

TRABAJO FIN DE GRADO
del Grado Universitario en Medicina
Curso Académico 2023/2024

DESCRIPCIÓN DE LAS
INFECCIONES POR HONGOS EN
PACIENTES CON CORONAVIRUS EN
ESPAÑA



Realizado por: Tamara Fernández Gil
Dirigido por: Dr. Rodrigo Poves Álvarez
Dra. Esther Gómez Sánchez

Valladolid, a 27 de mayo de 2024



ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. MATERIAL Y MÉTODO.....	6
2.1 Diseño del estudio.....	6
2.2 Variables analizadas	6
2.3 Análisis estadístico.....	7
3. RESULTADOS	8
3.1 Cohortes de pacientes	8
3.2 Factores de riesgo de infección fúngica	9
3.3 Infecciones producidas por <i>Candida spp.</i>	9
3.4 Infecciones producidas por <i>Aspergillus</i>	9
4. DISCUSIÓN	11
5. CONCLUSIONES	13
6. BIBLIOGRAFÍA.....	14
7. TABLAS	18
7.1 Tabla 1	18
7.2 Tabla 2.....	19
7.3 Tabla 3	19
7.4 Tabla 4	20
7.5 Tabla 5	20
8. FIGURAS.....	21
8.1 Figura 1	21
8.2 Figura 2	21
8.3 Figura 3	22
8.4 Figura 4	22

RESUMEN

Introducción: En el año 2020 tuvo lugar la pandemia producida por el coronavirus (SARS-CoV-2), que se convirtió en un desafío en el campo de la salud pública. Una de las posibles complicaciones en los pacientes con coronavirus son las coinfecciones fúngicas. El hecho de que aparezcan dichas infecciones se relaciona con un incremento de la mortalidad de los pacientes. Identificar las sobreinfecciones precozmente es necesario para iniciar el tratamiento más oportuno y para evitar la aparición de posibles complicaciones.

Objetivo: El trabajo tuvo como objetivo principal la realización de un estudio descriptivo sobre las infecciones fúngicas en pacientes con SARS-CoV-2 hospitalizados en España durante la pandemia.

Material y métodos: Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los datos de pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en hospitales españoles en los años 2020 y 2021, obtenidos de la base de datos del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos), y se evaluaron empleando un modelo de regresión logística con el propósito de analizar el riesgo de padecer una infección por hongos, la mortalidad, así como el ingreso en Unidades de Cuidados Críticos en los pacientes sobreinfectados.

Resultados: La incidencia de infección por hongos en pacientes ingresados con coronavirus fue de 1,41%. Un mayor periodo de ingreso, mayor mortalidad y peores resultados clínicos se asociaron a la presencia de coinfecciones. Como factores de riesgo de padecer infecciones fúngicas se encontraron la edad, obesidad, el sexo masculino, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Conclusiones: Los pacientes que presentaron coinfección fúngica tuvieron estancias más prolongadas en el hospital y en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), así como mayor mortalidad. Como factores de riesgo destacaron la sepsis, la cirugía, el sexo masculino y la edad avanzada.

1. INTRODUCCIÓN

Durante el año 2020 tuvo lugar un importantísimo problema sanitario causado por la infección del coronavirus (SARS-CoV-2), con más de 600 millones de casos registrados y más de 6 millones de personas fallecidas (1). En las situaciones más graves, se ha encontrado en muchos de estos pacientes una asociación entre el aumento de marcadores de inflamación y la disminución de CD4 y CD8, y, por lo tanto, la posible incidencia de infecciones asociadas se encuentra incrementada (2).

Es conocido que las infecciones producidas por virus respiratorios se pueden complicar con coinfecciones fúngicas, aunque existe gran variabilidad en cuanto a la incidencia de estas, como en la coinfección por el virus de la gripe y el hongo *Aspergillus*, que varía del 6 al 33% (3–5). Las infecciones fúngicas asociadas a la neumonía por influenza son más graves y se ha asociado a un incremento de la mortalidad, siendo la aspergilosis pulmonar invasiva la más frecuente (6).

