

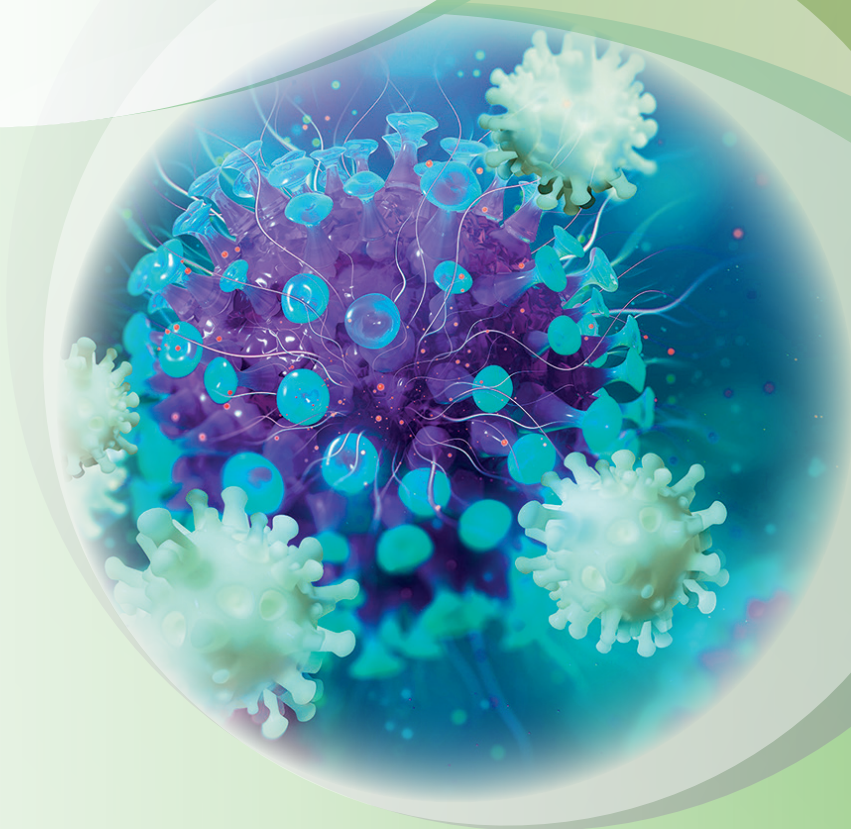
Dr. Fernando Antonio Messina

Médico infectólogo; Unidad Micología del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Ciudad de Buenos Aires; Magíster en micología médica, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina

Coinfección Fúngica en la Enfermedad por Coronavirus 2019

Actualizaciones en Sida e Infectología

29(105):6-16, Mar 2021



Micosis y COVID-19, un desafío diagnóstico



Dr. Fernando Antonio Messina

Médico infectólogo; Unidad Micología del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Ciudad de Buenos Aires; Magíster en micología médica, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina.

Al inicio de la pandemia de infección por SARS-CoV-2, los enfermos con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de linfocitos T CD4⁺ menor de 200 células/mm³ fueron considerados pacientes de riesgo^{1,2} para presentar una forma grave de COVID-19.

A medida que pasó el tiempo, los resultados de los estudios sobre el tema fueron, en gran medida, contradictorios. Un metanálisis reciente de pacientes con COVID-19 muestra que la evolución de los enfermos con VIH con tratamiento antirretroviral (ARV) fue similar a la de aquellos con VIH y sin tratamiento ARV.³ A su vez, en ese estudio los pacientes VIH positivos no tuvieron peor evolución que los no VIH, a pesar de su grado de inmunocompromiso. Por lo tanto, para uno u otro grupo se indica el mismo esquema terapéutico para la infección por SARS-CoV-2. No obstante, dado que la situación de la pandemia evoluciona rápidamente, es posible que se necesiten grandes cohortes prospectivas para establecer las diferencias entre pacientes VIH positivos y VIH negativos y, así, llegar a recomendaciones definitivas.

