

DOI: <https://doi.org/10.46296/gt.v5i10edespag.0081>

## MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19: REVISIÓN DE LA LITERATURA

### MUCORMYCOSIS ASSOCIATED WITH COVID-19: LITERATURE REVIEW

Licoa-Navarro Yosenka Jaritza <sup>1</sup>; Anzules-Guerra Jazmín Beatriz <sup>2</sup>;  
Milian-Hernández Josue <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de la Escuela de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. Correo: ylicoa8200@utm.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3059-4220>.

<sup>2</sup> Departamento de Especialidades Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí. UTM. Portoviejo, Ecuador. Correo: jazmin.anzules@utm.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2789-5831>.

<sup>3</sup> Departamento de Especialidades Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí. UTM. Portoviejo, Ecuador. Correo: eduardo.milian@utm.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6157-9202>.

#### Resumen

**Introducción:** La pandemia por coronavirus-19, es una infección viral, que ha ido avanzado para asociarse con afecciones oportunistas. Dentro de estas destaca la mucormicosis o también conocida como "enfermedad del hongo negro", denominada así debido a la invasión de las células endoteliales, trombosis y necrosis tisular. **Objetivo:** Describir los hallazgos relevantes en relación con la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis asociada a COVID-19. **Metodología** se basa en la investigación de tipo secundaria mediante la revisión de literatura extraída de bases de datos como: PubMed, Medline, LILACS, Cochrane, IBECs, Scopus, SciELO, sin restricción de idioma, utilizando palabras claves de los MESH. **Discusión:** Los tipos de mucormicosis más frecuentes en el contexto de COVID-19 fueron la rino-órbita-cerebral, y pulmonar, aunque también existen otros tipos menos habituales como cutánea, gastrointestinal, renal y diseminada. **Conclusión:** La asociación entre el COVID-19 y la mucormicosis, se debe a la presencia de diversos factores de riesgo como la diabetes mellitus tipo 2 mal controlada e inmunosupresión, el espectro clínico de estas entidades es inespecífico, lo que dificulta el diagnóstico temprano, ante esto es importante un manejo multimodal que evite el retraso del inicio de tratamiento antimicótico.

**Palabras claves:** COVID-19, Mucormicosis, coinfección, mucorales, Virus del SARS.

#### Abstract

**Introduction:** The coronavirus-19 pandemic is a viral infection, which has been advanced to be associated with opportunistic conditions. Among these stands out mucormycosis or also known as "black fungus disease", so named due to the invasion of endothelial cells, thrombosis and tissue necrosis. **Objective:** was to describe the relevant findings in relation to the, diagnosis and treatment of mucormycosis associated with COVID-19. **Methodology** is based on secondary research by reviewing literature extracted from databases such as: PubMed, Medline, LILACS, IBECs, Cochrane, Scopus, SciELO, without language restriction, using MESH keywords. **Discussion:** The most common types of mucormycosis in the context of COVID-19 were rhino-orbit-cerebral, and pulmonary, although there are also other less common types such as cutaneous, gastrointestinal, renal and disseminated. **Conclusion:** The association between COVID-19 and mucormycosis, due to the presence of various risk factors such as poorly controlled type 2 diabetes mellitus and immunosuppression, the clinical spectrum of these entities is non-specific, which makes it difficult to diagnose early, given this it is important to multimodal management that prevents delay the start of antifungal treatment.

**Keywords:** COVID-19, Mucormycosis, coinfection, mucomorals, SARS Virus.

#### Información del manuscrito:

**Fecha de recepción:** 01 de junio de 2022.

**Fecha de aceptación:** 10 de agosto de 2022.

**Fecha de publicación:** 11 de agosto de 2022.



## 1. Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es una infección viral originada por el SARS-CoV-2, (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) que continúa siendo una amenaza en el mundo, por mostrar nuevas facetas, que predisponen al desarrollo de infecciones fúngicas como la mucormicosis. (Singh et al., 2021) Este hongo presenta una etiología muy diversa, pertenece a la clase Zygomycetes, específicamente al orden mucorales. (Chao et al., 2022; Prakash & Chakrabarti, 2019)

