

Ante el potencial incremento de los casos de mucormicosis asociada a la COVID-19 (CAM) en la Región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros preparar a los servicios de salud con el fin de minimizar la morbilidad y mortalidad por CAM.

Introducción

En los últimos meses, se ha observado un aumento de informes sobre casos de mucormicosis asociada a la COVID-19 (CAM, por sus siglas en inglés COVID-19 Associated Mucormycosis) principalmente en personas con enfermedades subyacentes, tales como la diabetes mellitus (DM), cetoacidosis diabética o en tratamiento con esteroides. En estos pacientes, la manifestación clínica más frecuente es la mucormicosis rino-orbital, seguida de la mucormicosis rino-orbita-cerebral, las cuales se presentan como infecciones secundarias y ocurren luego de la infección por SARS CoV-2^{1,2}.

A nivel global, el mayor número de casos ha sido notificado en la India, donde se estima que hay más de 4.000 personas con CAM³.

En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en India⁴ entre septiembre-diciembre de 2020, se encontró que entre 287 pacientes con mucormicosis, 187 (65,2%) tenían CAM; con una prevalencia de 0,27% entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. Al comparar el periodo en estudio con igual periodo de 2019, se observó un aumento de 2,1 veces en la mucormicosis.

Con relación a las características de los 187 pacientes con CAM, 80,2% eran hombres, 32,6% presentaban COVID-19 como única enfermedad subyacente, 78,7% fueron tratados con glucocorticoides por la COVID-19, 60,4% tenían diabetes mellitus, 62,6% tuvieron mucormicosis rino-orbital y 23,5% rino-orbita-cerebral.

La mucormicosis (anteriormente denominada zigomicosis) es el término utilizado para denominar las infecciones fúngicas invasoras (IFI) causados por hongos ambientales saprofitos, pertenecientes al subphylum *Mucoromycotina*, orden *Mucorales*. Entre los géneros más frecuentes se encuentran *Rhizopus* y *Mucor*; y en menor frecuencia *Lichtheimia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Cunninghamella* (Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. *Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. Mycoses. 2019 Sep;62(9):730-738. doi: 10.1111/myc.12958. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31192488; PMCID: PMC6852100*).

La infección se adquiere por la implantación de las esporas del hongo en la mucosa oral, nasal y conjuntival, por inhalación, o por la ingestión de alimentos contaminados; ya que colonizan rápidamente los alimentos ricos en carbohidratos simple.

La mucormicosis se caracteriza por el infarto y necrosis de los tejidos del huésped, que resulta de la invasión de los vasos por las hifas. Las presentaciones clínicas de la mucormicosis pueden ser: rino-orbita-cerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada.

Se la puede describir como "hongo negro, porque hace que los tejidos infectados se tornen negros. La tasa de letalidad se estima en 40-80% (Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. 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 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699664*).

Adicionalmente, se han descrito casos en Brasil⁵, Chile⁶, los Estados Unidos de América^{7,8,9}, Honduras¹⁰, México^{11,12}, Paraguay¹³, Uruguay¹⁴, Italia¹⁵ y Reino Unido¹⁶.

Casos notificados en las Américas

A continuación, se presenta una tabla resumen de los casos notificados en las Américas, para los cuales se dispone de información (Tabla 1).

Hasta el 9 de junio de 2021, 7 países de la Región de las Américas han notificado a la OPS/OMS o han publicado la detección de casos de CAM.

Tabla 1. Descripción de casos notificados de mucormicosis asociada a la COVID-19 en las Américas (9 junio 2021)

Edad (en años)	Sexo	Enfermedades subyacentes / Comorbilidades	Presentación clínica - Mucormicosis	Estado*
24	Femenino	Diabetes mellitus Rinosinusitis, Cetoacidosis diabética grave, Acidosis metabólica grave, Neumonía atípica	Rino-orbital	Fallecida
35	Masculino	Diabetes mellitus tipo 2 no controlada	Rino-orbita-cerebral	Fallecido
52	Femenino	Sobrepeso, Tabaquismo	Rino-orbital	En evolución
35	Masculino	Diabetes no controlada, obesidad	Rino-orbita-cerebral	En evolución
68	Masculino	Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Dislipidemia, Micosis de conducto auditivo externo tratada	Rino-orbital	En evolución
51	Femenino	Diabetes mellitus, Insuficiencia renal crónica	Rino-orbital	Fallecida
67	Masculino	Diabetes mellitus	Pulmonar	En evolución
33	Femenino	Diabetes no controlada, Hipertensión arterial, Asma	Rino-orbita-cerebral	Fallecida
49	Masculino	Compromiso del sistema inmune	Pulmonar	Fallecido
60	Masculino	Diabetes no controlada, Hipertensión arterial, Asma	Rino-orbital	Fallecido
70	Masculino	Enfermedad cardíaca, Hipertensión arterial	Rino-orbita-cerebral	En evolución
61	Masculino	Enfermedad cardíaca, Trasplante pulmonar	Pulmonar	Fallecido
74	Femenino	Hipertensión arterial, Diabetes mellitus	Rino-orbital	Fallecida
45	Femenino	Hipertensión arterial, Diabetes mellitus	Rino-orbital	En evolución
51	Femenino	Diabética tipo 2 IR, mal compensada, hipertensa crónica, obesidad (IMC sobre 30), Neumonía COVID-19 grave, falla respiratoria aguda severa.	Rino-orbital	Fallecida
56	Masculino	Hipertensión arterial, Asma	Rino-orbital	En evolución

