

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Caracterización de las infecciones fúngicas profundas en pacientes con inmunosupresión no asociada a VIH: Una revisión sistemática

Emily Heck Casa¹, Laísa Fernandes Dal Ponte¹, Lionel De Melo Moreno¹, Julia Werneck Da Silva Rocha¹, Manuela Da Costa Pellin¹, Lucas Gabriel Fagundes¹, Victor Hugo De Oliveira Gouveia¹, Andrea Paola Britos Gómez^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ²ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay.

Enviado: 28 de diciembre de 2025

Aceptado: 27 de enero de 2026

Publicado: 28 de enero de 2026

DOI: [10.5281/zenodo.21544032](https://doi.org/10.5281/zenodo.21544032)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con inmunosupresión no asociada a VIH, un grupo poblacional en expansión que incluye receptores de trasplantes y pacientes oncohematológicos. **Objetivo:** Caracterizar la epidemiología, los agentes etiológicos predominantes, los factores de riesgo, la presentación clínica y los desenlaces de las IFI en estas poblaciones específicas. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática exhaustiva siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020. Se consultaron las bases de datos PubMed/MEDLINE y SciELO para identificar estudios observacionales publicados entre enero de 2015 y octubre de 2025. La calidad metodológica se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS). **Resultados:** Se incluyeron 12 estudios primarios (10 cohortes y 2 estudios de casos y controles) que abarcaron un total de 26.433 pacientes. Los agentes etiológicos predominantes fueron *Candida* spp. (con una notable emergencia de especies no-*albicans*), *Aspergillus* spp. y hongos del orden Mucorales. Los principales factores de riesgo identificados incluyeron la neutropenia prolongada (>10 días), el uso de corticoste-

Autor correspondiente: Andrea Paola Britos Gómez. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay
Correo electrónico: paola.britos@chauxlab.com

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

roides a dosis altas y la coinfección o reactivación del citomegalovirus (CMV). La mortalidad global reportada osciló entre el 26 % y el 50 %, siendo significativamente mayor en los casos de mucormicosis asociados a un diagnóstico tardío. **Conclusiones:** Las IFI constituyen una complicación grave con una clara transición epidemiológica hacia especies resistentes a los azoles. El diagnóstico precoz, basado en biomarcadores y sospecha clínica, junto con un manejo multidisciplinario agresivo, son determinantes críticos para mejorar la supervivencia.

Palabras clave: infecciones fúngicas invasivas, inmunosupresión, trasplante de órganos, candidemia, aspergilosis, mucormicosis

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) constituyen una de las complicaciones más devastadoras en la medicina moderna, representando una causa líder de morbilidad y mortalidad infecciosa en pacientes con compromiso inmunológico. Si bien históricamente la atención se centró en la población con VIH/SIDA, en las últimas dos décadas el espectro epidemiológico ha virado drásticamente hacia pacientes con inmunosupresión de otras etiologías (1). A nivel global, se estima que las micosis invasivas afectan a más de 2 millones de personas anualmente, con tasas de mortalidad que, a pesar de los avances terapéuticos, frecuentemente superan el 50 % cuando el diagnóstico se retrasa (2).

Este cambio de paradigma se debe a la expansión de las terapias médicas complejas: el aumento exponencial en los trasplantes de órganos sólidos (TOS) y de células hematopoyéticas (HSCT), la introducción de agentes biológicos inmunomoduladores y la mayor supervivencia de pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapias agresivas. Adicionalmente, la reciente pandemia de COVID-19 reveló una nueva faceta de vulnerabilidad, con la emergencia de coinfecciones graves como la mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM), especialmente en pacientes diabéticos tratados con corticosteroides (3).

Desde una perspectiva microbiológica, asistimos a una transición preocupante. Aunque *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* mantienen su primacía, la presión selectiva ejercida por el uso profiláctico extensivo de fluconazol y voriconazol ha favorecido la emergencia de patógenos resistentes.

Especies como *Candida glabrata*, *Candida auris* y mohos no-*Aspergillus* (como *Fusarium* spp. y *Scedos-*

porium spp.) son cada vez más frecuentes (4). Paralelamente, los agentes del orden Mucorales han cobrado una relevancia inusitada, presentándose con cuadros clínicos fulminantes y escasas opciones terapéuticas efectivas (5).

