

Asociación entre COVID-19 y “hongo negro”. Un llamado a estar preparados

Association between COVID-19 and “black fungus”. A call to be prepared

Luis Fonte^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4980-4435>

Carlos Manuel Fernández Andreu² <https://orcid.org/0000-0002-2306-0001>

¹Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), Departamento de Parasitología, La Habana, Cuba.

²IPK, Departamento de Bacteriología-Micología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luisfonte@infomed.sld.cu

El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó con el acrónimo COVID-19 (del inglés coronavirus disease of 2019) a la enfermedad producida por SARS-CoV-2.⁽¹⁾ A pesar de los esfuerzos de gobiernos e instituciones en pos de su control, la pandemia de COVID-19 continúa siendo un problema de salud mayor, con profundas consecuencias sanitarias, económicas y sociales. Con el reciente advenimiento de eficaces vacunas anti-SARS-CoV-2, una ventana de esperanzas se ha abierto y el control de esta pandemia parece posible. Sin embargo, hasta tanto se logre su control definitivo, no pocas incertidumbres y lagunas cognoscitivas en relación con esta virosis deben ser resueltas. La alta incidencia de casos de mucormicosis en pacientes de COVID-19 y, sobre todo, en personas recuperadas de las formas severas de esta virosis es un ejemplo de ello.⁽²⁾

La historia natural de la infección por SARS-CoV-2 es en extremo variable: oscila entre un curso asintomático o de expresión clínica leve, lo que generalmente acontece en niños y adultos saludables, y el desarrollo de cuadros neumónicos y fallos multiorgánicos graves, más frecuentes en personas de la tercera edad y en pacientes con enfermedades crónicas. Este amplio espectro de expresión clínica es consecuencia de otro a nivel inmunológico: la infección por SARS-CoV-2 activa

respuestas inmunes innatas y adaptativas que, en la más frecuente y benigna de las evoluciones conducen a la contención de la replicación viral y a la recuperación, y en la más desfavorable de las secuencias estimula una intensa reacción inflamatoria pulmonar que puede llevar a severas complicaciones y causar la muerte.^(3,4)

En el extremo menos favorable del espectro clínico descrito en el párrafo precedente suelen desarrollarse procesos infecciosos bacterianos (neumonías por bacterias gramnegativas y *Staphylococcus aureus*, entre otros) y micóticos (candidiasis orofaríngea, aspergilosis pulmonar, mucormicosis, entre otros), la mayoría de las veces de mal pronóstico.^(5,6) Al menos en parte, y no siempre de la misma manera, esas infecciones son consecuencia de la desregulación de las respuestas inmunitarias que tiene lugar en las formas severas de COVID-19. Grosso modo, esa desregulación está caracterizada por una menor cuantía de importantes tipos celulares (leucocitos totales, linfocitos T, células TCD4+, células TCD8+ y plaquetas) y, paradójicamente, por un aumento del número de neutrófilos. A estos cambios celulares se suma el incremento en circulación, y en los tejidos afectados, de citoquinas inflamatorias como las interleuquinas (IL)-2R e IL-6 y TNF- α (del inglés tumor necrosis factor- α), entre otras.⁽⁶⁾

El vocablo mucormicosis identifica la infección invasiva de los humanos por hongos saprofitos ambientales del orden Mucorales. Las especies más frecuentemente involucradas son miembros de los géneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Lichtheimia*, *Saksenaea* y *Rhizomucor*.⁽⁷⁾ *Rhizopus oryzae*, antes *R. arrizus*, es la especie responsable de 70 % de todos los casos de mucormicosis.⁽⁸⁾

La mucormicosis muestra seis formas de presentación: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y miscelánea, siendo las dos primeras las más frecuentes.⁽⁹⁾ Esta entidad, en cualquiera de sus presentaciones, no es contagiosa. Las esporas de los hongos saprofitos que la causan están distribuidas ampliamente en la naturaleza, esparcidas en el suelo, el aire, los alimentos y restos orgánicos en descomposición. Debido a su baja virulencia, esos hongos pueden estar presentes como comensales, por ejemplo, en la mucosa nasal de un hospedero sano. En condiciones adversas al hospedero esos hongos pueden germinar dentro de los senos paranasales, diseminarse a tejidos vecinos y provocar la necrosis de estos.⁽¹⁰⁾ Al color oscuro que toman esos tejidos, y no al color de los hongos involucrados en el proceso infeccioso, obedece que a la mucormicosis también se le conozca como “hongo negro”, denominación muy empleada en escenarios no académicos. Entre las condiciones clínicas que propician la proliferación de hongos saprofitos, y en consecuencia actúan como factores de riesgo de la mucormicosis, las más citadas son la diabetes mellitus descompensada, el tratamiento intenso con drogas esteroideas, las hemopatías malignas, los trasplantes de órganos, la administración de células madres y las terapias con agentes quelantes de hierro.^(11,12)