En la época previa a la pandemia de COVID-19, los casos globales de mucormicosis variaron de 0,005 a 1,7 por millón de habitantes, actualmente las investigaciones postulan que la prevalencia media estimada es de 0,2 casos por cada 100.000 personas en el mundo, sin embargo, estos reportes tienen su origen en la India, Brasil y E.E.U.U. (Aranjani et al., 2021; Nagalli & Kikkeri, 2021)

Por otra parte, se destaca que esta asociación fúngica tiene una conducta agresiva, angioinvasiva y letal. Sus manifestaciones clínicas

dependen de la ubicación anatómica donde crece el hongo. Siendo los dos tipos más frecuentes los de localización rino-órbito-cerebral, y pulmonar. (Ray & Mukherjee, 2021)

Debido a lo ya mencionado para el diagnóstico de esta enfermedad es crucial la capacidad de sospecha o diferenciación clínicamente con otro tipo de infecciones fúngicas o bacterianas. En la actualidad no se dispone de una prueba de detección de antígeno, y en este caso la biopsia de muestras de sitios afectados es necesaria y en situaciones de no poder realizarla, se puede optar por el estudio de esputo para el examen y el cultivo directo que detecte el hongo. (Al-Tawfiq et al., 2021)

El presente trabajo de revisión tiene el objetivo de describir los hallazgos relevantes en relación con la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis asociada a COVID-19. Con la finalidad de brindar información actualizada para los médicos y personal de salud en general.

## 2. Metodología

La investigación será de tipo secundaria mediante una revisión de literatura se utilizaron métodos de búsqueda para la identificación de estudios, tomando información de PubMed, Medline, LILACS, IBECS, Cochane, Scopus, SciELO utilizando palabras claves como "Infección por coronavirus ", "Virus del SARS", "Mucorales", coinfección y "Mucormicosis". Excluyendo investigaciones con temas que no sean específicos o que no proporcionaban datos a nuestra revisión. No se aplicaron restricciones de idioma.

## 3. Desarrollo

### **COVID-19 asociado a mucormicosis**

La pandemia iniciada por el síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV-2 se ha descrito como una infección frecuente con múltiples repercusiones en el campo de salud, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, provocando la saturación de los servicios de salud. (Azhar et al., 2022; Ren et al., 2020)

## Taxonomía:

### **COVID-19**

La COVID-19 se caracteriza por ser originario de los nidovirales, familia coronaviridae, del género betacoronavirus, investigadores han encontrado semejanzas genéticas que incluyeron al BatCoV RaTG13, el cual se encuentra en un tipo de animal específico, el murciélago. Esto ha reforzado la hipótesis planteada en Wuhan en el año 2019, de que su transmisión se originaba de animal a persona, estableciendo la existencia de un reservorio intermediario, debido al nivel de similitud con respecto al serotipo ya mencionado. (Paraskevis et al., 2020; Sánchez et al., 2021) No obstante, se han establecido otras vías indirectas como el contacto con objetos contaminados y posiblemente la vía fecal-oral. (Helmy et al., 2020)

Este virus ARN (ácido ribonucleico) es esférico o pleomórfico, monocatenario positivo, envuelto en una bicapa lipídica derivada de la membrana celular del huésped, y además consta de cuatro proteínas en forma de punta; llamadas

“espigas”, que se proyectan desde su superficie, razón por la cual deriva su nombre al semejar una corona solar. (Accinelli et al., 2020)

### **Mucormicosis**

Actualmente existen 11 géneros y 27 especies bajo el orden Mucorales, y con respecto a la mucormicosis, entre los principales causantes se incluyen; *Rhizopus* spp., como el género más común, seguido de *Mucor* spp. y *Lichtheimia* spp., y en menor proporción el *Rhizomucor* spp., *Syncephalastrum* spp., *Cunninghamella* spp., *Apophysomyces* spp. (Jeong et al., 2019)

Una característica del *Mucor*, es la producción de esporangios en esporangióforos globosos, solitarios o ramificados. Estas estructuras poseen una columela, esporas y una pared delgada que, al madurar se rompe y deja un collar en la base del esporangio. Mientras que, el género *Rhizopus*, contienen rizoides y estolones en su estructura que lo diferencian del anterior, por último, la *Lichtheimia* se caracteriza por la presencia de apófisis debajo del esporangio. (Iglesias-Osores & Rodríguez-Perla, 2020)