En los brotes de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) por coronavirus descritos con anterioridad al año 2020, los pacientes que presentaban una coinfección fúngica tenían mayores tasas de mortalidad (14,8-27%) y, además, este hecho se veía agravado en los pacientes críticos (21,9-33%) (7). Si se producía un diagnóstico y tratamiento tardío, la supervivencia de dichos pacientes se veía afectada (4). A pesar de ello, hasta la fecha, se tiene poca información sobre las infecciones por hongos en pacientes con SARS-CoV-2. En un estudio prospectivo realizado por García-Vidal et al (8) en España, en el que participaron 989 pacientes, el 0,7% presentaron una coinfección por hongos. En un metaanálisis que evaluó todos los artículos publicados (9) sobre sobreinfecciones fúngicas en pacientes SARS-CoV-2, la incidencia fue del 4%. Las sobreinfecciones fúngicas son más frecuentes en pacientes críticos con SARS-CoV-2 que se encuentran conectados a ventilación mecánica (2). Estos tienen además un aumento de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como una disminución del número de CD4 y CD8 (10,11), lo que supone un incremento del riesgo de infección fúngica invasiva. Las coinfecciones fúngicas más frecuentes en pacientes con SARS-CoV-2 son la neumonía por *Aspergillus*, la candidemia invasiva y la infección por *Mucor* (8,12–14).

Un factor de especial importancia es tener conocimiento de los factores de riesgo que se asocian a la infección fúngica en pacientes con coronavirus, como el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, la diabetes mellitus y la administración de corticoterapia a altas dosis (15). Se debe reconocer precozmente a estos pacientes e iniciar el tratamiento lo antes posible.



De esta forma se reducirá el uso de antifúngicos en pacientes para los que no están indicados, disminuyendo la resistencia a estos fármacos y minimizando costes.

Por los motivos anteriormente referidos, y, principalmente, debido a que no hay evidencia suficiente de estudios acerca de las infecciones fúngicas en pacientes con enfermedad por coronavirus, unido a las limitaciones en el tamaño muestral de los existentes, se propone colaborar con el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en la elaboración de un trabajo con pacientes diagnosticados de coronavirus a partir de los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios. El objetivo principal del estudio es realizar un análisis descriptivo de los datos epidemiológicos y los factores de riesgo de las coinfecciones fúngicas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo, de todos los pacientes que fueron hospitalizados en los años 2020 y 2021 en España con el diagnóstico de COVID-19, a partir de los datos obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España del Ministerio de Sanidad.

El CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) es una base de datos clínica y administrativa, que posee una cobertura de casi el 100% de los datos de las altas hospitalarias que se han dado en España tanto en la sanidad pública como privada (16,17). Está compuesto por 20 procedimientos y 20 diagnósticos según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM) (18). Asimismo, proporciona la información de los pacientes encriptada, así como el sexo, edad, fechas de ingreso y alta hospitalaria, información sobre el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), diagnósticos y tipos de procesos durante la estancia. Se tuvo en cuenta la confidencialidad absoluta de los datos, de tal forma que solo dos personas tenían acceso a los mismos. No fue necesario solicitar consentimiento informado ya que los datos eran anónimos y obligatorios por las características intrínsecas de dicha base de datos. Además, se obtuvo la aprobación del CEIm con el código PI-24-113-C TFG.

2.2 Variables analizadas

Se recogieron datos de todos los pacientes que estuvieron hospitalizados con coronavirus en todos los hospitales de España (tanto sanidad pública como privada) entre el 01-01-2020 y el 31-12-2021 diagnosticados de COVID-19 (19). Asimismo, se recogió información de todos los pacientes hospitalizados con códigos para infecciones fúngicas, disfunción orgánica aguda y lugar de infección. Fue necesaria una adaptación de los códigos de Shen et al (20), Angus et al (21) y Dombovskiy et al (22).

Los pacientes se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de coinfección por hongos (grupo FI y NFI, respectivamente).

Se analizó la influencia de las coinfecciones por hongos, la mortalidad en UCI y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con coronavirus. Por último, se realizó un modelo de regresión logística para identificar los factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de una infección por hongos.

2.3 Análisis estadístico

Se utilizó la mediana (rango intercuartílico) para variables continuas y porcentaje y frecuencia para variables cualitativas. Se empleó la prueba t o U de Mann-Whitney en la comparación de variables continuas, y la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Tuvo lugar un análisis para identificar variables correlacionadas con la infección fúngica.