El 17 de julio de 2021 se cumplieron 20 meses desde que apareció el primer caso de COVID-19 en Wuhan. Transcurrido este tiempo, aún es incierta la evolución de la pandemia en relación con las distintas mutaciones que el virus ha presentado y que dan origen a las variantes que circulan actualmente en el mundo. Se utilizaron múltiples tratamientos como ARV, inhibidores de la neuraminidasa, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la ARN polimerasa viral, antipalúdicos, antiparasitarios y transfusiones de suero de convalecientes, y al día de hoy lo único que es eficaz en forma parcial es la corticoterapia,⁴ indicada en enfermos con hipoxemia.

En relación con las infecciones fúngicas, el papel de la aspergilosis es muy discutido en la mala evolución de los enfermos con COVID-19 grave. En virtud de esto último, fue necesario revisar los criterios vinculados con el diagnóstico de esta entidad. Se modificaron los criterios clínicos/imagenológicos, y en relación con ello no se tienen en cuenta las imágenes características de aspergilosis descritas en las guías previas

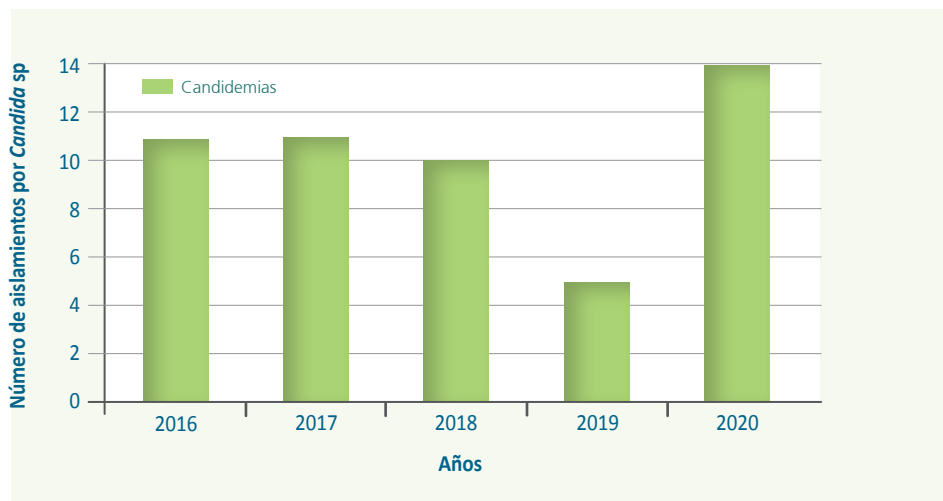


Figura 1. Candidemias de los últimos cinco años en el Hospital F. J. Muñiz.

Fuente: Unidad Micología, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

de infecciones fúngicas invasoras,⁵ sino que, en pacientes con influenza o COVID-19, cualquier imagen o infiltrado patológico es criterio clínico para el diagnóstico.^{6,7} Esto último aumenta la sensibilidad de dicho criterio, pero claramente disminuye su especificidad. Por esa razón, las aspergilosis relacionadas con la COVID-19 (CAPA, por su sigla en inglés) son, en su mayoría, putativas.⁸ Un estudio comparativo de reciente publicación demuestra que la CAPA parece ser menos frecuente que lo observado con relación a la aspergilosis asociada con la influenza⁹ (IAPA, por su sigla en inglés). Particularmente, en la IAPA muchos enfermos tenían antígeno galactomananos de *Aspergillus* en suero positivo, mientras que en los pacientes con sospecha de CAPA se observó que esto es muy poco frecuente.⁹

Otros estudios recientes de necropsias confirman que la incidencia de CAPA es de alrededor del 2%.¹⁰

La colonización del aparato respiratorio por este hongo y el adquirir la infección por SARS-CoV-2 no son determinantes para evolucionar a una infección fúngica invasora. Hasta la fecha, en nuestro hospital tres enfermos con aspergilosis pulmonar crónica padecieron la infección viral y ninguno presentó un cuadro respiratorio grave. Pero cabe aclarar que ninguno de estos tres pacientes tuvo una respuesta inflamatoria grave por SARS-CoV-2.