Estos microorganismos fúngicos de forma habitual se encuentran en el suelo, alimentos en descomposición, estiércol y polvo. Por lo tanto, tienen tres vías de infección característica; a través de la inhalación, mediante la ingestión y la entrada percutánea. (Mahalaxmi et al., 2021)

### **Epidemiología:**

La mucormicosis se encuentra distribuida a nivel mundial, y se ha advertido un incremento de los casos en los últimos años. (Mahalaxmi et al., 2021)

Antes de la pandemia, países de la región europea como España presentaban una incidencia de 3,3 por 100.000 ingresos (Ambrosioni et al., 2010), Suiza 6,3 casos por 100 000 ingresos (Guinea et al., 2017) y Francia 1,2 casos por millón de personas (Bitar et al., 2009). Mientras que, en la India en el año 2018, la prevalencia estimada superaba el 80% del promedio universal es decir 0,14 /1000 personas diabéticas. (Hussain, Riad, et al., 2021)

Desde el comienzo de la enfermedad por coronavirus en el año 2019, Jeong et al., (2019) establecieron

una mayor incidencia en Europa (34%), seguido de Asia (31%), en la región de América (28%), África, Australia y Nueva Zelanda (3%). En el mismo año, Leading International Fungal Education (Prakash & Chakrabarti, 2019) estimó que el 98,90% de reportados correspondían a la India; manteniendo así una marcada prevalencia sobre los otros países. Alcanzando una mortalidad general del 45%; además, un estudio retrospectivo multicéntrico a pacientes hospitalizados con COVID grave estimó una prevalencia del 0,27%. (Patel et al., 2021)

En América Latina, la Organización Panamericana de la Salud (2021) reportó hasta el 9 de junio del 2021, 16 casos de esta asociación, entre edades de 24 a 74 años, prevaleciendo el género masculino y la forma rino-orbital.

Con lo planteado hasta el momento, se confirma que la mucormicosis ha estado presente antes de la pandemia COVID-19, en las diferentes regiones del mundo principalmente en la India, en pacientes que presentan factores de riesgo que debilitan el sistema

inmune. En el escenario actual, el comportamiento de esta asociación ha mostrado un incremento exponencial.

### **Factores de Riesgo:**

Dentro de los factores de riesgo es posible reconocer algunos asociados tanto a la COVID-19 como a su tratamiento. De manera general, se identifican: diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, (Hussain, Baxi, et al., 2021) uso indiscriminado de corticoides, inmunosupresión, disponibilidad de hierro libre, (Hassan & Voigt, 2019) cambios pulmonares; (Mahalaxmi et al., 2021), desregulación de enzima convertidora de angiotensina 2 por SARS-CoV-2, (Hassan & Voigt, 2019) las estancias hospitalarias prolongadas y la ventilación mecánica, (Mahalaxmi et al., 2021) insuficiencia renal crónica. (Iñiguez-García et al., 2016)

Con lo descrito, los autores consideramos como factor de riesgo principal a la diabetes tipo 2 no controlada ya que es un determinante importante en el brote actual de mucormicosis en pacientes con COVID-19, y la asociación con

cetoacidosis aumenta la mortalidad por la inestabilidad clínica del paciente.

### **Fisiopatología:**

La principal defensa del huésped contra la germinación y diseminación de las hifas de Mucorales son las células inmunitarias innatas, que consisten en neutrófilos circulantes, células mononucleares y macrófagos. Estos fagocitan las esporas y las matan, y en caso de que algunas de ellas sobrevivan y germinen, se induce la quimiotaxis de los neutrófilos, que las eliminan mediante metabolitos reactivos del oxígeno, péptidos catiónicos, perforinas y la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral), INF $\gamma$  (Interferón Gamma) e IL-1 $\beta$  (Interleucina 1 beta), que reclutan y activan otras células inmunitarias. (Jeong et al., 2019)

Las plaquetas muestran una actividad antifúngica mayor que la de los neutrófilos, se unen fuertemente a las hifas de Mucorales, se activan, y las dañan de manera prolongada a través de la secreción de gránulos con citocinas proinflamatorias, antiinflamatorias y quimiocinas con

propiedades antifúngicas, que mejora la formación de coágulos, suprimiendo el crecimiento y la diseminación de las hifas. (Jeong et al., 2019)