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística multivariante mediante el método de Wald por pasos hacia atrás, en el que se incluyeron las variables que mostraron un valor de $p < 0,1$ en el análisis previo. Se realizaron pruebas de dos colas y se informaron los odds ratios (OR) con un intervalo de confianza del 95 % y los valores correspondientes. El valor de $p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Se utilizaron los programas Python 3.9 y SPSS Statistics versión 27.0 (IBM Corp, Armonk, Nueva York) para el análisis estadístico.

3. RESULTADOS

3.1 Cohortes de pacientes

Fueron recogidos datos de 410.708 pacientes, con un diagnóstico principal de COVID-19 al ingreso, desde el 01-01-2020 al 31-12-2021, de los cuales, 5.796 tenían coinfecciones fúngicas (1,41%) (Figura 1).

La infección por hongos fue más frecuente en varones (62,84%), pacientes ingresados en UCI (68%), pacientes con mayor mortalidad hospitalaria (34,54%) y mortalidad en UCI (41,11%), además de los pacientes con mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (67,41%) y no invasiva (26,14%), en comparación con aquellos sin infección micótica concurrente (Tabla 1).

Además, los pacientes ingresados con infecciones por hongos registraron estancias intrahospitalarias más prolongadas (43,94 días), así como en la UCI (36,05 días), en comparación con los que no las tenían. Con respecto a las comorbilidades asociadas, los que tenían infección fúngica asociaron con mayor frecuencia diabetes mellitus (26,16%), obesidad (16,24%), enfermedades respiratorias (20,38%) y cardiovasculares (27,35%) (Tabla 1).

Los pacientes con infección fúngica tuvieron más incidencia de sepsis (62,47%), disfunción de 1 órgano (36,18%), 2 órganos (17,18%) y más de 2 (7%). El número de órganos con fallo fue mayor en el grupo de pacientes con infecciones por hongos (1,4). El fallo respiratorio fue el más registrado (89,61%), seguido del hematológico (13,34%) (Tabla 1).

La infección respiratoria fue la más frecuente en los dos grupos de pacientes (97,43% en FI vs. 86,34% en NFI). En el grupo de infecciones fúngicas, también predominaron las infecciones genitourinarias (40,1%) (Tabla 2).

En cuanto al tipo de infección por hongos, las producidas por *Candida spp* fueron las más frecuentes, y, dentro de ellas, la mucocutánea la más característica (44,65%), seguida de la candidiasis invasiva (18,65%). Además de ello, se encontraron datos relevantes de incidencia también en aspergilosis, cuya incidencia fue del 21,91% (Tabla 2).

3.2 Factores de riesgo de infección fúngica

Mediante un análisis de regresión logística multivariante se analizaron los factores de riesgo de padecer una infección fúngica, en el que se obtuvo que los pacientes con sepsis tenían hasta diez veces más probabilidades de desarrollar una infección por hongos (OR: 10,094, IC 95% 9,478-10,748).

Por otro lado, ser intervenido quirúrgicamente aumentaba hasta casi 9 veces las probabilidades de padecer una infección fúngica (OR: 8.793, IC 95% 8.220-9.406). Otros factores con mayor riesgo fueron el sexo masculino, la EPOC y la obesidad. (Tabla 3). La curva ROC tiene un área bajo la curva (AUC) de 0,844 (IC 95%: 0,838-0,850) (Figura 2).

3.3 Infecciones producidas por *Candida spp*

Para obtener más datos sobre el comportamiento de estas infecciones en los pacientes con coronavirus, se procedió a analizar cómo eran los pacientes que presentaban una candidiasis invasiva (grupo CI), y se comparó con los pacientes que no estaban infectados por *Candida spp* (grupo NCI). Se realizó un análisis de las características de los pacientes que presentaron candidiasis invasiva (grupo CI) y se comparó con pacientes que no tenían candidiasis (grupo NCI). Los pacientes con sepsis presentaron hasta trece veces más probabilidad de padecer una candidiasis invasiva (OR: 13,882, IC 95%: 11,818-16,306). Además, tras una intervención quirúrgica, presentaban diez veces más probabilidades (OR: 10,288, IC 95%: 8,914-11,874), y los varones 1,5 veces más (OR: 1,506, IC 95%: 1,312-1,727) (Tabla 4). La curva ROC de este modelo de regresión logística tiene un área bajo la curva (AUC) de 0,907 (IC 95%: 0,895-0,918) (Figura 3).