A pesar de la disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas y antifúngicos de última generación, el manejo clínico sigue siendo un desafío debido a la presentación clínica inespecífica y las dificultades para obtener confirmación microbiológica rápida. Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue caracterizar en profundidad la epidemiología actual, los agentes etiológicos, los factores de riesgo y los desenlaces clínicos de las infecciones fúngicas profundas en pacientes adultos con inmunosupresión no asociada a VIH, sintetizando la evidencia científica de la última década.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y protocolo

El estudio se diseñó como una revisión sistemática de la literatura, adhiriéndose estrictamente a los lineamientos y lista de comprobación de la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (6). El protocolo de investigación se centró en la síntesis cualitativa de evidencia observacional reciente.

Criterios de elegibilidad

Se definieron criterios de inclusión precisos para garantizar la relevancia clínica:

1. **Diseño:** Estudios observacionales analíticos (cohortes prospectivas/retrospectivas y estudios de casos y controles).

2. **Población:** Pacientes adultos (≥ 18 años) con inmunosupresión de causa distinta al VIH (receptores de TOS, HSCT, pacientes oncohematológicos o con enfermedades autoinmunes en tratamiento inmunosupresor).
3. **Condición:** Diagnóstico confirmado o probable de IFI según los criterios EORTC/MSG vigentes.
4. **Periodo:** Artículos publicados entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de octubre de 2025.
5. **Idiomas:** Inglés, español y portugués.

Se excluyeron reportes de casos aislados, series con menos de 10 pacientes, estudios centrados exclusivamente en población pediátrica y aquellos que no permitían desagregar los datos de pacientes con VIH.

Estrategia de búsqueda y análisis

Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en las bases de datos PubMed/MEDLINE y SciELO. La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y lenguaje libre, incluyendo: «Invasive fungal infection», «Immunocompromised host», «Solid organ transplant», «Hematologic malignancy», «Candidiasis», «Aspergillosis» y «Mucormycosis». Se aplicaron operadores booleanos (AND, OR, NOT) para refinar los resultados y excluir términos relacionados con VIH/SIDA.

La selección de estudios, la extracción de datos estandarizada y la evaluación de la calidad metodológica —utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS)— fueron realizadas por pares de revisores de forma independiente (7). Las discrepancias se resolvieron mediante consenso con un tercer revisor senior. Dada la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, no fue posible realizar un metaanálisis, optándose por una síntesis narrativa estructurada.

RESULTADOS

Selección y características de los estudios

La búsqueda inicial arrojó un total de 81 registros potenciales. Tras la eliminación de duplicados y el cribado por título y resumen, se evaluaron 25 artículos a texto completo. Finalmente, 12 estudios primarios (10 cohortes y 2 estudios de casos y controles) cumplieron con todos los criterios de elegibilidad. El proceso de selección se detalla en el flujograma PRISMA (Figura 1).

La muestra acumulada incluyó a 26.433 pacientes provenientes de diversas regiones geográficas (Europa, Asia, América del Norte y América Latina). La calidad metodológica de los estudios fue alta, con puntuaciones NOS predominantes entre 7 y 9 estrellas. La Tabla 1 presenta un resumen de las características principales y los hallazgos críticos de los estudios incluidos.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática (n = 12).

Autor (año)	País	Diseño	Población	n	Agente	Hallazgo
Meyer et al. (2025)	Suiza	Cohorte	TOS	4.755	<i>Candida</i> spp.	Incidencia acumulada del 2,8 %; mortalidad atribuible del 18 %. Tendencia decreciente en incidencia global.
Neofytos et al. (2018)	Multicént.	Cohorte	TOS	16.808	<i>Aspergillus</i> spp.	Mortalidad a los 90 días del 32 %; factores de riesgo independientes: edad avanzada y falla renal.
Aguilar-Guisado et al. (2018)	Internac.	Cohorte	T. Pulmonar	900	<i>Aspergillus</i> spp.	Incidencia del 12,8 % en receptores de pulmón; fuerte asociación con episodios de rechazo agudo.
Kimura et al. (2024)	Japón	Cohorte	T. Hepático	1.180	<i>Aspergillus</i> spp.	Mortalidad del 37 %; el inicio de tratamiento precoz (< 72 h) mejoró significativamente la supervivencia.
Eichenberger et al. (2023)	EE. UU.	Casos-controles	T. Torácico	106	<i>Candida</i> spp.	Mortalidad del 28 % vs 8 % en controles bacteriémicos; estancia hospitalaria prolongada.
Kuster et al.	Suiza	Cohorte	HSCT	479	Múltiples	Incidencia del 8,6 %; la profilaxis