Así mismo se considera que las células asesinas naturales tienen un papel importante en la respuesta inmune. Debido a que son activadas por las mismas hifas y estas son eliminadas principalmente por la proteína perforina y dependiendo de la cantidad de biomasa fúngica. Por lo tanto, la actividad de estas es más efectiva en la etapa temprana de la infección. (Wei et al., 2022)

El conocimiento sobre la respuesta adaptativa frente a Mucorales es escaso, ya se sabe que una mayor resistencia a la mucormicosis se asocia a una respuesta temprana Th-1 (linfocitos th-1), mediada por IFN $\gamma$  (Interferón Gamma), e IL-2 (interleucina 2), mientras que el control de la infección está mediado por Th-17 (linfocitos th-17) con una mayor producción de IL-17 (interleucina th-17) e IL-2 (interleucina 2) por el bazo. (Hassan & Voigt, 2019)

En cuanto a la COVID-19, las células T CD4+ y CD8+ son decisivas en la

fase patológica de la infección, de acuerdo con Ray y Mukherjee (2021) en los casos graves existe una disminución en el número absoluto de linfocitos y células T. El riesgo de que la mucormicosis invasiva se desarrolle, puede intensificar este decrecimiento de los linfocitos.

Concluimos entonces que los pacientes que padecen COVID-19 tienen tanto neutrofilia sumada a linfocitopenia que utiliza una proporción alta de neutrófilos y linfocitos como indicativo de la gravedad de la enfermedad, sugiriendo que la infección por el virus SARS-CoV-2 conduce a un sistema inmunitario innato disfuncional predisponente a la coinfección por mucorales.

### **Clínica:**

La mucormicosis se caracteriza por necrosis de los tejidos del huésped como resultado de la invasión de la vasculatura. Su aparición puede ser rápida, se ha reportado entre el día 14 y 18 de la alta médica del cuadro de COVID-19, por ello la importancia de orientar a los pacientes sobre manifestaciones de dolor hinchazón facial, fiebre, secreción nasal,

obstrucción y coloración pardusca lo que debe motivar a la atención médica inmediata. (Nayak et al., 2022)

Dentro de las formas clínicas tenemos:

Mucormicosis rino-orbital-cerebral: Es la representación clínica más frecuente, en el contexto de la COVID-19. (Mahalaxmi et al., 2021) la infección inicia en los senos paranasales una vez que la hifas germinan en la región pterigo palatina, (principal reservorio), posteriormente ocurre la propagación vascular y neuronal, conduciendo a la necrosis del paladar con presencia de escaras palatinas y daño a los cornetes, erosión del hueso con la consiguiente diseminación a las estructuras orbitarias y retroorbitarias, pudiendo alcanzar al cerebro, mientras que el compromiso de los lóbulos frontales se da través de los senos etmoidales que en caso de avanzar al seno cavernoso puede causar parálisis de los nervios craneales. Habitualmente el paciente presenta un cuadro de sinusitis aguda con fiebre, congestión nasal, secreción nasal

purulenta, dolor de cabeza, generalmente la clínica progresa rápidamente en el transcurso de unos pocos días hasta semanas. (Azhar et al., 2022)

Mucormicosis pulmonar: es la segunda forma más común en el contexto COVID-19 resultando ser un gran desafío para los especialistas en el área, debido principalmente por la competición de ambos patógenos para inducir daño pulmonar, según la región comprometida se subdivide en unilateral hasta el 75 % de los casos, bilateral hasta el 25% y mediastínica el 3%. (Jeong et al., 2019; Nayak et al., 2022). El cuadro habitual consiste en fiebre, dolor torácico pleurítico, hemoptisis, dificultad para respirar, resultando en hipoxia que ocurre en casos graves. Al ser ampliamente destructiva cursa con una mortalidad alta si no se trata a tiempo. (Iqbal et al., 2017) [como se citó en (Azhar et al., 2022)]

