

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Epidemiología y diagnóstico de las coinfecciones micóticas en pacientes con COVID-19

Epidemiology and diagnosis of fungal coinfections in patients with COVID-19

Epidemiologia e diagnóstico de coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19

Miguel José Merejildo-Amaguaña ^I
merejildo-miguel4622@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5187-8372>

Paula Andrea Vásquez-Jaramillo ^{II}
paula.vasquez@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0374-4892>

Correspondencia: juan.moreira@uleam.edu.ec

* **Recepción:** 22/08/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 20/11/2022

1. Estudiante de Maestría (Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
2. Docente Tutor de Maestría (Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La poca información sobre las coinfecciones micóticas asociadas con COVID-19 en pacientes hospitalizados. Entre las infecciones fúngicas más comunes tenemos las causadas por hongos levaduriformes como los géneros *Candida* y *Cryptococcus*; y hongos miceliales como *Aspergillus* y *Mucor*; estos a menudo se asocian con malos pronósticos para los pacientes. El artículo de revisión se realizó a través de una búsqueda sistemática de información publicada durante los dos años de la pandemia, en revistas científicas indexadas como: Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect y Scielo, utilizando palabras claves como: COVID-19, micosis, coinfección y pandemia. La búsqueda permitió seleccionar 28 artículos; el análisis de estos pretende contribuir al entendimiento de las enfermedades fúngicas durante la pandemia del COVID-19, permitiendo comprender los diversos problemas que las ocasionan, tales como: prevalencia, factores de riesgo y síntomas; además de comprender las limitaciones como la falta de datos globales. Además, se debe considerar el uso adecuado de antimicrobianos como tratamiento preventivo, porque las complicaciones no tratadas de estas infecciones tienen invariablemente consecuencias fatales para el paciente. Aunque los hongos están en gran parte fuera del alcance de la vigilancia epidemiológica de salud pública, estas enfermedades fúngicas son una problemática que a menudo son infra diagnosticadas causando complicaciones.

Palabras clave: COVID-19, Micosis, Coinfección; Pandemia.

Abstract

Little information on fungal coinfections associated with COVID-19 in hospitalized patients. Among the most common fungal infections we have those caused by yeast-like fungi such as the genera *Candida* and *Cryptococcus*; and mycelial fungi such as *Aspergillus* and *Mucor*; these are often associated with poor prognosis for patients. The review article was carried out through a systematic search of information published during the two years of the pandemic, in indexed scientific journals such as: Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect and Scielo, using keywords such as: COVID-19, mycosis, coinfection and pandemic. The search allowed the selection of 28 articles; the analysis of these aims to contribute to the understanding of fungal diseases during the COVID-19 pandemic, allowing us to understand the various problems that cause them, such as: prevalence,

risk factors and symptoms; as well as understanding limitations such as the lack of global data. In addition, the appropriate use of antimicrobials as a preventive treatment should be considered, because the untreated complications of these infections invariably have fatal consequences for the patient. Although fungi are largely outside the scope of public health epidemiological surveillance, these fungal diseases are a problem that are often underdiagnosed causing complications.

Keywords: COVID-19, Mycoses, Coinfection; Pandemic.

Resumo

Poucas informações sobre coinfeções fúngicas associadas à COVID-19 em pacientes hospitalizados. Entre as infecções fúngicas mais comuns estão as causadas por fungos do tipo leveduriforme, como os gêneros *Candida* e *Cryptococcus*; e fungos miceliais tais como *Aspergillus* e *Mucor*; estes são frequentemente associados a um mau prognóstico para os pacientes. O artigo de revisão foi realizado por meio de uma busca sistemática de informações publicadas durante os dois anos da pandemia, em revistas científicas indexadas como: Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect e Scielo, utilizando palavras-chave como: COVID-19, micose, coinfeção e pandemia . A busca permitiu a seleção de 28 artigos; a análise destas visa contribuir para a compreensão das doenças fúngicas durante a pandemia de COVID-19, permitindo compreender os vários problemas que as provocam, tais como: prevalência, fatores de risco e sintomas; bem como entender as limitações, como a falta de dados globais. Além disso, o uso adequado de antimicrobianos como tratamento preventivo deve ser considerado, pois as complicações não tratadas dessas infecções invariavelmente trazem consequências fatais para o paciente. Embora os fungos estejam em grande parte fora do escopo da vigilância epidemiológica em saúde pública, essas doenças fúngicas são um problema muitas vezes subdiagnosticado causando complicações.

Palavras-chave: COVID-19, Micoses, Coinfeção; Pandemia.