Autor (año)	País	Diseño	Población	n	Agente	Hallazgo
(2018)						antifúngica dirigida demostró ser una estrategia costo-efectiva.
Wulff et al. (2023)	Dinamarca	Cohorte	T. Pulmonar	445	<i>Aspergillus</i> spp.	Asociación temporal significativa entre la viremia por CMV y el desarrollo posterior de aspergilosis invasiva.
Ogawa et al. (2024)	EE. UU.	Cohorte	TOS + HSCT	88	Mucorales	Mortalidad del 48 %; la intervención quirúrgica fue un predictor independiente de supervivencia.
Marón et al. (2024)	Argentina	Cohorte	Pediátrico	28	Mucorales	Mortalidad del 50 %; se reduce al 35 % con cirugía agresiva temprana (< 72 h).
Meshram et al. (2021)	India	Cohorte	T. Renal	1.382	Mucorales	Alta incidencia de CAM (4,4 %) en receptores renales convalecientes de COVID-19.
Vargas-Espíndola et al. (2023)	Colombia	Casos- controles	Oncohemat.	105	<i>Candida</i> spp.	Predominio de especies no- <i>albicans</i> (<i>C. parapsilosis</i>); mortalidad cruda del 31,4 %.
Wan et al. (2025)	China	Cohorte	Múltiples	157	Mucorales	Mortalidad del 44 % en formas pulmonares; identificación de diabetes mal controlada como factor clave.

Nota: Multicént. = Multicéntrico; Internac. = Internacional; TOS = trasplante de órgano sólido; HSCT = trasplante de células hematopoyéticas; T. = trasplante; CAM = mucormicosis asociada a COVID-19.

Hallazgos epidemiológicos y clínicos

Candidemia y candidiasis invasiva: Los estudios analizados muestran un cambio sutil pero constante en la epidemiología de *Candida*. En la cohorte suiza de trasplantes (8), aunque la incidencia global mostró una tendencia decreciente, se observó un aumento proporcional de especies resistentes. Este fenómeno es más evidente en Latinoamérica; Vargas-Espíndola et al. (18) reportaron desde Colombia un predominio de especies no-*albicans* en pacientes oncohematológicos, con *C. parapsilosis* (28,6 %) y *C. tropicalis* encabezando los aislamientos, lo cual sugiere una transmisión nosocomial horizontal y resistencia potencial a los azoles.

Aspergilosis invasiva (AI): La AI se consolida como la infección fúngica por mohos más frecuente en receptores de trasplante de pulmón e hígado. Aguilar-Guisado et al. (10) reportaron una incidencia del 12,8 % en trasplante pulmonar, con una mortalidad atribuible considerable. Un hallazgo fisiopatológico crucial fue aportado por Wulff et al. (14), quienes demostraron una asociación estadística robusta entre la reactivación del citomegalovirus (CMV) y la aparición subsiguiente de AI, sugiriendo un efecto inmunomodulador del virus que facilita la invasión fúngica.

riendo un efecto inmunomodulador del virus que facilita la invasión fúngica.

Mucormicosis y mohos emergentes: Esta entidad presentó las tasas de letalidad más alarmantes, oscilando entre el 44 % y el 50 % (15,19). Los estudios coinciden en identificar factores de riesgo clásicos (cetoacidosis diabética, sobrecarga de hierro) y emergentes (uso de corticosteroides post-COVID-19). Meshram et al. (17) alertaron sobre la alta incidencia de CAM en receptores renales en India. El consenso terapéutico extraído de las cohortes de Ogawa (15) y Marón (16) indica que la supervivencia depende críticamente del desbridamiento quirúrgico precoz, además de la terapia antifúngica con anfotericina B liposomal.

Factores de riesgo y desenlaces

El análisis transversal de los estudios permitió identificar factores de riesgo comunes: neutropenia severa y prolongada (>10 días), tratamiento con dosis altas de corticosteroides, episodios de rechazo de injerto y complicaciones quirúrgicas postrasplante. En términos de desenlaces, el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico eficaz y la imposibilidad de realizar control de foco qui-

rúrgico fueron los predictores más potentes de mortalidad. Asimismo, la ocurrencia de una IFI se asoció inva-

riablemente con estancias hospitalarias prolongadas y mayores costos sanitarios.