En nuestro medio, las candidemias se incrementaron en relación con la COVID-19, lo cual obedecería al aumento de la ocupación de camas de cuidados intensivos por períodos prolongados. En nuestro hospital aumentó el número de aislamientos de *Candida* sp. en hemocultivos relacionados con la infección viral, en comparación con los últimos 5 años (Figura 1).

Debe tenerse en cuenta que el hemocultivo es la principal herramienta para el diagnóstico de esta afección, con una sensibilidad de entre el 50% y el 73%.¹¹ Por esta razón, probablemente la incidencia de esta enfermedad sea mayor que lo diagnosticado.

Sería favorable contar con técnicas que aumenten la sensibilidad y la rapidez en el diagnóstico. Un ejemplo de esto es la tecnología T2Candida panel,¹² que combina una metodología molecular con una técnica rápida de detección a partir de la sangre del paciente.

A diferencia de las micosis mencionadas previamente, la criptococosis y la histoplasmosis están más relacionadas con el VIH que con la COVID-19. Para el diagnóstico de estas dos micosis contamos actualmente con antígenos en suero, líquido cefalorraquídeo y orina, sumados a los exámenes micológicos tradicionales, que llevan a una sensibilidad diagnóstica cercana al 100%. Esto ayuda a poder iniciar una terapia antifúngica en forma precoz con anfotericina B para ambas entidades clínicas (en la criptococosis se adiciona fluconazol), lo cual es fundamental para la buena evolución del enfermo. Es importante destacar que, en los casos de histoplasmosis con compromiso intestinal, como el observado en la confección por SARS-CoV-2, es fundamental realizar una inducción prolongada con anfotericina B lipídica, debido a que el itraconazol tiene una absorción errática en esas condiciones.

Bibliografía

1. Zhang H, Wu T. CD4+T, CD8+T counts and severe COVID-19: a meta-analysis. *J Infect* 81:e82-e84, 2020.
2. Ho H, Peluso MJ, Margus C. Clinical outcomes and immunologic characteristics of coronavirus disease 2019 in people with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 223:403-408, 2021.
3. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS. COVID-19 in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 18(7):3554, Mar 2021.
4. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 384:693-704, 2021.
5. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 71(6):1367-1376, Sep 2020.
6. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al.; Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 6(10):782-792, Oct 2018.
7. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al.; European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 21(6):e149-e162, Jun 2021.
8. 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)* 6(2):91, Jun 2020.
9. Lamoth F, Lewis RE, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Navigating the uncertainties of COVID-19 associated aspergillosis (CAPA): A comparison with influenza associated aspergillosis (IAPA). *J Infect Dis* Mar 2021:jiab163. doi: 10.1093/infdis/jiab163.
10. Kula BE, Clancy CJ, Hong Nguyen M, Schwartz IS. Invasive mould disease in fatal COVID-19: a systematic review of autopsies. *Lancet Microbe* 2021 Jun 23. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00091-4.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.
12. Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. *J Fungi (Basel)* 7(3):178, Mar 2021.

Coinfección Fúngica en la Enfermedad por Coronavirus 2019¹

La coinfección por micosis pulmonares o sistémicas en la COVID-19 fue inferior al 1% en la muestra analizada. La internación prolongada en unidades de cuidados intensivos facilitó las fungemias por *Candida sp.*, mientras que los casos de histoplasmosis y criptococosis parecen relacionarse con la enfermedad avanzada por VIH y no con la COVID-19.