Mucormicosis gastrointestinal: esta es excepcional ocurre en el 8 % de los casos, debido a la desregulación inmunológica. Se debe sospechar en un paciente COVID-19 ante el desarrollo úlcera estomacal inusual, que puede ocurrir por la ingesta de

esporas. Las regiones afectas por orden de frecuencia son el estómago, seguido del colon, por último, la afectación del íleon y esófago. Los pacientes presentan fiebre, náuseas, dolor abdominal y hematemesis. Dentro de las complicaciones se encuentran la perforación y peritonitis, infartos intestinales y el shock hemorrágico, mostrando un pronóstico desalentador. (Azhar et al., 2022)

Mucormicosis cutánea: las manifestaciones dermatológicas son secundarias a la inoculación de las esporas en la dermis, está muy relacionada a traumatismos o heridas. La entrada de los hongos en la dermis puede deberse a lesiones aparentemente inocuas, como el sitio de entrada de un catéter intravenoso, picaduras de araña y sitios de inyección de insulina. Suele aparecer como un área única, dolorosa e indurada de celulitis que se convierte en una lesión similar a la ectima. Los sitios anatómicos de predisposición son las extremidades superiores e inferiores, aunque se pueden encontrar en cuero cabelludo, espalda, glúteos, entre otros. Esta forma se está volviendo cada vez más común debido al

creciente número de pacientes inmunocomprometidos por la terapia del manejo de COVID-19. (Azhar et al., 2022)

Mucormicosis renal: es una presentación poco frecuente, aislada; autores consideran que es parte de la enfermedad diseminada, y se presume que ocurre a través de la siembra del hongo en los riñones durante un episodio de fungemia. Casi todos los pacientes con esta patología tienen factores de riesgo previamente mencionados. Una de las teorías que se baraja en cuanto a la presencia de las esporas de mucor es la vía de entrada por medio de inyecciones intramusculares e intravenosas. De forma características suelen presentar dolor en el flanco y fiebre alta, con un cuadro que rápidamente progresa a toxicidad sistémica. (Choudhary et al., 2021; Jeong et al., 2019; Kurien et al., 2022)

La mucormicosis diseminada: es rara, involucra dos o más sitios no contiguos con aislamiento de hongos mucorales, tienen una etiología única, debido a la alteración en las vías de señalización del huésped, los hongos pueden infectar a las

personas en un estado altamente inflamatorio y ocurre con mayor frecuencia en pacientes gravemente inmunocomprometidos, pacientes quemados, neutrópenicos, neoplasias maligna, trasplantados y personas que han recibido deferoxamina. La clínica es inespecífica y de forma general se diagnostica en la autopsia. (Azhar et al., 2022; Jeong et al., 2019; Sen et al., 2021)

Según Hussain et al. (2021) los síntomas más comunes observados en pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19 son el dolor facial, ptosis, proptosis, agudeza visual y pérdida de visión.

### **Diagnóstico:**

Los requisitos importantes para el diagnóstico de la mucormicosis, se fundamentan en un alto índice de sospecha, dado por presencia de factores de riesgo y las manifestaciones clínicas presentes en el paciente. (Skiada et al., 2018)

Las estrategias para el diagnóstico confirmativo se centran en tomas de muestras para histopatología, microbiología, estudios moleculares y de imagen. La Biopsia con el

estudio histopatológico son los exámenes más específicos y sensibles para la detección de la enfermedad. Como elemento característico se identifican a la hifas sin tabiques de pared gruesa y ancha (Skiada et al., 2018). Siendo la necrosis tisular el elemento distintivo que caracteriza a esta afección.

En la actualidad, las técnicas de amplificación mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (Guinea et al.) en tiempo real, constituyen elementos claves en el diagnóstico, ya que las concentraciones de ácido nucleico en sangre de pacientes con la enfermedad son cien veces superiores a las encontradas en otros casos de micosis. (Martín-Gómez & Salavert-Lletí, 2021)