3.4 Infecciones producidas por *Aspergillus*

Posteriormente fueron analizadas las características de los pacientes infectados por *Aspergillus spp*, (grupo AI, Aspergilosis invasiva) y se compararon con las de pacientes que no tenían aspergilosis (grupo NAI, no Aspergilosis invasiva). (Tabla 5). Como datos más destacados se observó que la sepsis aumentaba la probabilidad de desarrollar este tipo de infección en seis veces (OR: 6,476, IC 95%: 5,642 -7,432) y ser intervenido quirúrgicamente en diez veces (OR: 10,658, IC 95%: 9,285 a 12,235). Los varones tenían 1,6 más probabilidades que las mujeres de sufrir este tipo de infección (OR: 1,648, IC 95%: 1,451 a 1,871). También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que presentaban EPOC, obesidad y neoplasias.



Por lo tanto, la probabilidad de padecer una aspergilosis invasiva era mayor en pacientes con sepsis, intervenidos quirúrgicamente, varones, EPOC, con obesidad y neoplasias asociadas. La curva ROC presentaba un área bajo la curva (AUC) de 0,860 (IC 95%: 0,847-0,872) (Figura 4).

4. DISCUSIÓN

Como dato significativo, cabe destacar que el presente trabajo es el primero en analizar las coinfecciones fúngicas en pacientes con coronavirus en España durante la pandemia. Entre los hallazgos más representativos se encuentran los siguientes:

- La incidencia de coinfección por hongos en pacientes con coronavirus fue del 1,41%.
- La estancia, tanto intrahospitalaria, como en UCI, fue mayor en los pacientes con coinfección fúngica, así como una mayor probabilidad de ingreso en UCI. Además, la mortalidad durante la estancia en UCI fue mayor.
- Las infecciones más frecuentes, tanto en los pacientes con sobreinfección fúngica, como en los que no la padecieron, fueron la neumonía y la infección del tracto urinario. Presentaron mayor necesidad de ventilación mecánica.
- Los factores de riesgo para desarrollar este tipo de coinfección fueron la sepsis, la cirugía, el sexo masculino, la edad, obesidad y EPOC.

En el presente trabajo, la incidencia de coinfección fúngica fue del 1,41%, lo que está en concordancia con otros estudios, como el de García-Vidal et al (0,7%) (8), aunque existe gran variabilidad respecto a la literatura revisada (23). Esto podría ser debido a que los estudios publicados han empleado métodos y/o variables muy diferentes.

Las personas que ingresan en una UCI poseen mayor riesgo de presentar coinfecciones. Asimismo, la elevada cantidad de técnicas invasivas (24) y estancias prolongadas (25), aumentan la probabilidad de desarrollar una infección por hongos. Lo que coincide con los presentes hallazgos, ya que presentan mayor estancia hospitalaria y probabilidad de ingreso en UCI, así como mayor mortalidad. Huang C et al coincide con el presente trabajo al señalar que, entre el 5-30% de los pacientes con coronavirus, necesitaron ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (26).

Los microorganismos encontrados con mayor frecuencia en la población de pacientes descrita fueron *Candida* y *Aspergillus*, que se describieron previamente (2,27) y la infección asociada más frecuente fue la neumonía.

Una posible causa sería que durante una infección viral se destruye el epitelio del tracto respiratorio y se suprime la respuesta inmune, lo que podría propiciar la aparición de una infección fúngica (13). La segunda infección más frecuente fue la del tracto urinario, lo que podría ser debido a la mayor prevalencia de insuficiencia renal, diabetes, edad avanzada y neoplasias en estos pacientes (28).

En el presente estudio, los principales factores de riesgo para coinfección fúngica fueron la cirugía, la sepsis, la obesidad, la edad avanzada, el sexo masculino y la EPOC, lo que coincide con la literatura publicada (15,29,30). La cirugía, principalmente la abdominal, puede favorecer la translocación gastrointestinal y provocar infección por *Candida*, ya que esta suele colonizar el intestino (31), lo que está en consonancia con artículos como el de León et al (32), aunque sus pacientes no presentaban coronavirus.

La sepsis y la presencia de disfunción multiorgánica podrían influir en la aparición de infecciones concomitantes debido al estado de inmunosupresión que producen. Además, en estos pacientes se administran antibióticos y son sometidos a procedimientos invasivos (33), que acompañan al estado inmunodeprimido producido por la sepsis (34) y la alteración de la barrera intestinal (35, 36).