Introducción

La pandemia de COVID-19 plantea un gran desafío para el sistema mundial de vigilancia de la salud. Es necesario comprender los aspectos relevantes entre el SARS-CoV-2 y las infecciones secundarias mediadas por bacterias y hongos (Martins AC, 2021). A nivel hospitalario, distinguir entre infecciones virales, bacterianas y fúngicas en pacientes con COVID-19 durante una pandemia

es complejo. El 15% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan tenían coinfecciones bacterianas (Hughes S, 2020). La coinfección fúngica se considera una complicación grave en pacientes respiratorios con alta morbimortalidad.

Se han reportado casos asociados a COVID-19 y patógenos oportunistas fúngicos tales como: *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Aspergillus*, *Mucor* y otros; causando infecciones fúngicas invasoras (IFI), lo que lleva a complicaciones graves e incluso a la muerte del paciente (Macauley P, 2021) (Thyagarajan RV, 2021) (Ali GA, 2021).

A nivel mundial, estudios previos han mostrado una tasa de mortalidad del 57 % por coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con COVID-19. Dados estos detalles, es fundamental determinar las tasas de mortalidad que permitirán las pautas necesarias y una mejor gestión de las IFI en los centros hospitalarios durante la pandemia. La epidemiología en la actualidad es una herramienta práctica muy importante, mostrando mapas epidemiológicos, gráficos, morbilidad y letalidad, datos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y frecuentemente utilizados para informar a sus países miembros sobre detalles de enfermedades que están bajo vigilancia especial. A nivel regional, existe poca información sobre la coinfección fúngica sistémica asociada a COVID-19 en América Latina (Nori P, 2021) (Frías-De-León MG, 2021). A nivel local, en Ecuador no existen datos publicados sobre infecciones micóticas y su relación con la pandemia de COVID-19.

Materiales y métodos

El diseño metodológico es de tipo documental y descriptivo, permitiendo conocer los aspectos relevantes de la investigación.

Estrategia de búsqueda, extracción y análisis de datos

La realización de la revisión bibliográfica de artículos científicos, en base de datos de revistas indexadas como: PubMed, Science Direct, Scielo y Springer Link. Estas incluyeron información de artículos originales, observacionales analíticos, descriptivos, revisión series de casos y estudios de prevalencia. Los artículos revisados fueron en idioma español e inglés y durante el periodo 2020-2021.

Además se utilizaron las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Recuperando 372 referencias, valoradas por los investigadores, permitiendo sintetizar la información en 28 artículos con el tema micosis y COVID-19 (Fig. 1).

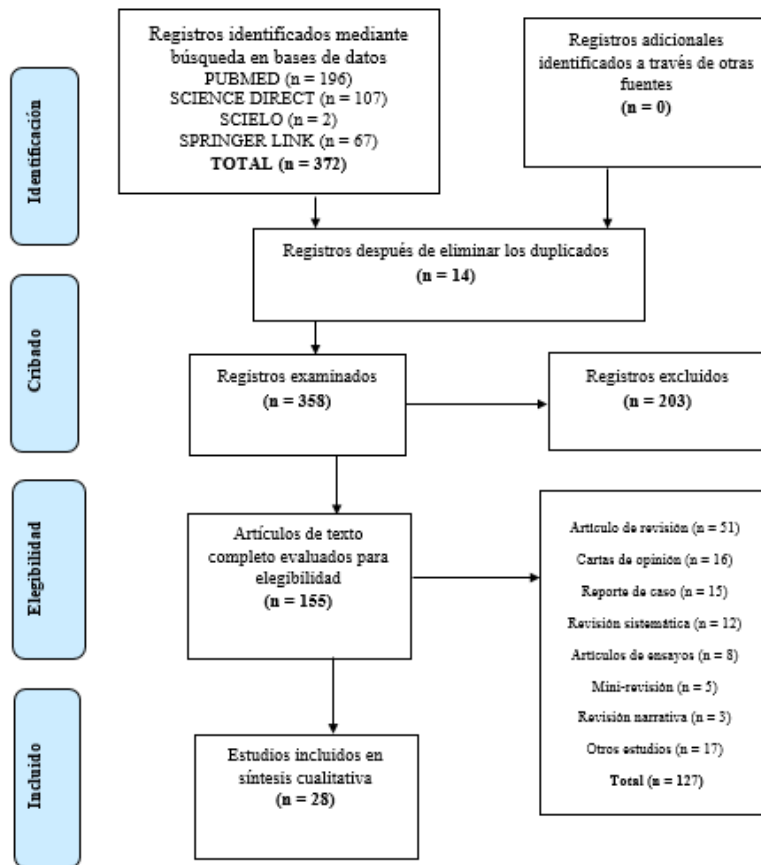


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para selección de estudios.