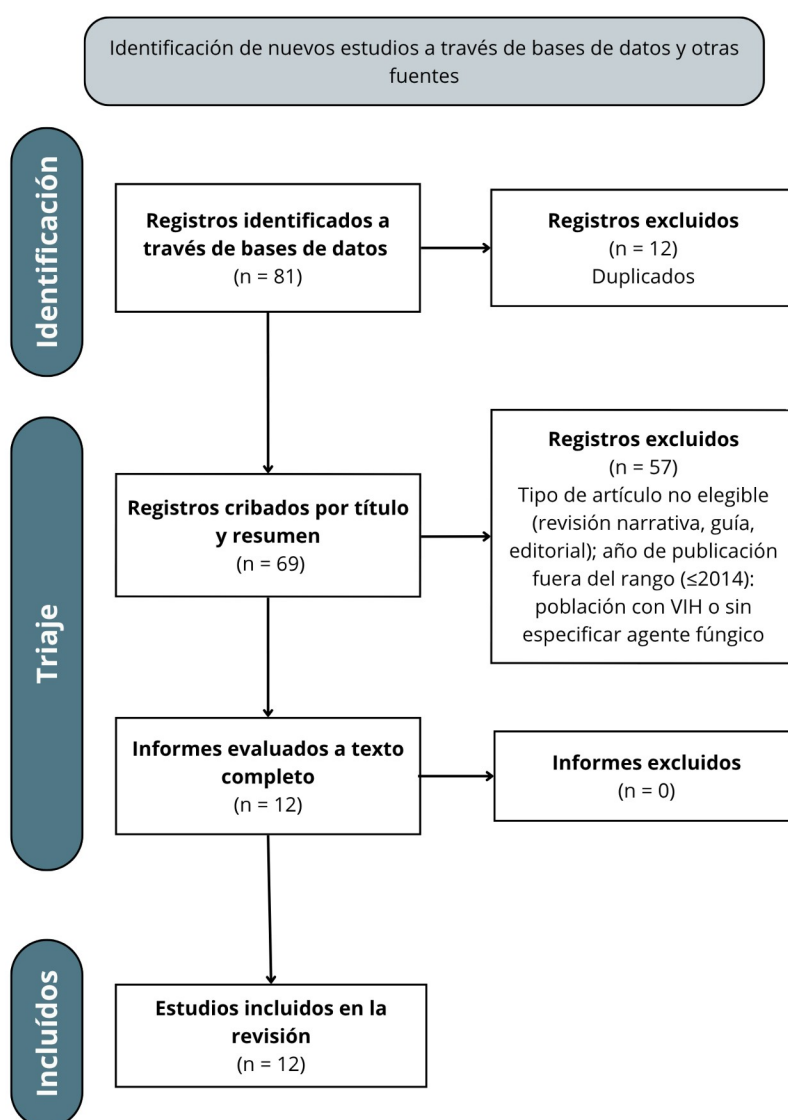


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática confirma que la epidemiología de las IFI en pacientes inmunosuprimidos no VIH es un fenómeno dinámico, complejo y en constante evolución. El hallazgo más trascendente es la consolidación de la transición epidemiológica hacia patógenos con perfiles de resistencia más agresivos. La emergencia de *Candida no-albicans* y la persistencia de la aspergilosis reflejan probablemente la presión selectiva ejercida por las pautas actuales de profilaxis antimicótica, generando un nicho ecológico para especies menos susceptibles (4).

En el ámbito de las levaduras, la prominencia de *C. parapsilosis* en entornos oncohematológicos latinoamericanos es particularmente inquietante (18). A diferencia de otras especies, *C. parapsilosis* tiene una capacidad superior para formar biopelículas en dispositivos intravasculares, lo que, sumado a reportes crecientes de resistencia a fluconazol, complica las estrategias de control de infecciones hospitalarias. Esto sugiere que las guías clínicas internacionales deben adaptarse a la realidad microbiológica local, donde el uso empírico de equinocandinas podría estar más justificado que en otras latitudes.

Un aspecto clínico de vital importancia derivado de nuestro análisis es la necesidad de una estratificación de

riesgo dinámica. La fuerte asociación observada entre la viremia por CMV y la aspergilosis invasiva (14) sugiere que el monitoreo de la carga viral no solo es útil para prevenir la enfermedad por CMV, sino que podría funcionar como un biomarcador de alerta temprana (surrogate marker). En receptores de trasplante pulmonar con reactivación de CMV, la intensificación de la vigilancia fúngica mediante galactomanano seriado o incluso la profilaxis secundaria anticipada podrían ser intervenciones clave para reducir la mortalidad.