* Al momento de la publicación

Fuente: Datos compartidos por el Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de: Brasil, Chile, Honduras, México, Paraguay y Uruguay. Información publicada por México y los Estados Unidos de América y reproducida por la OPS/OMS.

Orientaciones para las autoridades nacionales

La Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda considerar la sospecha clínica de mucormicosis como una emergencia médica.

Debido a la progresión y la naturaleza destructiva de la infección, se requiere de una rápida intervención diagnóstica y terapéutica. Esta intervención debe ser multidisciplinaria, abarcando a los médicos clínicos, cirujanos, radiólogos y microbiólogos.

La Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) insta a los Estados Miembros a preparar los servicios de salud para incrementar la sospecha clínica de mucormicosis en pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con diabetes mellitus, tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores, con el fin de realizar una evaluación clínica exhaustiva, originar un diagnóstico precoz e iniciar tratamiento adecuado de los casos sospechosos de mucormicosis asociada a la COVID-19.

Diagnóstico

Es fundamental la sospecha de la mucormicosis para proceder con el correcto procedimiento y exámenes complementarios. Generalmente la mucormicosis se debe sospechar en pacientes con diabetes mellitus (DM), especialmente aquellos con cetoacidosis diabética, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, inmunosupresión iatrogénica, pacientes oncohematológicos (principalmente trasplantes alogénicos de médula ósea) y trasplantados de órganos sólidos. La situación epidemiológica actual, incorpora a los pacientes con COVID-19 a esta lista.

Diagnóstico por imágenes: resonancia magnética de los senos paranasales, con estudio de contraste cerebral, para mucormicosis rino-orbito-cerebral (ROCM); tomografía computarizada simple de tórax, para mucormicosis pulmonar.

Diagnóstico histopatológico: la biopsia de los tejidos afectados es la forma más crítica para el diagnóstico. Para confirmar una infección debe observarse la invasión tisular de las hifas no tabicadas en secciones de tejido teñidas con hematoxilina-eosina (HE), tinción de ácido periódico-Schiff (PAS) o metenamina-plata de Grocott-Gomori (GMS), o ambas.

Diagnóstico microbiológico:

En el caso del procesamiento de biopsias, las mismas no se deben homogeneizar en mortero. Los hongos filamentosos no tabicados o cenocíticos, son muy frágiles y se rompen con facilidad, lo que dificulta la visualización al microscopio y afecta el rendimiento del cultivo.

Examen microscópico: el examen microscópico es fundamental para realizar un diagnóstico precoz de mucormicosis. Se puede realizar en fresco o blanco de calcofluor (40x) y coloración de Giemsa (100x). Se observan hifas cenocíticas (no tabicadas), anchas (6-16 µm), ramificadas (generalmente en ángulo de 90°).

Cultivo: los mucorales suelen crecer en los medios de cultivos comúnmente utilizados en micología: agar Sabouraud glucosado o de miel y agar Infusión de cerebro y corazón (BHI); incubación a 28°C y 35-37°C. Los hongos no tabicados son de rápido desarrollo (24-48h).

Otros medios que pueden utilizarse para favorecer la fructificación son: agar papa glucosado y extracto de malta; y particularmente agar Czapek, para *Saksenaea* y *Apophysomyces*.

Características generales de las colonias: algodonosa, blanca o negra grisácea.

Identificación y pruebas de sensibilidad a los antifúngicos: se recomienda la identificación a nivel de género y especie ya que la identificación a nivel de género y especie ya que permite mejorar la comprensión epidemiológica de la mucormicosis. La identificación puede realizarse por micro y macromorfología, MALDI-TOF (dependiendo de la base de datos utilizada) y técnicas de biología molecular (por ejemplo: PCR + secuenciación). La orientación del tratamiento está basada en el examen microscópico directo y el cultivo, independientemente de la identificación a nivel de género y especie.