Resultados y discusión

Resultados

Dentro de los factores de riesgo, la comorbilidad fue el principal aspecto asociado a la coinfección fúngica con un 33%; en conjunto con el uso de inmunoterapia mediada por corticosteroides 30%, ambas mostraron ser un factor desencadenante para el desarrollo de micosis invasivas en pacientes con COVID-19 (Fig. 2).

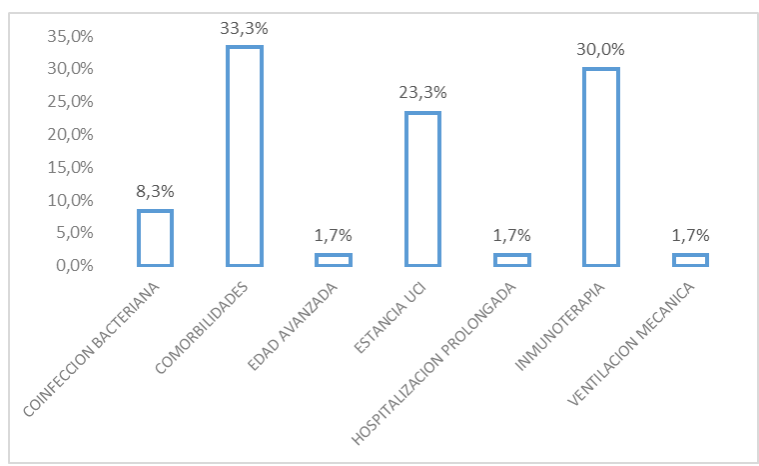


Figura 2. Factores de riesgos asociados con COVID-19.

Epidemiológicamente, la prevalencia de coinfección fúngica mostró valores discontinuos en los diferentes estudios consultados, con un promedio de 29,6%. Como una infección oportunista que puede ser mediada por la colonización, esta puede iniciar desde una infección leve como la candidiasis hasta infecciones invasivas y agresivas como la mucormicosis, estos detalles revelan un aspecto preocupante sobre el tipo de enfermedad fúngica (Tabla 1).

Tabla 1. Epidemiología de las coinfecciones micóticas

| Autor | Año | País | Tipo de estudio | Número de pacientes | % Coinfección micótica | % Mortalidad |
|-----------------|-------------|----------------|---|---------------------|------------------------|--------------|
| Evert | 2020 | Alemania | Estudio observacional prospectivo | 8 | 50,0% | 50,0% |
| Segrelles-Calvo | 2020 | España | Estudio observacional prospectivo | 215 | 22,79% | 54,2% |
| Martins | 2020 | Brasil | Estudio de cohorte retrospectivo | 716 | 1,1% | 100,0% |
| Szabo | 2020 | Hungría | Estudio observacional retrospectivo | 90 | 10,0% | 77,8% |
| Miao | 2020 | China | Estudio de cohorte retrospectivo | 323 | 3,1% | 30,0% |
| Benedetti | 2020 | Argentina | Serie de casos | 5 | 60,0% | 33,3% |
| White | 2020 | Inglaterra | Estudio de cohorte prospectiva | 135 | 26,7% | 53,0% |
| García-Vidal | 2020 | España | Estudio de cohorte observacional | 989 | 0,7% | 42,9% |
| Silva | 2020 | Brasil | Estudio de cohorte observacional | 212 | 26,9% | 50,5% |
| Selarka | 2020 | India | Estudio prospectivo | 2567 | 1,8% | 23,4% |
| Pakdel | 2020 | Irán | Estudio multicéntrico descriptivo transversal | 15 | 46,6% | 46,6% |
| Chen | 2020 | China | Estudio retrospectivo | 408 | 1,2% | 40,0% |
| Bretagne | 2020 | Francia | Estudio observacional | 154 | 76,0% | 45,7% |
| Vélez | 2020 | México | Estudio de cohorte retrospectivo | 83 | 2,4% | 100,0% |
| Koehler | 2020 | Alemania | Estudio de cohorte retrospectivo | 19 | 26,3% | 60,0% |
| Cataldo | 2020 | Italia | Estudio de cohorte retrospectivo | 57 | 8,7% | 32,0% |
| Janssen | 2020 | Belgica | Estudio de cohorte observacional | 279 | 15,1% | 52,0% |
| Lahmer | 2020 | Alemania | Estudio prospectivo | 32 | 34,0% | 36,0% |
| Versyck | 2020 | Francia | Estudio retrospectivo | 54 | 3,7% | 100,0% |
| Mitaka | 2020 | Estados Unidos | Serie de casos | 7 | 57,1% | 100,0% |
| Dupont | 2020 | Francia | Estudio prospectivo | 106 | 17,9% | 36,8% |
| Alanio | 2020 | Francia | Estudio observacional prospectivo | 27 | 29,6% | 37,5% |
| Fortarezza | 2020 - 2021 | Italia | Serie de casos | 45 | 20,0% | 100,0% |
| Paramythiotou | 2020 - 2021 | Grecia | Estudio de cohorte retrospectivo | 179 | 2,8% | 80,0% |
| Meaed | 2020 - 2021 | Egipto | Estudio transversal | 197 | 68,0% | 100,0% |
| Greuel | 2020 - 2021 | Alemania | Serie de casos | 6 | 16,6% | 100,0% |
| Chouhan | 2021 | India | Estudio ambispectivo | 41 | 100,0% | 9,8% |
| Aggarwal | 2021 | India | Serie de casos | 13 | 100,0% | 15,4% |