La letalidad inaceptablemente alta de la mucormicosis (cerca al 50 %) subraya las limitaciones de la terapia farmacológica aislada. Los datos de las cohortes analizadas (15, 16) apoyan un cambio de paradigma hacia un enfoque combinado de asalto: diagnóstico molecular rápido (PCR en tiempo real) ante la mínima sospecha clínica, corrección metabólica inmediata (especialmente en cetoacidosis) y cirugía radical en las primeras 72 horas (5). La conducta expectante o conservadora en estos casos equivale a un pronóstico infausto, y la integración de equipos médico-quirúrgicos de respuesta rápida es una necesidad imperiosa.

Si bien nuestros resultados se alinean con las guías internacionales de la IDSA y la ECMM, evidencian brechas significativas en su implementación en el mundo real, particularmente en entornos de recursos limitados donde el acceso a herramientas diagnósticas no basadas en cultivos (como galactomanano, beta-D-glucano o PCR) es restringido. Esta limitación diagnóstica a menudo conduce a tratamientos empíricos tardíos o inadecuados, impactando directamente en la supervivencia.

En conclusión, las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con inmunosupresión no asociada al VIH representan un desafío clínico persistente, caracterizado por una elevada morbilidad y una transición epidemiológica hacia patógenos resistentes, como especies de *Candida* no-*albicans* y mohos emergentes, incluida una preocupante incidencia de mucormicosis post-COVID-19. La evidencia sintetizada subraya que la mejora en los desenlaces clínicos no depende de un único fármaco, sino de una estrategia integral que combine la vigilancia activa basada en biomarcadores, la estratificación dinámica del riesgo (considerando factores como la reactivación de CMV) y la implementación de equipos multidisciplinarios capaces de ejecutar intervenciones médico-quirúrgicas precoces y agresivas.

REFERENCIAS

1. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, Bakan T, Sanglard D, Snelders E, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nature*. 2022;604(7906):423-31.
2. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe*. 2022;3(7):e543-52.
3. 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;62(4):e1-50.
4. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-21.
5. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Murali TS, Challah AC, Champagne C, et al. Neglected endemic mycoses. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):829-76.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
7. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2021. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
8. Meyer E, Saccilotto R, Widerström M, Montagne O, van Delden C, Boggian K, et al. Invasive *Candida* infections in solid organ transplant recipients between 2008 and 2020 (Swiss Transplant Cohort Study). *Am J Transplant*. 2025;25(1):190-200.
9. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Boely Janke E, Doco Lecompte T, Garzoni C, et al. Epidemiology and outcome of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(3):e12898.
10. Aguilar-Guisado M, Givaldà J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Clinical risk factors for invasive aspergillosis in lung transplant recipients: Results of an international cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1226-34.
11. Kimura SI, Fujiwara SI, Ueki T, Takatsuka Y, Kawabe H, Yamamoto K, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the current era. *Transpl Infect Dis*. 2024;26(4):e14301.

12. Eichenberger EM, Rivera CG, Timmons AK, Parker DC, Saullo JL, Alexander BD, et al. Candidemia in thoracic solid organ transplant recipients: characteristics and outcomes relative to matched uninfected and bacteremic controls. *Clin Transplant*. 2023;37(8):e15038.
13. Kuster SP, Berger C, Passweg J, Infanti L, Heim D, Khanna N, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):e12981.
14. Wulff BC, Ording AG, Mocroft A, Lundgren J, Rasmussen A, Helleberg M, et al. Associations between invasive aspergillosis and cytomegalovirus in lung transplant recipients: a nationwide cohort study. *APMIS*. 2023;131(6):324-33.
15. Ogawa M, Houghteling J, Bilinski J, Dadwal S, Katugampola S, Salhotra A, et al. Risk Factors and Outcomes of Mucorales Infection in Solid-Organ Transplant and Hematopoietic-Cell Transplant/CAR-T Recipients. *Transplant Proc*. 2024;56(7):1544-51.
16. Marón GM, Moreno Ruiz NR, Cabaña GG, Cuestas ML, Suarez AD, Lopez L, et al. Mucormycosis in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplant: a single-center cohort study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0297590.
17. Meshram HS, Kute VB, Chauhan S, Shah PR, Rizvi SJ, Patel HV, et al. Impact of COVID-19-associated Mucormycosis in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Transplant Direct*. 2021;8(1):e1255.
18. Vargas-Espíndola CA, Cardozo-Espitia CJ, Ramírez-García D, Gualtero SL, Cortés JA. Fungemia in Hospitalized Adult Patients with Hematological Malignancies: Epidemiology and Risk Factors. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(4):400.
19. Wan X, Wei M, Pan W, Gao Z, Chen Y, Li Y, et al. Pulmonary mucormycosis: a multicenter retrospective cohort study from China. *PLoS One*. 2025;20(1):e0323624.