La obesidad produce mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (37,38) debido al estado inflamatorio que produce, lo que conduce a una elevación de las citocinas proinflamatorias y favorece el desarrollo de inflamación crónica. Además, los pacientes obesos suelen requerir ventilación mecánica invasiva, lo que contribuye aún más al desarrollo de sobreinfecciones (39).

Se comprobó que la edad era un factor de riesgo independiente de infección por hongos. Es conocido que la inmunosenescencia provoca una menor activación del sistema inmunológico (aumento de linfocitos T inmaduros, proporción alterada de células T CD4+/CD8+ y disminución de la respuesta inmune), dando lugar así la aparición de infecciones (40 ,41).

Se determinó que la coinfección por hongos fue más frecuente en varones que en mujeres. Este riesgo incrementado en varones podría verse influenciado por factores hormonales y factores genéticos.

Como limitaciones del presente trabajo, se debe tener en cuenta que es un estudio retrospectivo y se basa en el análisis del CMBD, con lo que se podría haber producido una infracodificación de las variables e introducir un sesgo en el análisis de los datos.

Como puntos relevantes, destaca el gran tamaño muestral, que le da un poder estadístico alto.

5. CONCLUSIONES

La epidemiología de las coinfecciones fúngicas en pacientes con coronavirus durante la pandemia en España no había sido estudiada con anterioridad. Se trata, por lo tanto, del primer trabajo en nuestro país sobre las infecciones fúngicas en pacientes con coronavirus.

Entre los hallazgos más relevantes que se han encontrado, se encuentra la incidencia de coinfección por hongos, que fue del 1,41%. Entre otros hallazgos de interés, cabe destacar que los pacientes presentaron estancias más prolongadas intrahospitalarias y en unidades de críticos, así como mayor mortalidad.

Como factores de riesgo de coinfección fúngica destacaron la sepsis, la cirugía, el sexo masculino y la edad avanzada.

Es preciso detectar de la forma más precoz posible las coinfecciones fúngicas en pacientes con coronavirus, así como los principales factores de riesgo de sobreinfección, para emplear una terapia adecuada en los pacientes que esté indicado.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
2. 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.
3. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care.* abril de 2019;50:59-65.
4. 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.
5. Schwartz IS, Friedman DZP, Zapernick L, Dingle TC, Lee N, Sligl W, et al. High Rates of Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis May Not Be Universal: A Retrospective Cohort Study from Alberta, Canada. *Clin Infect Dis.* 1 de octubre de 2020;71(7):1760-3.
6. Salazar F, Bignell E, Brown GD, Cook PC, Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 19 de enero de 2022;35(1):e0009421.
7. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, et al. severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2007;26(1):68-74.
8. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* enero de 2021;27(1):83-8.
9. Peng J, Wang Q, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 19 de marzo de 2021;13(6):7745-57.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13.

11. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. *Nat Rev Immunol*. junio de 2020;20(6):363-74.
12. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. agosto de 2020;81(2):266-75.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
14. 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.
15. Tiseo G, Galfo V, Occhineri S, Forniti A, Caroselli C, Falcone M, et al. Risk factors and outcomes of fungal superinfections in patients with severe COVID-19: an observational study from Pisa academic hospital. *Infez Med*. 1 de marzo de 2023;31(1):55-61.
16. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
17. BOE.es - BOE-A-2015-1235 Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235>
18. The Web's Free 2022 ICD-10-CM/PCS Medical Coding Reference [Internet]. [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.icd10data.com/>
19. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Normal_COVID19_01072020.pdf.
20. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest*. agosto de 2010;138(2):298-304.
21. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. julio de 2001;29(7):1303-10.

22. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* mayo de 2007;35(5):1244-50.
23. Xu J, Yang M, Liu Z. [Clinical analysis of patients with severe acute respiratory syndrome in Beijing area]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* noviembre de 2003;26(11):683-5.
24. Singh G, Pitoyo CW, Aditjaningsih D, Rumende CM. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med.* noviembre de 2016;20(11):633-9.
25. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study - PubMed [Internet]. [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
27. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol.* agosto de 2022;7(8):1127-40.
28. Wise GJ, Talluri GS, Marella VK. Fungal infections of the genitourinary system: manifestations, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am.* noviembre de 1999;26(4):701-18, vii.
29. 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.
30. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de junio de 2020;201(11):1372-9.
31. Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal Candida colonization. *Curr Opin Microbiol.* agosto de 2011;14(4):386-91.
32. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system («Candida score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* marzo de 2006;34(3):730-7.

33. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients. *Chest*. febrero de 2022;161(2):345-55.
34. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. diciembre de 2013;13(12):862-74.
35. Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care*. abril de 2017;23(2):143-8.
36. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection*. febrero de 2022;50(1):43-56.
37. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857091/>
38. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Atención Primaria*. 1 de agosto de 2020;52(7):496-500.
39. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271993/>
40. Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/30/6/931/433911>
41. Castle SC. Clinical Relevance of Age-Related Immune Dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de agosto de 2000;31(2):578-85.

7. TABLAS

7.1 Tabla 1

	NFI	FI	P-valor
Número	404912	5796	
Edad media (años)	65,39 (65,34; 65,45)	67,01 (66,69; 67,34)	<0,001
Género (masculino)	231550 (57,19)	3642 (62,84)	<0,001
Índice de Charlson	1,31 (1,31; 1,32)	1,54 (1,49; 1,59)	<0,001
Sin comorbilidades	199657 (49,31)	2247 (38,77)	<0,001
1 comorbilidad	59913 (14,8)	1009 (17,41)	<0,001
2 comorbilidades	68517 (16,92)	1231 (21,24)	<0,001
>2 comorbilidades	76825 (18,97)	1309 (22,58)	<0,001
Morbilidades			
Abuso de tabaco	15028 (3,7)	153 (2,64)	<0,001
Diabetes	79410 (19,61)	1190 (20,53)	<0,001
Obesidad	45172 (11,16)	935 (16,13)	<0,001
EPOC	56055 (13,84)	922 (15,91)	<0,001
HTA	165096 (40,77)	2336 (40,3)	0,478
Enfermedades del aparato digestivo	1152 (0,28%)	24 (0,41%)	0,067
Enfermedad cardíaca	101767 (25,13)	1585 (27,35)	<0,001
Enfermedad vascular periférica	2380 (0,59)	31 (0,53)	0,662
Enfermedad hepática	21236 (5,24)	321 (5,54)	0,334
Enfermedad renal	27641 (6,83)	374 (6,45)	0,274
Cáncer	17556 (4,34)	275 (4,74)	0,001
VIH	858 (0,21)	14 (0,24)	0,731
Insuficiencia orgánica			
Número de fallos orgánicos	0,72 (0,71; 0,72)	1,4 (1,38; 1,42)	<0,001
Sin fallo orgánico	179349 (44,29)	393 (6,78)	<0,001
1 órgano	171947 (42,47)	3371 (58,16)	<0,001
2 órganos	44555 (11,0)	1489 (25,69)	<0,001
>2 órganos	9061 (2,24)	543 (9,37)	<0,001
Insuficiencia orgánica			
Cardiovascular	5407 (1,34)	363 (6,26)	<0,001
Hematológico	21473 (5,3)	773 (13,34)	<0,001
Hepático	14623 (3,61)	387 (6,68)	<0,001
Neurológicos	13908 (3,43)	306 (5,28)	<0,001
Renal	43648 (10,78)	587 (10,13)	0,117
Respiratorio	183636 (45,35)	5194 (89,61)	<0,001
Metabólico	6836 (1,69)	480 (8,28)	<0,001
Cirugía	9352 (2,31%)	2370 (40,89%)	Cirugía
Sepsis	31605 (7,81)	3621 (62,47)	<0,001
Sepsis + 1 fallo orgánico	15362 (3,79)	2097 (36,18)	<0,001
Sepsis + fallo orgánico 2	6863 (1,69)	996 (17,18)	<0,001
Sepsis + insuficiencia orgánica >2	2473 (0,61)	406 (7,0)	<0,001
Ventilación mecánica	26782 (6,61)	3907 (67,41)	<0,001
Asistencia ventilatoria	30196 (7,46)	1515 (26,14)	<0,001
Ingreso en UCI	40999 (10,13)	3941 (68,0)	<0,001
Duración del ingreso en UCI	15,86 (15,68; 16,05)	36,05 (35,15; 36,95)	<0,001
Duración del ingreso (días)	10,59 (10,55; 10,63)	43,94 (43,06; 44,81)	<0,001
Muerte en UCI	10976 (26,77)	1620 (41,11)	<0,001
Muerte intrahospitalaria	58467 (14,44)	2002 (34,54)	<0,001

Tabla 1: Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por infección por SARS-CoV-2, comparando los grupos NFI y FI.