La resonancia magnética con contraste (RMC) es la modalidad de imagen de elección (Al-Tawfiq et al.). Permite delimitar principalmente la afectación de tejidos blandos y es mejor que una tomografía computarizada (TC), especialmente en el contexto de afectación orbitaria y cerebral donde se visualiza el “signo del cornete negro” el cual representa uno de los primeros hallazgos que se aprecia en la

resonancia magnética, y se puede detectar en las etapas tempranas. (Sen et al., 2021) La tomografía computarizada con contraste (TCC) es relativamente más rápida y es un indicador para el diagnóstico de la mucormicosis pulmonar donde encontramos el “signo de halo invertido”, que se considera un hallazgo habitual en las infecciones por moho, sin quedarse atrás la radiografía donde encontramos: derrame pleural, adenopatías hiliares, nódulos multilobulares pulmonares, cavitación, opacidad en vidrio deslustrado bilateral, con ausencia o no de consolidación a más de quistes pulmonares, y neumotórax. En cuanto a la mucormicosis renal el hallazgo tomográfico que prevalece es la presencia de áreas irregulares o difusas del riñón de localización unilateral y bilateral, compromiso intestinal, mesentérico, vasos biliares con trombosis e infarto del parénquima renal. (Sen et al., 2021; Skiada et al., 2018)

La endoscopia nasal diagnóstica permite una rápida inspección mediante la toma de muestras de la cavidad nasal. Es una herramienta simple, de cabecera, pero poderosa,

para diagnosticar casos sospechosos en etapas tempranas, antes de que los signos clínicos y radiológicos sean evidentes, donde se aprecia compromiso aislado del cornete medio izquierdo, compromiso del tabique nasal izquierdo, afectación bilateral de la mucosa nasal. El rápido diagnóstico de mucormicosis se puede lograr con microscopía directa utilizando preparaciones húmedas de KOH (hidróxido de potasio), con o sin blanqueadores fluorescentes como el blancoforo y el blanco de calcoflúor. La microbiopsia guiada por endoscopia nasal de la mucosa nasal anormal o de los cornetes se puede realizar en la clínica o junto a la cama y puede proporcionar una muestra rápida y representativa, además de la microbiología y la histopatología de rutina. Las secciones congeladas, el aplastamiento y el diagnóstico de impresión se pueden realizar en cualquier tejido fresco y también ayudan a definir márgenes quirúrgicos claros durante la operación. De las pruebas histopatológicas rápidas su potencial parece desaprovechado, aunque se requieren más estudios para

determinar la sensibilidad y especificidad de estas pruebas. (Sen et al., 2021)

El diagnóstico de mucormicosis es difícil debido a que las características clínicas iniciales no son específicas de la enfermedad. El aislamiento de un agente de mucormicosis a partir de cultivos obtenidos a través de la biopsia en un paciente de alto riesgo con clínica compatible es indicación para iniciar tratamiento empírico. Pero establecer un diagnóstico definitivo puede ser arduo porque requiere la demostración del organismo en el tejido. Pero además, se debe contar con la evidencia imagenológica, la cual ayuda a identificar las afectaciones de tejidos, órganos que no están a simple vista y se utiliza como respaldo en etapas tempranas

### **Tratamiento:**

El abordaje terapéutico de la mucormicosis, depende la presentación y del grado de afectación, se enfoca en una estrategia multimodal, interdisciplinaria y cuyos elementos fundamentales son: tratamiento preventivo, farmacológico y

quirúrgico. (Rudramurthy et al., 2021)

### **Tratamiento preventivo:**

Una vez realizado el diagnóstico temprano resulta crucial la identificación de factores predisponente y la atenuación de los mismos, es el caso de la diabetes complicada cuyo objetivo es revertir el estado hiperglicémico y de la inmunosupresión que perpetúan el desarrollo de la mucormicosis. Si bien el estado inmunodeprimido puede mostrar mejoraría disminuyendo los corticoides e inmunosupresores a las dosis más bajas, se ha informado un amplio beneficio potencial del sistema inmune ante la reducción o suspensión de antimetabólitos (micofenolato y azatioprina) e inhibidores de la calcineurina. (Arana et al., 2021) Un escenario diferente surge en los pacientes trasplantados donde no es posible suspender la terapia con corticoides; en este sentido, también se debe considerar la insulina. (Rudramurthy et al., 2021; Skiada et al., 2018)

### **Tratamiento farmacológico:**

- Anfotericina B liposomal intravenosa (IV) es una formulación lipídica de elección para el tratamiento inicial, a dosis de 5mg/kg/día hasta 10 mg/kg/día. Muestra buena tolerancia y baja nefrotoxicidad o hepatotoxicidad, la principal desventaja es el costo donde la opción idónea sería el uso desoxicolato de anfotericina B o complejo lipídico de anfotericina B. (Sen et al., 2021) En los casos que se muestra hipersensibilidad se recomienda el uso de azoles de amplio espectro. (Arana et al., 2021)
- Azoles (Posazonazo, Isavuconazol): según la recomendación Europea sobre infecciones en leucemia, 2016 (ECIL-6) plantean como pauta terapéutica estos azoles a dosis intravenosa a una dosis de 300 mg/kg cada 12 h, seguida de 300 mg cada 24 h. (Azhar et al., 2022; Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018)
- El itraconazol, ha mostrado actividad limitada siendo considerada una opción terapéutica en algunos casos.