Introducción

El coronavirus 2 que produce el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. En aproximadamente el 80% de los casos, la COVID-19 es leve, en casi el 15% es grave y en el 5% restante, crítica (insuficiencia respiratoria, shock séptico e insuficiencia multiorgánica). Entre los factores de riesgo asociados con formas graves se describieron la hipertensión, la diabetes, la obesidad y la edad superior a 75 años, y entre las diversas causas de morbilidad y mortalidad, a las coinfecciones. Las micosis que coinfectan a los pacientes con COVID-19 descritas son fungemias por *Candida sp.*, aspergilosis invasiva, micosis sistémicas endémicas y neumocitosis. La infección fúngica invasiva (IFI), con frecuencia es subdiagnosticada.

Las características agresivas del virus SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar y las grandes lesiones alveolointersticiales bilaterales aumentan la susceptibilidad a presentar una IFI. Según los autores, se desconoce el impacto de la coinfección micótica en los desenlaces y la mortalidad de la COVID-19 en Argentina. El objetivo de este estudio fue presentar la incidencia de las coinfecciones fúngicas en la COVID-19, en un hospital especializado en enfermedades infecciosas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se describieron la metodología diagnóstica, el tratamiento y los desenlaces de las distintas coinfecciones micóticas, así como las características en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o sin ella.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el cual se analizaron las historias clínicas de los enfermos mayores de 18 años con micosis pulmonares o sistémicas y diagnóstico de COVID-19, atendidos en el Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz entre el 1 de abril y el 30 de septiembre de 2020. El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se realizó por reacción en cadena de la polimerasa en el hisopado nasofaríngeo. Se analizaron las diferencias en los pacientes con infección por VIH o sin ella.

Resultados

Durante el período de estudio se internaron 2837 pacientes, de los cuales 2287 tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19. Dieciocho pacientes presentaron infecciones fúngicas pulmonares o sistémicas: 8

candidemias, 5 criptococosis meníngicas, 2 histoplasmosis, 2 aspergilosis invasivas agudas probables (API) y 1 aspergilosis pulmonar crónica (APC). Catorce enfermos requirieron ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI) durante la internación, y 7 fallecieron.

Doce personas fueron de sexo masculino, y la mediana de la edad fue 45 años (22-70 años). Nueve pacientes tuvieron infección por VIH, 5 hipertensión, 5 diabetes y 4, obesidad. Los factores de riesgo para COVID-19 grave –como la diabetes, la obesidad y la hipertensión–, fueron estadísticamente más frecuentes en enfermos sin infección por VIH. Los individuos sin infección por VIH tuvieron mayor frecuencia de neumonías relacionadas con SARS-CoV-2. Los valores de eritrosedimentación (ERS), proteína C-reactiva (PCR), ferritina y dímero D fueron similares en los pacientes con infección por VIH y los que no la presentaron. Con relación a las 8 candidemias, en 4 se aisló *C. parapsilosis*, en 3 *C. albicans* y en 1, *C. pelliculosa*; en 2 se realizó el diagnóstico el día del fallecimiento. Los 6 pacientes restantes presentaron un desenlace favorable. Respecto a las histoplasmosis, uno de los casos se diagnosticó por visualización de levaduras de *Histoplasma capsulatum* en el examen directo con tinción de Giemsa del esputo, y presentó el antígeno urinario de galactomanano de histoplasma positivo. El otro caso se diagnosticó por detección de anticuerpos de *H. capsulatum* (contraelectroforesis) y, además, tuvo PCR específica positiva en sangre y antígeno urinario positivo.

Las API se diagnosticaron por detección de antígeno galactomanano de *Aspergillus* en suero por técnica inmunoenzimática, ambos con curva ascendente en 2 determinaciones, con intervalo de 48 horas. Estos enfermos presentaron neumonías bilaterales graves y se encontraban con asistencia ventilatoria mecánica. No recibieron antifúngicos debido a que fallecieron el día del diagnóstico. Tanto las candidemias como las aspergilosis invasivas agudas se diagnosticaron durante la interna-