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos no se realizan de rutina y son clínicamente útiles sólo en los casos donde se observe fracaso del tratamiento, aunque el fracaso terapéutico es multifactorial. La determinación de la CIM permite principalmente establecer conocimientos epidemiológicos y se realizan normalmente en el laboratorio nacional de referencia.

Detección de galactomanano y β -D-Glucano: ambas pruebas son negativas.

Tratamiento

El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico, tratamiento antifúngico y, en lo posible, la estabilización de los factores de riesgo.

Primera opción, fase de inducción, aproximadamente 3 semanas: anfotericina B en formulaciones lipídicas 5 mg/kg o, ante intolerancia a la anfotericina B, isavuconazol, dosis de carga 372 mg/iv o vo/por 6 dosis, seguidos de 372 mg/iv o vo/d.

Fase de consolidación: isavuconazol, dosis de carga, 372 mg/iv o vo c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/iv o vo/d, hasta mejoría clínica o posaconazol en tabletas, 300 mg/d. Debe lograrse nivel sérico de $> 1 \mu\text{g/ml}$ (OPS/OMS Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022 Octava edición, disponible en: <https://bit.ly/3irdeWs>)

Es recomendable que el profesional de salud se informe y asesore de expertos, para el manejo en detalle, en relación con las complicaciones y manejo de la COVID-19.

REFERENCIAS

- ¹ Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, Puri GD, Chakrabarti A, Agarwal R. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 2021 May;186(2):289-298. doi: 10.1007/s11046-021-00528-2. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544266; PMCID: PMC7862973
- ² John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021 Apr 15;7(4):298. doi: 10.3390/jof7040298. PMID: 33920755; PMCID: PMC8071133.
- ³ Global Action Fund for Fungal Infections (GAFFI). Doctors around the world call for rapid response to deadly mucormycosis (the so-called "black fungus") found in COVID patients in India. Disponible en: <https://bit.ly/352wj9F>
- ⁴ Patel A, Agarwal R, Rudramurthy S.M. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. CDC. Early release. *Emerging Infectious Diseases*. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/9/21-0934_article#suggestedcitation
- ⁵ Informe del Centro Nacional de Enlace (CNE) para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de **Brasil**, recibido por la OPS/OMS por correo electrónico.
- ⁶ Informe del Centro Nacional de Enlace (CNE) para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de **Chile**, recibido por la OPS/OMS por correo electrónico.
- ⁷ Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiol Case Rep*. 2020 Nov;15(11):2378-2381. doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.026. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32983308; PMCID: PMC7500914
- ⁸ Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Apr; 42:264.e5-264.e8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.032. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32972795; PMCID: PMC7493738.
- ⁹ Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, Grob SR, Vagefi MR, Kersten RC, Simko JP, Winn BJ. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021 Mar-Apr 01;37(2):e40-e80. doi: 10.1097/IOP.0000000000001889. PMID: 33229953; PMCID: PMC7927902.
- ¹⁰ Informe del Centro Nacional de Enlace (CNE) para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de **Honduras**, recibido por la OPS/OMS por correo electrónico.
- ¹¹ Waizel-Haiat S, Guerrero-Paz JA, Sanchez-Hurtado L, Calleja-Alarcon S, Romero-Gutierrez L. A Case of Fatal Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With New Onset Diabetic Ketoacidosis and COVID-19. *Cureus*. 2021 Feb 5;13(2):e13163. doi: 10.7759/cureus.13163. PMID: 33575155; PMCID: PMC7870113.
- ¹² Informe del Centro Nacional de Enlace (CNE) para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de **México**, recibido por la OPS/OMS por correo electrónico.

¹³ Informe del Centro Nacional de Enlace (CNE) para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de **Paraguay**, recibido por la OPS/OMS por correo electrónico.

¹⁴ Informe del Centro Nacional de Enlace (CNE) para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de **Uruguay**, recibido por la OPS/OMS por correo electrónico.

¹⁵ Pasero D, Sanna S, Liperi C, Piredda D, Branca GP, Casadio L, Simeo R, Buselli A, Rizzo D, Bussu F, Rubino S, Terragni P. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020 Dec 17:1–6. doi: 10.1007/s15010-020-01561-x. Epub ahead of print. PMID: 33331988; PMCID: PMC7745708.

¹⁶ Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, Thursz M, Manousou P, Corbett R, Goldin R, Al-Sarraj S, Abdolrasouli A, Swann OC, Baillon L, Penn R, Barclay WS, Viola P, Osborn M. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32844161; PMCID: PMC7440861