(Azhar et al., 2022) Sin embargo, la experiencia clínica con este fármaco es relativamente limitada, y en pacientes gravemente enfermos, la anfotericina B sigue siendo el fármaco de elección. (Revankar, 2021)

Un tratamiento novedoso es la incorporación de estatinas ya que han mostrado un efecto beneficioso posiblemente por la expresión citoprotectora de GRP78 (respuesta a proteínas desplegadas), la reducción del riesgo de infección y sinergismo con los niveles anti-CAM plasmático del fármaco. (Azhar et al., 2022)

Hoy en día debido a los avances farmacológicos existen informes discordantes sobre el uso de terapia combinada con anfotericina B y posaconazol o una equinocandina. Sin embargo, no hay datos suficientes que respalden esta terapéutica por lo que se hace necesario la aplicación de estudios controlados que permitan establecer un conocimiento epidemiológico, que fortalezca la aplicación de este arsenal antimicótico. (Azhar et al., 2022; Skiada et al., 2018)

Tratamiento quirúrgico:

Ante las diferentes formas de mucormicosis, con excepción de la diseminada una recomendación en los actuales momentos es la intervención quirúrgica agresiva con extirpación de tejido necrótico y tejido circundante infectado, tan pronto se sospeche del diagnóstico, para reducir la propagación de la infección por estas hifas, esta conducta se ha asociado con una mayor supervivencia en revisiones clínicas anecdóticas de infección rinocerebral y pulmonar. (Azhar et al., 2022; Skiada et al., 2018)

La cirugía plástica debe ser la opción para corregir sitios anatómicos desfigurados, además de considerar la corrección de la trombocitopenia que sería una contraindicación de este acto quirúrgico. Instando ante esta condición la amplia necesidad de revertir la inmunosupresión, optimizar las condiciones médicas subyacentes y administrar rápidamente antimicóticos. (Azhar et al., 2022; Sen et al., 2021; Skiada et al., 2018)

Finalmente, podemos establecer que el diagnóstico, manejo oportuno

y temprano de esta coinfección se fundamenta en la reducción o control de los factores de riesgo, la administración precoz y segura de fármacos antimicóticos y la eliminación quirúrgica completa de todos los tejidos comprometidos. Evitando de esta manera el manejo empírico y con ello las complicaciones y un pronóstico desfavorable.

#### 4. Conclusiones

La asociación entre el COVID-19 y la mucormicosis, ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada e inmunosupresión, las formas clínicas más comunes son la rino-orbitaria-cerebral y la pulmonar, el espectro clínico es inespecífico, generando dificultad para el diagnóstico temprano, se resalta la importancia del estudio histopatológico para su confirmación oportuna y evitar el retraso del inicio de tratamiento.

#### Bibliografía

Accinelli, R. A., Zhang-Xu, C. M., Ju-Wang, J. D., Yachachin-Chávez, J. M., Cáceres-Pizarro, J. A., B., T.-B. K., . . . Paiva-Andrade, A. (2020).

COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 37(2).

Al-Tawfiq, J. A., Alhumaid, S., Alshukairi, A. N., Temsah, M. H., Barry, M., Al Mutair, A., . . . Dhama, K. (2021). COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*, 49(5), 833-853.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-021-01670-1>

Ambrosioni, J., Bouchuiguir-Wafa, K., & Garbino, J. (2010). Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: epidemiology and associated risk factors. *Int J Infect Dis*, 14 Suppl 3, e100-103.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.024>

Arana, C., Cuevas Ramírez, R. E., Xipell, M., Casals, J., Moreno, A., Herrera, S., . . . Esforzado, N. (2021). Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis*, 23(4), e13652.  
<https://doi.org/10.1111/tid.13652>