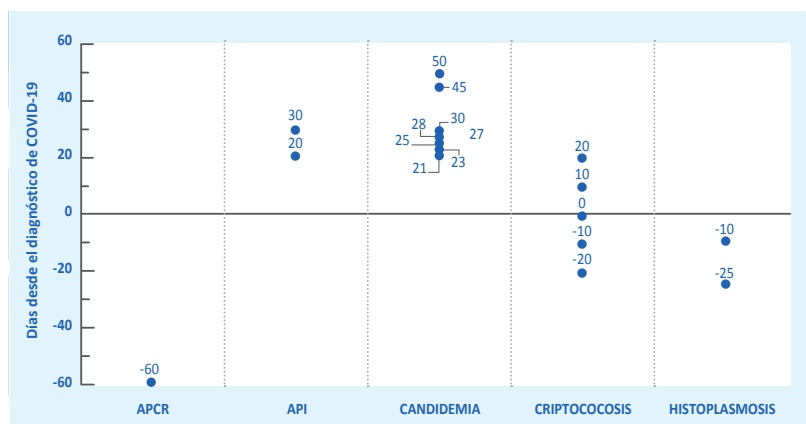


Figura 1. Relación entre los días transcurridos entre el diagnóstico de COVID-19 y el diagnóstico de las micosis.

APCR, aspergilosis pulmonar crónica; API, aspergilosis pulmonar invasiva.

ción prolongada en UCI; en cambio, la aspergilosis crónica se diagnosticó antes de la infección viral. En las criptococosis y la histoplasmosis el diagnóstico de COVID-19 se realizó antes, durante o después de la infección fúngica. En la Figura 1 se presentan los días transcurridos entre el diagnóstico de COVID-19 y el de las micosis.

De los 9 enfermos con infección por VIH, 5 presentaron criptococosis, 2 histoplasmosis y 2 fungemias por *Candida* sp. La mediana de la edad de estos pacientes fue de 35 años (22-56 años), con una mediana para los linfocitos T CD4⁺ de 13 células/μl. Solo 2 casos presentaron neumonía compatible con la infección por SARS-CoV-2. Ocho enfermos ya conocían su inmunodeficiencia, pero ninguno estaba bajo tratamiento antirretroviral. Los 5 pacientes con meningitis por *Cryptococcus* tuvieron antigenorraquias muy elevadas, evaluadas por aglutinación de partículas de látex, y 3 de ellos fallecieron.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que se desconoce la relación de la COVID-19 con las enfermedades micóticas. La pandemia debida a influenza A entre 2009 y 2010, se vinculó sustancialmente con casos de API aguda. Los casos de API relacionada con la COVID-19 se describieron en diversos países, con alta prevalencia en Italia y Francia, y baja en España.

Se estima que alrededor del 5% al 30% de los pacientes con COVID-19 se enferman críticamente y requieren internación en UCI. Los enfermos internados en UCI, especialmente los que requieren asistencia ventilatoria mecánica, tienen mayor riesgo de presentar infecciones bacterianas o fúngicas. La COVID-19 grave se asocia con desregulación inmune, con liberación de citoquinas que contribuyen con la enfermedad pulmonar, la proliferación microbiana pulmonar y las infecciones subsiguientes. Se encontró que los pacientes gravemente enfermos con COVID-19 tienen niveles más elevados de citoquinas proinflamatorias (interleuquina [IL]-1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10), menos expresión de interferón gamma CD4 y menos células CD4 y CD89. Esta grave situación clínica aumenta el riesgo de IFI, como API, candidiasis invasora o neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En la serie presentada, no se encontraron casos de neumonía por *P. jirovecii*, probablemente debido a que el diagnóstico de esta enfermedad se realiza en muestras de lavado broncoalveolar, cuya obtención fue baja debido al riesgo para el personal de la salud. Por otro lado, se destaca que menos se sabe aún de la respuesta inmune en los pacientes con infección por VIH y COVID-19 y los desenlaces de la enfermedad. Los estudios sobre el tema presentaron contradicciones y limitaciones metodológicas. Algunos autores postularon que la inmunosupresión y los recuentos disminuidos de células CD4⁺ podrían actuar como un factor de protección, debido a que se reduce la posibilidad de presentar la tormenta de citoquinas observada en pacientes con COVID-19. Otros investigadores encontraron un peor desenlace en los enfermos con infección por VIH, en comparación con los seronegativos, o no demostraron diferencias entre los grupos. En esta serie se encontró que los factores de riesgo para COVID-19 grave, como la diabe-