7.2 Tabla 2

	NFI	FI	P-valor
Infección sistémica a nivel			
Nervioso	68 (0,02)	5 (0,09)	0,001
Circulatorio	470 (0,12)	23 (0,4)	<0,001
Respiratorio	349611 (86,34)	5647 (97,43)	<0,001
Digestivo	2216 (0,55)	218 (3,76)	<0,001
Genitourinario	19944 (4,93)	2324 (40,1)	<0,001
Familias fúngicas			
Dermatofitosis	0 (0,0)	19 (0,33)	<0,001
Candidiasis de la piel	0 (0,0)	259 (4,47)	<0,001
Candidiasis mucocutánea	0 (0,0)	2588 (44,65)	<0,001
Candidiasis invasiva	0 (0,0)	1081 (18,65)	<0,001
Candidiasis no especificada	0 (0,0)	1038 (17,91)	<0,001
Aspergillosis	0 (0,0)	1270 (21,91)	<0,001
Criptococosis	0 (0,0)	1 (0,02)	<0,001
Zigomicosis	0 (0,0)	5 (0,09)	<0,001
Micosis no especificada	0 (0,0)	90 (1,55)	<0,001
Resistencia a los antifúngicos	4 (0,0)	4 (0,07)	<0,001

Tabla 2: Lugar de infección y familia de hongos en pacientes con infección por SARS-CoV-2, comparando los grupos de NFI y FI.

7.3 Tabla 3

Variable	OR (IC 95%)	p-valor
Cirugía	8,793 (8,220-9,406)	0,000
Sepsis	10,094 (9,478-10,748)	0,000
Edad	1,004 (1,002-1,006)	0,000
Sexo	1,105 (1,042-1,171)	0,001
EPOC	1,286 (1,191-1,388)	0,000
Obesidad	1,338 (1,237-1,446)	0,000

Tabla 3: Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica. Modelo de regresión logística por pasos.

7.4 Tabla 4

Variable	OR (IC 95%)	p-valor
Cirugía	10,288(8,914-11,874)	0,000
Sepsis	13,882 (11,818-16,306)	0,000
Sexo	1,506 (1,312-1,727)	0,000

Tabla 4: Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica por *Cándida*. Modelo de regresión logística por pasos.

7.5 Tabla 5

Variable	OR (IC 95%)	p-valor
Cirugía	10,658 (9,285-12,235)	0,000
Sepsis	6,476 (5,642-7,432)	0,000
Sexo	1,648 (1,451-1,871)	0,000
EPOC	1,466 (1,265-1,698)	0,000
Cáncer	1,299 (1,018-1,657)	0,035
Obesidad	1,428 (1,230-1,659)	0,000

Tabla 5: Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica por *Aspergillus*. Modelo de regresión logística por pasos.

8. FIGURAS

8.1 Figura 1

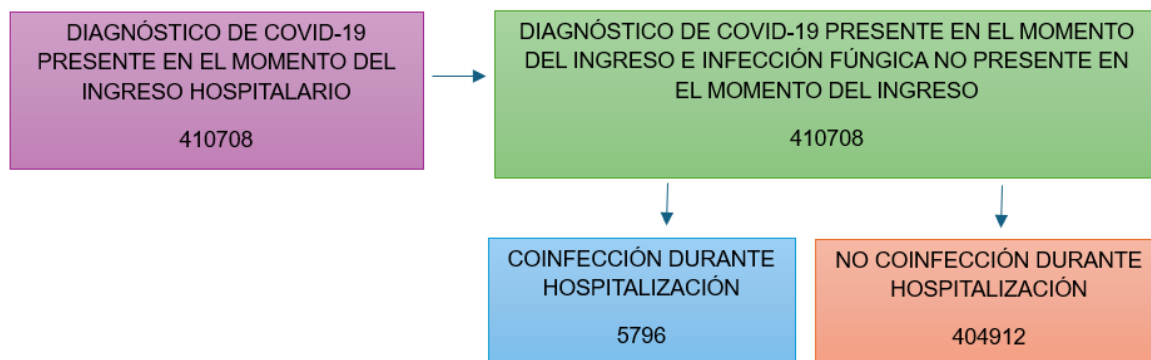


Figura 1: Población de estudio de la cohorte 2020-2021.