La prevalencia por coinfección micótica fue menor al 50%, mostrada en 22/28 estudios analizados (0,7% - 46,6%). La tasa de mortalidad mostrada en 16/28 de los estudios analizados sobrepasó el 50% (50,5% - 100%).

El estudio reporta datos sobre las técnicas diagnósticas utilizadas, estas recomiendan al cultivo micológico como la prueba para una detección confiable, basada en el aislamiento de microorganismos y perfil de susceptibilidad específicas asociadas a infecciones fúngicas (Fig. 3).

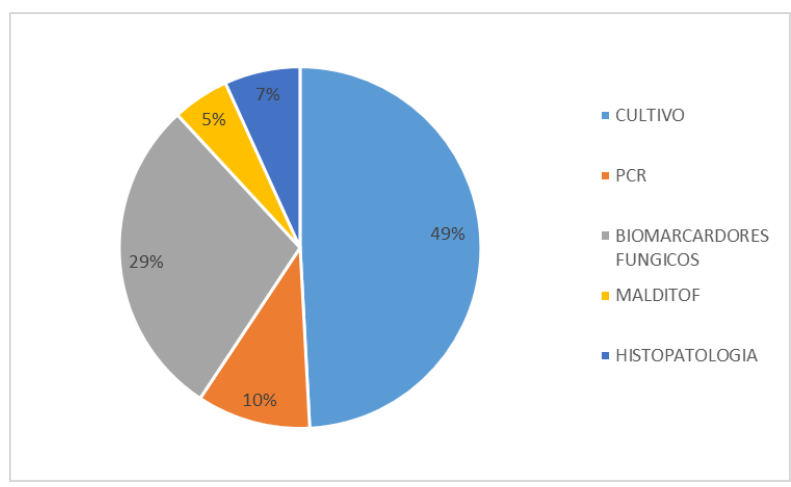


Figura 3. Métodos de diagnósticos empleados

Dentro de los agentes micóticos más frecuentes aislados tenemos: *Aspergillus spp*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor spp* y hongos levaduriformes del genero *Candida spp* (Fig. 4).

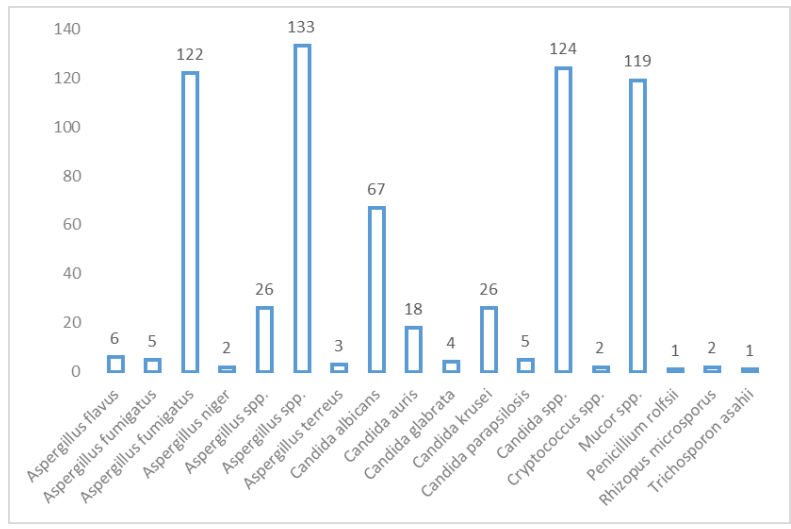


Figura 4. Aislamientos más frecuentes de hongos en pacientes COVID-19

Discusión

Resaltar aspectos clínicos y microbiológicos, como los factores de riesgo que demostraron ser los aspectos más determinantes entre el COVID-19 y la coinfección fúngica; provocando manifestaciones clínicas graves y aumentando las posibilidades de eventos adversos para los