Hasta principio de la presente centuria, los casos de mucormicosis eran relativamente raros. Una mayor presencia de algunos de los factores de riesgo, de manera particular la diabetes mellitus y el uso indiscriminado de drogas esteroideas, condujo a un incremento de la prevalencia global de mucormicosis en los últimos diez años (de 0,005 a 1,7 casos por millón de individuos).⁽¹²⁾ Ese ascenso ha sido mayor en el subcontinente indio, donde la prevalencia de mucormicosis ha llegado a la cifra de 140 casos por millón de individuos, 80 veces más alta que la del resto del mundo.⁽¹²⁾ La mayor frecuencia de casos de mucormicosis en la India parece estar relacionada con la alta prevalencia de diabetes en ese país (8,9 % de la población adulta, 77 millones de personas, padece de diabetes tipo 2).⁽⁵⁾ A ello se agrega el subdiagnóstico de la entidad (según informes de organismos internacionales, una parte importante de la población diabética de esa nación no conoce que lo es).⁽¹³⁾

La India ha sido uno de los países más afectados por la pandemia de COVID-19. Hasta el 16 de julio de 2021, 31 026 829 individuos habían infectado por SARS-CoV-2 y 412 531 personas habían fallecido a causa de la virosis en ese país.⁽¹⁴⁾ Desde comienzo de la segunda oleada de la pandemia, que ha sido particularmente devastadora en el subcontinente indio, ese país ha sido testigo de un incremento espectacular del número de casos de mucormicosis en pacientes de COVID-19 y, sobre todo, en personas recuperadas de las formas severas de esa virosis. La asociación de COVID-19 con mucormicosis, informada con mucha menor frecuencia en otros países, ha sido documentada en más de 12 000 pacientes en la India.^(2,6,13)

La desregulación de las respuestas inmunitarias que tiene lugar en las personas que padecen de las formas severas de la infección por SARS-CoV-2, que permitiría el desarrollo de las infecciones oportunistas referidas, ha sido el argumento más aludido para explicar la asociación entre COVID-19 y mucormicosis.^(5,6) Al menos una observación refuta esa argumentación: la desregulación de las respuestas inmunitarias que tiene lugar durante esa virosis es universal y la asociación entre COVID-19 y mucormicosis ocurre principalmente en la India.

La ocurrencia de mucormicosis como infección nosocomial siempre ha sido considerada un evento raro.⁽¹¹⁾ Sin embargo, el muy intenso uso de las unidades de cuidados intensivos (UCI) en la India en el curso de la pandemia, con los riesgos sépticos que ello implica, condujo a algunos autores a considerar que la asociación entre COVID-19 y mucormicosis en aquel país también podría obedecer a la transmisión nosocomial de la infección. Dos sólidos argumentos debilitan esa consideración: (i) los hongos aislados de los pacientes de mucormicosis atendidos en cada hospital corresponden a más de una especie, lo que difiere de la especie única que caracteriza a las transmisiones nosocomiales,⁽¹¹⁾ y (ii) el periodo de incubación de la forma rinocerebral, que es la informada en la mayoría de los casos de mucormicosis de la India, es de 2 a 5 días.⁽¹¹⁾ Este hecho debilita la hipótesis de la transmisión nosocomial en tanto la mayor parte de los casos de

mucormicosis asociados a COVID-19 ocurren semanas después de la recuperación de la virosis.⁽¹¹⁾

*Desde una visión más holística, que no excluye otras argumentaciones, recientemente se ha considerado que algunos eventos propiciados por las comorbilidades de COVID-19, de manera particular por la diabetes, podrían estar más relacionados con el desarrollo de cuadros de mucormicosis durante y después de la infección por SARS-CoV-2 en la India.⁽²⁾ Tres de esos eventos son los más abordados en la literatura más reciente: (i) Niveles incrementados de glucosa circulante (resultado de diabetes previa descompensada, de respuesta al estrés infeccioso y de inducción por los esteroides utilizados en el tratamiento de la virosis) dañarían mecanismos de inmunidad innata, de manera particular la migración, quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos, que son necesarios para el control de la infección fúngica.⁽¹¹⁾ Los niveles elevados de glucosa, por la cetoacidosis a que conducen, también interfieren en el adecuado secuestro fisiológico de hierro sérico por ferritina y transferrina, lo que incrementaría los niveles de hierro libre (el crecimiento de la especie *R. oryzae* es directamente proporcional a los niveles de hierro libre en suero).⁽¹¹⁾ (ii) Bajas concentraciones de oxígeno, resultado de la invasión de los tejidos por SARS-CoV-2, propiciaría un ambiente ideal para la germinación y proliferación de los hongos involucrados.⁽¹³⁾ (iii) Altas dosis de los esteroides frecuentemente empleadas en el tratamiento de la fase inflamatoria de COVID-19, además de incrementar adicionalmente los niveles de glucosa, pueden dar lugar a una disminución de la migración, fagocitosis y actividades microbicidas de los macrófagos, funciones también necesarias para el control de la infección fúngica.⁽¹¹⁾*

