incluso, que en pacientes con neumonía por Influenza (54). La propia fisiopatología de la lesión pulmonar (55), el posible impacto de

la posición en decúbito prono (56), la exposición prolongada a la ventilación mecánica, la linfopenia y el tratamiento inmunosupresor (57), serían factores a tener en cuenta.

Se ha descrito no sólo un mayor riesgo de desarrollar una NAVM, sino también mayor riesgo de presentar una bacteriemia nosocomial, predominando las bacteriemias primarias (58,59).

Los pacientes críticos con COVID-19 presentan una disregulación del sistema inmune que aumentaría el riesgo de sobreinfección fúngica (60). La presión antibiótica, el tratamiento esteroideo, la presencia de catéteres endovenosos, la terapia renal substitutiva o el fenómeno de traslocación por afectación de la mucosa digestiva aumentarían el riesgo de candidemia (61). La aspergilosis pulmonar invasiva ha sido identificada como un factor independiente de mortalidad (44). Una entidad que supone un reto diagnóstico, en un contexto en el que las técnicas invasivas aumentan el riesgo de aerosolización y quizás puedan evitarse (62); y cuya definición y estrategia diagnóstico-terapéutica ha sido recientemente adaptada(63).

La diferenciación entre una infección grave por SARS-CoV-2 con mala evolución y una sobreinfección bacteriana suele ser difícil en la práctica clínica. Los datos analíticos sugestivos de sobreinfección: leucocitosis, elevación de PCR y PCT, son superponibles a las alteraciones analíticas de los pacientes con SARS-CoV-2 críticos (26,27). Los criterios diagnósticos CPIS para NAVM de fiebre, hipoxemia, secreciones endobronquiales, infiltrados radiológicos y alteraciones de marcadores inflamatorios son también comunes en la presentación o empeoramiento de neumonía por SARS-CoV-2 (28,29). Aunque la inflexión en la tendencia de estos parámetros puede orientar hacia un problema de superinfección (29), la identificación de microorganismos en cultivos de sangre, orina o muestras respiratorias aumenta la sensibilidad de diagnóstico de sobreinfección.

En el diagnóstico microbiológico de un paciente con sospecha de NAVM son aplicables las recomendaciones de las guías ERS/ESICM/ESCMID/ALAT, que abogan por la toma de muestras de tracto respiratorio inferior antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Recomiendan igualmente que la muestra sea distal, obtenida mediante broncoscopia o

mini-BAL y el análisis cuantitativo, con el objetivo de reducir la exposición a antibióticos y mejorar la precisión de los resultados (30).

Las recomendaciones de diferentes guías y paneles de expertos en broncoscopia abogan por un papel limitado de esta técnica en el manejo de los pacientes COVID-19, con el objetivo minimizar el riesgo potencial de transmisión viral por aerosoles para el operador (31–35). Sin embargo, muchas de estas guías clínicas, reconocen varias situaciones potenciales en las que la broncoscopia puede ser necesaria; entre estas indicaciones se incluye el diagnóstico de coinfección/sobreinfección, especialmente si se sospecha el origen fúngico (33,35–37).

En este sentido, numerosos estudios monocéntricos describen la fibrobroncoscopia en pacientes intubados por neumonía por SARS-COV-2 como una técnica necesaria (36), segura para el paciente (38,39) y para el operador (37,40), con una buena rentabilidad en cuanto a identificación microbiológica (39–41) y con consecuencias en la decisión del tratamiento antibiótico (38).

Se ha encontrado una fuerte asociación entre aspergilosis pulmonar y neumonía SARS-CoV-2 en pacientes que precisan ventilación mecánica (21–23,42–45). Los datos extraídos de los estudios observacionales publicados son uniformes en la ausencia de factores de riesgo clásicos de aspergilosis, excepto el empleo de corticoides. Las imágenes radiológicas en los pacientes con aspergilosis pulmonar asociado a COVID-19 son muy variables, se han descrito distintos patrones: nódulos periféricos, árbol en brote, vidrio deslustrado, consolidaciones, siendo infrecuentes las imágenes radiológicas típicas de la angiainvasión, como es el signo del halo (21–23,45–48).

Grupos de expertos en infección fúngica han propuesto nuevas estrategias de diagnóstico en la aspergilosis pulmonar asociada a virus influenza (IAPA), que serían aplicables a la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) (49).

Las nuevas estrategias se basan en protocolos de búsqueda activa de marcadores de infección fúngica, siendo el galactomanano en BAL (con un punte de corte >1), el mejor parámetro por su mayor sensibilidad en el diagnóstico de CAPA, por encima de los cultivos convencionales de muestras respiratorias (50), Por el contrario, el

galactomanano sérico muestra muy baja sensibilidad para el diagnóstico de CAPA (21–23,42,44,45,47,49)

Varios estudios observacionales han empleado el valor del galactomanano en BAL o miniBAL como clave en el inicio del tratamiento antifúngico (23,41,44,50). En ausencia de galactomanano en BAL, los cultivos convencionales, junto con la detección de  $\beta$ -D-glucano, la PCR de *Aspergillus* o las técnicas de *lateral flow* han mostrado buena concordancia diagnóstica en algunos estudios observacionales (41).