pacientes. Las comorbilidades 33.3% y la terapia por corticosteroides 30% fueron los principales actores dentro de los factores de riesgos. Estos resultados presentan una similitud con estudios como el estudio de (Lansbury L, 2020), que muestran a estos factores como los principales para adquirir una coinfección micótica en pacientes COVID-19. Mientras que el estudio de (Ahmadikia K, 2021), expone que la inmunoterapia como un factor de desencadenante para adquirir una micosis.

Las valoraciones epidemiológicas como la prevalencia de 9.4% y la tasa de mortalidad de 35%, muestran resultados similares con estudios como el de (Pakzad R, 2022), que mencionan 12.6% de prevalencia por coinfección micótica; mientras que la relación con la tasa de mortalidad, esta muestra una marcada diferencia de 10.9% presentado en el estudio de (Peng J, 2021).

En referencia al diagnóstico microbiológico, el cultivo demostró ser la técnica Gold estándar 49.2%, permitiendo el rescate del agente etiológico y su respectivo perfil de susceptibilidad; estos detalles muestran concordancia con estudios previos como el (Soni S, 2022) y (White, 2021), quienes recomiendan el cultivo convencional como el método para diagnosticar Mucormicosis y Aspergilosis.

Conclusiones

El cultivo micológico sigue siendo el método de elección para un diagnóstico micológico fiable, aunque en la actualidad hay variedades de pruebas de última generación como PCR y MALDI-TOF, existen otras pruebas como los biomarcadores fúngicos que juega un papel relevante en la era COVID-19, aunque presentan limitaciones, éstas deben ser correlacionadas con el criterio médico.

Dentro de las consideraciones microbiológicas las coinfecciones micóticas, encontramos a los patógenos más comunes que causan estas infecciones; hongos filamentosos de los géneros *Aspergillus* y *Mucor*, que circulan en el ambiente; y hongos levaduriformes como el género *Candida* que forma parte del microbiota normal de ciertas mucosas y piel; ambas pueden causar manifestaciones clínicas complejas debido a diversos factores de susceptibilidad, alterando el sistema inmunitario y provocando infecciones oportunistas.

Por tales detalles es importante adaptar los sistemas de vigilancia epidemiológica a estándares dirigidos a la investigación y detección de infecciones micóticas. Esto conlleva a implementar flujogramas de trabajos para el diagnóstico oportuno de coinfecciones micóticas en pacientes COVID-19, con la finalidad de tener una respuesta favorable para los pacientes.

Referencias

1. Ahmadikia K, H. S. (2021). The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Sociedad Micológica de Habla Alemana*, 64(8):798-808.
2. Ali GA, H. A. (2021). *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. *IDCasos*, 25:e01244.
3. Frías-De-León MG, P.-A. R.-C.-S.-M.-C.-C.-A.-H. (2021). Epidemiology of Systemic Mycoses in the COVID-19 Pandemic. *Revista de hongos (Basilea, Suiza)*, 7(7):556.
4. Hughes S, T. O. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas*, 26(10):1395-1399.
5. Lansbury L, L. B. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sociedad Británica para el Estudio de la Infección*, 81(2):266-275.
6. Macauley P, E. O. (2021). Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Sociedad Micológica de Habla Alemana*, 64(6):634-640.
7. Martins AC, P. E. (2021). COVID-19 and invasive fungal coinfections: A case series at a Brazilian referral hospital. *Revista de micología médica*, 31(4):1.
8. Nori P, C. K. (2021). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Sociedad de Epidemiólogos Hospitalarios de América*, 42(1):84-88.

9. Pakzad R, M. P. (2022). Worldwide prevalence of microbial agents' coinfection among COVID-19 patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. . Revista de análisis de laboratorio clínico., 36(1):e24151.
10. Peng J, W. Q. (2021). Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. Envejecimiento (Albany NY), 13(6):7745-7757.
11. Soni S, N. P. (2022). A systematic review on SARS-CoV-2-associated fungal coinfections. . Journal of medical virology., 94(1):99-109.
12. Thyagarajan RV, M. K. (2021). Cryptococcus neoformans blood stream infection in severe COVID-19 pneumonia. IDCasos, 26:e01274.
13. White, P. (2021). Diagnosis of invasive fungal disease in coronavirus disease 2019: approaches and pitfalls. Opinión actual en enfermedades infecciosas., 34(6):573-580.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).