Al diagnóstico etiológico de la mucormicosis se arriba mediante la identificación del hongo causal en una muestra representativa de los tejidos afectados y el tratamiento, que debe ser muy agresivo para reducir el riesgo de desenlace fatal, incluye el debridamiento quirúrgico del tejido infectado y la administración intravenosa de antifúngicos (generalmente, anfotericina B).⁽⁶⁾ Aun con diagnóstico precoz, control de las comorbilidades de base y tratamiento agresivo de las lesiones micóticas, la evolución de la mucormicosis suele ser desfavorable en una proporción elevada de los casos (en las diferentes series informadas, las cifras de mortalidad oscilan entre 33 % y 100 %).⁽¹⁰⁾

En Cuba, aún durante la fase de más intensa transmisión de la infección por SARS-CoV-2, no se han informado casos de mucormicosis asociados a COVID-19. Ciertamente, la presencia de los factores que propician esa asociación es mucho menor en la isla. En nuestro país, por ejemplo, la diabetes exhibe cifras de prevalencia inferiores a las de la India y funcionan, debidamente asentados en las estructuras del nivel primario de salud, programas para su diagnóstico temprano y control adecuado. A ello se agrega que, en el actual contexto de pandemia de COVID-19, los protocolos desarrollados para el mejor diagnóstico, tratamiento y control de la virosis aseguran el empleo racional de medicamentos

con potenciales efectos adversos, incluidos las drogas esteroideas, cuyo uso excesivo es uno de los factores que posibilitan el desarrollo de cuadros de mucormicosis. Sin embargo, una realidad nos acecha: en su interacción con su hospedero, SARS-CoV-2 muestra continuos cambios (nuevas y más virulentas cepas, nuevas oleadas de individuos infectados que amenazan copar las disponibilidades sanitarias). Visto en perspectivas, esos cambios pueden crear condiciones para la aparición y extensión de coinfecciones de difícil tratamiento, mucormicosis entre ellas. En esas circunstancias, corresponde estar preparados.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Coronavirus press conference, 11 February 2020. Geneva: WHO; 2020. [acceso: 18/07/2021]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-full-press-conference-11feb-2020-final.pdf?sfvrsn=e2019136_2
2. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. J Fungi. 2021;7:298. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof7040298>
3. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20:269-70. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
4. Fonte L, Acosta A, Sarmiento ME, Ginori M, García G, Norazmi MN. COVID 19 lethality in Sub-Saharan Africa and helminth immune modulation. Front Immunol. 2020;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574910>
5. Szarpak L, Chirico F, Pruc M, Szarpak, Dzieciatkowski T, Rafique Z. Mucormycosis-A serious threat in the COVID-19 pandemic? J Infect. 2021;83:237-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.015>
6. Johnson A, Ghazarian Z, Cendrowski K, Persichino J. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. Med Mycol Case Rep. 2021;32:64-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.03.006>
7. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005;41:634-53. DOI: <https://doi.org/10.1086/432579>
8. Ibrahim A, Spellberg B, Walsh T, Kontoyiannis D. Pathogenesis of Mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012;54:16-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir865>
9. Spellberg B, Edwards Jr J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev. 2005;18:556-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.3.556-569.2005>
10. Sharma S, Grover M, Bhargava S, Samdani S, Kataria T. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. J Laryngol Otol. 2021;135:442-7. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215121000992>

11. Jose A, Singh S, Roychoudhury A, Kholakiya Y, Arya S, Roychoudhury S. Current understanding in the pathophysiology of SARS-CoV-2- associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a comprehensive review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;20:373-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01604-2>
12. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An Update. *J Fungi.* 2020;6:265. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof6040265>
13. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15:102146. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>
14. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 16 July 2021. Geneva: WHO; 2021. [acceso: 18/07/2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>