8.2 Figura 2

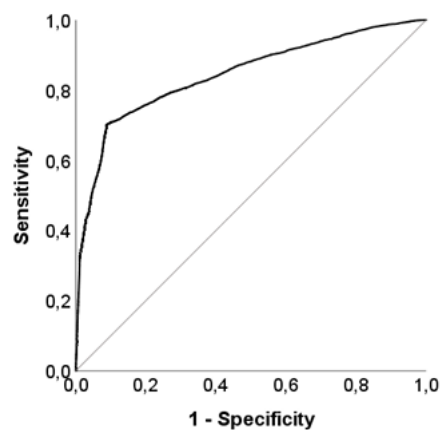


Figura 2: Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

8.3 Figura 3

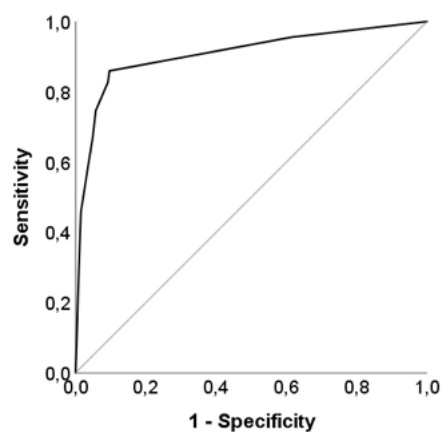


Figura 3: Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección por Candidiasis invasiva en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

8.4 Figura 4

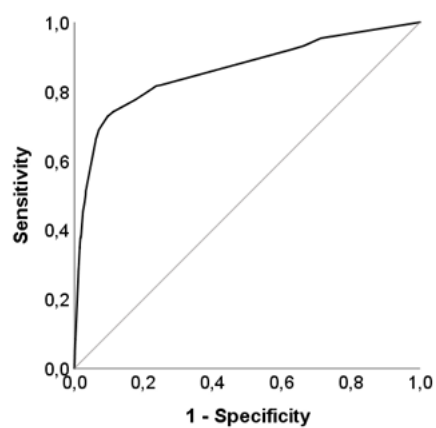


Figura 4: Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica por *Aspergillus* en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES CON CORONAVIRUS EN ESPAÑA



Autora: Tamara Fernández Gil
Tutores: Rodrigo Poves Álvarez, Esther Gómez Sánchez
Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por virus respiratorios se pueden complicar con coinfecciones fúngicas, aunque existe gran variabilidad en cuanto a la incidencia de estas. Se tiene poca información sobre las infecciones por hongos y el COVID-19. Es necesaria más investigación de los factores de riesgo que se asocian a la infección fúngica en pacientes con coronavirus.

OBJETIVOS

Describir los datos epidemiológicos y los factores de riesgo de las coinfecciones fúngicas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo descriptivo.

Análisis estadístico comparativo de variables categóricas (Chi-cuadrado, Fisher) y variables continuas (U-Mann Whitney, T-Student).

Análisis de datos obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España del Ministerio de Sanidad.



RESULTADOS

Pacientes registrados con COVID-19 al ingreso sin infección fúngica	410708
Coinfección durante la hospitalización	5796
No coinfección durante la hospitalización	404912

Variable	OR (IC 95%)	p-valor
Cirugía	8,793 (8,220-9,406)	0,000
Sepsis	10,094 (9,478-10,748)	0,000
Edad	1,004 (1,002-1,006)	0,000
Sexo	1,105 (1,042-1,171)	0,001
EPOC	1,286 (1,191-1,388)	0,000
Obesidad	1,338 (1,237-1,446)	0,000

Sepsis	NFI	FI	p-valor
Sepsis + fallo de un órgano	15362 (3.79)	2097 (36.18)	<0.001
Sepsis + fallo de dos órganos	6863 (1.69)	996 (17.18)	<0.001
Sepsis + fallo de >2 órganos	2473 (0.61)	406 (7.0)	<0.001
Órgano que falla	NFI	FI	p-valor
Respiratorio	183636 (45.35)	5194 (89.61)	<0.001
Hematológico	21473 (5.3)	773 (13.34)	<0.001

DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

La incidencia en España de coinfección por hongos en pacientes SARS-CoV-2 fue del 1,41%. Se asoció a estancias más prolongadas intrahospitalarias, en UCI, y mayor mortalidad. Como factores de riesgo destacaron la sepsis, la cirugía, el sexo masculino, EPOC y la edad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