**Pregunta 10. ¿Cómo debemos aplicar las medidas de prevención de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en estos pacientes?**

- *Recomendamos realizar higiene de manos antes y después de cualquier contacto con los pacientes y después del contacto con elementos o superficies contaminados. Usar un producto a base de alcohol si las manos no están visiblemente sucias. Lavar las manos con agua y jabón cuando estén visiblemente sucias o contaminadas. A-I*
- *Recomendamos aplicar las recomendaciones de los programas de prevención (Proyectos Zero), bacteriemia Zero, neumonía Zero y resistencia Zero A-III*
- *Recomendamos adaptar las recomendaciones de los programas de prevención según las limitaciones y barreras detectadas en la implementación de estos. A-III*
- *Recomendamos formar al personal asistencial en los programas de prevención. A-III*

**Justificación:**

La incidencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) en pacientes con COVID-19 es elevada. Se han comunicado densidades de incidencia de bacteriemia superiores a 40 episodios por 1.000 días de paciente-UCI (59,64). El riesgo de adquirir una NAVM fue mayor en pacientes ingresados en UCI por neumonía SARS-CoV-2, con una densidad de incidencia de 28 episodios/1000 días de ventilación mecánica, comparada con 13 episodios/1000 días de ventilación en pacientes no COVID-19 (65). La incidencia de NAVM en pacientes COVID-19 también fue superior a la comunicada en pacientes con neumonía por influenza o infecciones no víricas, como se observó en un estudio retrospectivo multicéntrico europeo (54). No existen estudios que hayan evaluado la eficacia de medidas preventivas en este colectivo. La implementación de programas de prevención multimodales que incorporaban un paquete de medidas en forma de recomendaciones destinadas a disminuir las IRAS, conjuntamente con un programa de seguridad integral del paciente, demostraron ser eficaces en la reducción de las tasas de infección de bacteriemia relacionada con el catéter vascular (66) y NAVM (67) en pacientes ingresados en UCI (Proyectos Zero). Las adaptaciones realizadas en las UCIs para poder hacer frente a la pandemia han supuesto, en ocasiones, limitaciones o



barreras para la correcta implementación de las recomendaciones de los programas de prevención (68)

## Bibliografía:

1. Smith AM, McCullers JA. Secondary bacterial infections in influenza virus infection pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;385:327-56.
2. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. septiembre de 2020;104(18):7777-85.
3. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. octubre de 2020;26(10):1395-9.
4. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2 de noviembre de 2020;
5. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):553-61.
6. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. febrero de 2021;82(2):e20-1.
7. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection [Internet]*. agosto de 2020 [citado 13 de noviembre de 2020];81(2):266-75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320303236>
8. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care*. octubre de 2017;23(5):385-90.
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. diciembre de 2020;26(12):1622-9.
10. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*. 7 de septiembre de 2020;10(1):119.
11. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de octubre de 2019;200(7):e45-67.
12. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de 2017;10:CD007498.
13. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de julio de 2006;174(1):84-93.
14. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 1 de marzo de 2021;49(3):e219-34.
15. Kreitmam L, Monard C, Dauwalder O, Simon M, Argaud L. Early bacterial co-

- infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med.* septiembre de 2020;46(9):1787-9.
16. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med.* julio de 2020;46(7):1404-17.
  17. Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, et al. IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:583897.
  18. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol.* 2009;47 Suppl 1:S271-281.
  19. Jouan Y, Guillon A, Gonzalez L, Perez Y, Boisseau C, Ehrmann S, et al. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J Exp Med.* 7 de diciembre de 2020;217(12).
  20. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* octubre de 2018;6(10):782-92.
  21. Alanio A, Dellièrre S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* junio de 2020;8(6):e48-9.
  22. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* junio de 2020;63(6):528-34.
  23. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2020;202(1):132-5.
  24. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin A-G, Thellier M, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis.* julio de 2020;26(7):1636-7.
  25. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Talakic E, Reisinger AC, Eller P. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Med Mycol Case Rep.* marzo de 2021;31:2-5.
  26. Skevaki C, Fragkou PC, Cheng C, Xie M, Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect.* agosto de 2020;81(2):205-12.
  27. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 25 de junio de 2020;58(7):1021-8.
  28. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med.* septiembre de 2020;14(9):865-8.
  29. François B, Laterre P-F, Luyt C-E, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care.* 05 de 2020;24(1):289.
  30. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the

management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3).

31. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, Ost D, Maldonado F, Eapen G, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. septiembre de 2020;158(3):1268-81.

32. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 28 de marzo de 2020;

33. Lentz RJ, Colt H. Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. *Respirology*. junio de 2020;25(6):574-7.

34. Cordovilla R, Álvarez S, Llanos L, Nuñez Ares A, Cases Viedma E, Díaz-Pérez D, et al. SEPAR and AEER consensus recommendations on the Use of Bronchoscopy and Airway Sampling in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *Arch Bronconeumol*. julio de 2020;56 Suppl 2:19-26.

35. Pritchett MA, Oberg CL, Belanger A, De Cardenas J, Cheng G, Nacheli GC, et al. Society for Advanced Bronchoscopy Consensus Statement and Guidelines for bronchoscopy and airway management amid the COVID-19 pandemic. *J Thorac Dis*. mayo de 2020;12(5):1781-98.

36. He M, Xiong J, Huang S, Bian Y, Yan P, Redding SR. Airborne precautions recommended in Wuhan, China for bedside fiberoptic bronchoscopy examination of patients with COVID-19. *J Infect*. julio de 2020;81(1):e75-7.

37. Gao CA, Bailey JI, Walter JM, Coleman JM, Malsin ES, Argento AC, et al. Bronchoscopy on Intubated COVID-19 Patients is Associated with Low Infectious Risk to Operators. *Ann Am Thorac Soc*. 15 de enero de 2021;

38. Torrego A, Pajares V, Fernández-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in Patients with COVID-19 with Invasive Mechanical Ventilation: A Single-Center Experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2020;202(2):284-7.

39. Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C, et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 3 de febrero de 2021;10(4).

40. Bruyneel M, Gabrovska M, Rummens P, Roman A, Claus M, Stevens E, et al. Bronchoscopy in COVID-19 intensive care unit patients. *Respirology*. diciembre de 2020;25(12):1313-5.

41. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis*. 29 de agosto de 2020;

42. Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertes H, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care*. 1 de junio de 2020;10(1):71.

43. Wang J, Yang Q, Zhang P, Sheng J, Zhou J, Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit Care*. 5 de junio de 2020;24(1):299.

44. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated

- patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 28 de julio de 2020;
45. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, Jabeen K. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*. agosto de 2020;63(8):766-70.
  46. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)*. 24 de junio de 2020;6(2).
  47. Marr KA, Platt A, Tornheim JA, Zhang SX, Datta K, Cardozo C, et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis*. enero de 2021;27(1).
  48. Lamoth F, Glampedakis E, Boillat-Blanco N, Oddo M, Pagani J-L. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. diciembre de 2020;26(12):1706-8.
  49. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. agosto de 2020;46(8):1524-35.
  50. Van Biesen S, Kwa D, Bosman RJ, Juffermans NP. Detection of Invasive Pulmonary Aspergillosis in COVID-19 with Non-directed Bronchoalveolar Lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2020;
  51. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. enero de 2021;47(1):60-73.
  52. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 29 de 2020;24(1):383.
  53. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carreaux G, Decousser J-W, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care*. 18 de diciembre de 2020;24(1):699.
  54. Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. febrero de 2021;47(2):188-98.
  55. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. diciembre de 2020;8(12):1201-8.
  56. Ayzac L, Girard R, Baboi L, Beuret P, Rabilloud M, Richard JC, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med*. mayo de 2016;42(5):871-8.
  57. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 18 de febrero de 2021;25(1):72.

58. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med.* febrero de 2021;47(2):180-7.
59. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2020 [citado 13 de noviembre de 2020];50(10):e13319. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13319>
60. 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.* junio de 2020;37(2):41-6.
61. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses.* febrero de 2021;64(2):152-6.
62. Torres A, Martin-Loeches I. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Ventilator-associated Pneumonia: The Hidden Enemy? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de octubre de 2020;202(8):1071-3.
63. 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.* 14 de diciembre de 2020;
64. Kokkoris S, Papachatzakis I, Gavrielatou E, Ntaidou T, Ischaki E, Malachias S, et al. ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect.* enero de 2021;107:95-7.
65. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 11 de enero de 2021;25(1):25.
66. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med.* octubre de 2013;41(10):2364-72.
67. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU «Pneumonia Zero» Program. *Crit Care Med.* 2018;46(2):181-8.
68. Álvarez-Lerma F, Nuvials-Casals X, Fernández I, García R, Lozano FJ, Garnacho-Montero J, et al. Adaptación en la UCI de las recomendaciones de los Proyectos Zero durante la pandemia por SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 7 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ADAPTACION\\_EN\\_LA\\_UCI\\_DE\\_LAS\\_RECOMENDACIONES\\_DE\\_LOS\\_PROYECTOS\\_ZERO-COVID19-V1.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ADAPTACION_EN_LA_UCI_DE_LAS_RECOMENDACIONES_DE_LOS_PROYECTOS_ZERO-COVID19-V1.pdf)