tes, la obesidad y la hipertensión, fueron estadísticamente más frecuentes en enfermos sin infección por VIH. El hecho de que los enfermos sin infección por VIH tuvieron mayor frecuencia de neumonías por SARS-CoV-2, podría relacionarse con la teoría que indica que una respuesta inmunológica exagerada parece ser perjudicial. En este análisis se encontró que todos los pacientes con infección por VIH tenían una respuesta inmunológica celular deficiente debido al bajo recuento de células T CD4⁺. No obstante, solo 2 enfermos presentaron una neumonía compatible con infección por SARS-CoV-2, lo cual avala esa teoría. Los parámetros inflamatorios inespecíficos, como PCR, ERS, ferritina y dímero D, no difirieron entre los pacientes con infección por VIH o sin ella; no obstante, no se contó con la posibilidad de cuantificar los niveles de citoquinas. Los pacientes con infección por VIH no reunieron los criterios de gravedad para COVID-19, pero se encontraban sin tratamiento antirretroviral, con muy bajos recuentos de linfocitos T CD4⁺, lo cual aumentó el riesgo de las micosis oportunistas habituales en estos enfermos. Se suma a esto el retraso en la consulta debido a la pandemia.

En otros casos, la COVID-19 llevó a una internación prolongada y esta constituyó un factor de riesgo para desencadenar las fungemias por *Candida* sp. Otro factor de riesgo a considerar es el uso de pulsos de corticoides, que se utilizan en el síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas. En este síndrome, el aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa y algunas citoquinas –como IL-1, IL-1B e IL-17– se asocian con edema alveolar, edema intersticial, fiebre y, a largo plazo, fibrosis pulmonar, lo cual podría facilitar la progresión de la mayoría de las infecciones fúngicas que ingresan por la vía respiratoria.

Los 3 enfermos fallecidos con criptococosis meníngea tenían títulos de antigenorraquia muy elevados, que suele observarse en los pacientes que retrasan la consulta. La consulta tardía se relaciona directamente con carga fúngica elevada en el líquido cefalorraquídeo y, frecuentemente, con hipertensión endocraneana, que se asocian con un muy mal pronóstico. Por ello, los autores creen que el deceso se relacionó con la criptococosis meníngea con enfermedad avanzada y no con la COVID-19.

La mortalidad observada en pacientes con candidemias y COVID-19 es muy similar a la comprobada en candidemias no asociadas con el coronavirus registradas en Chile, e inferior a la descrita por el grupo latinoamericano de micosis invasoras.

Respecto a las aspergilosis, el enfermo con la forma crónica intracavitaria, a pesar de padecer COVID-19, presentó un desenlace favorable. En cambio, las formas invasoras fueron mortales. En conclusión, la coinfección por micosis pulmonares o sistémicas en la COVID-19 fue inferior al 1% en la muestra analizada. La internación prolongada en UCI facilitó las fungemias por *Candida* sp., mientras que los casos de histoplasmosis y criptococosis parecen relacionarse con la enfermedad avanzada por VIH y no con la COVID-19. Los enfermos con un gran componente inflamatorio basal, con neumonía grave por SARS-CoV-2, se asociaron con micosis invasoras en mayor medida que los pacientes con infección por VIH con niveles disminuidos de linfocitos T CD4⁺.

1. Messina F, Marin E, Santiso G y col. Infecciones Fúngicas en Pacientes con COVID-19. Actualizaciones en Sida e Infectología 29(105):6-16, Mar 2021