Aranjani, J. M., Manuel, A., Abdul Razack, H. I., & Mathew, S. T. (2021). COVID-19-associated mucormycosis: Evidence-based critical review of an emerging infection burden during the pandemic's second

- wave in India. *PLoS Negl Trop Dis*, 15(11), e0009921. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009921>
- Azhar, A., Khan, W. H., Khan, P. A., Alhosaini, K., Owais, M., & Ahmad, A. (2022). Mucormycosis and COVID-19 pandemic: Clinical and diagnostic approach. *J Infect Public Health*, 15(4), 466-479. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.02.007>
- Bitar, D., Van Cauteren, D., Lanternier, F., Dannaoui, E., Che, D., Dromer, F., . . . Lortholary, O. (2009). Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*, 15(9), 1395-1401. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090334>
- Chao, C. M., Lai, C. C., & Yu, W. L. (2022). COVID-19 associated mucormycosis - An emerging threat. *J Microbiol Immunol Infect*, 55(2), 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.12.007>
- Choudhary, G. R., Aggarwal, A., Jain, V., & Jena, R. (2021). COVID-19 and fatal renal mucormycosis: Contributory or coincidental? *Indian J Urol*, 37(3), 270-273. [https://doi.org/10.4103/iju.iju\\_197\\_21](https://doi.org/10.4103/iju.iju_197_21)
- Guinea, J., Escribano, P., Vena, A., Muñoz, P., Martínez-Jiménez, M. D. C., Padilla, B., & Bouza, E. (2017). Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One*, 12(6), e0179136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179136>
- Hassan, M. I. A., & Voigt, K. (2019). Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol*, 57(Supplement\_2), S245-S256. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz011>
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elaswad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
- Hussain, S., Baxi, H., Riad, A., Klugarová, J., Pokorná, A., Slezáková, S., . . . Klugar, M. (2021). COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int J Environ Res Public Health*, 18(19).

- <https://doi.org/10.3390/ijerph181910340>
- Hussain, S., Riad, A., Singh, A., Klugarová, J., Antony, B., Banna, H., & Klugar, M. (2021). Global Prevalence of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*, 7(11).  
<https://doi.org/10.3390/jof7110985>
- Iglesias-Osores, S., & Rodriguez-Perla, H. (2020). Características Microbiológicas de Mucor sp. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque*, 6(1).
- Iqbal, N., Irfan, M., Jabeen, K., Kazmi, M. M., & Tariq, M. U. (2017). Chronic pulmonary mucormycosis: an emerging fungal infection in diabetes mellitus. *J Thorac Dis*, 9(2), E121-E125.  
<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.31>
- Iñiguez-García, M. A., del Villar-Trujillo, A., Cardona-Infante, V., Carrillo-Ponce, C., & Téllez-Becerra, J. L. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis pulmonar: reporte de un caso. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex*, 59(2).
- Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W. L., Slavin, M. A., Kong, D. C. M., & Chen, S. C. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*, 25(1), 26-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
- Kurien, A. A., Srinivasaprasad, N. D., & Valavan, K. T. (2022). Renal infarction due to COVID-19-associated renal mucormycosis. *Kidney Int*, 101(3), 655.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.027>
- Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., . . . Vellingiri, B. (2021). Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res*, 201, 111643.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
- Martín-Gómez, M. T., & Salavert-Lletí, M. (2021). Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Rev Iberoam Micol*, 38, 91-100.
- Nagalli, S., & Kikkeri, N. S. (2021). Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. *Infez Med*, 29(4), 504-512.  
<https://doi.org/10.53854/liim-2904-2>

- Nayak, N., Khan, E., & Panigrahi, D. (2022). COVID-19 and Mucormycosis Coinfection: How Challenging It Is. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2022, 8617212. <https://doi.org/10.1155/2022/8617212>
- Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*, 79, 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
- Patel, A., Agarwal, R., Rudramurthy, S. M., Shevkani, M., Xess, I., Sharma, R., . . . Network3, M. (2021). Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis*, 27(9), 2349-2359. <https://doi.org/10.3201/eid2709.210934>
- Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
- Ray, S. K., & Mukherjee, S. (2021). COVID-19-Associated Mucormycosis, A New Incident in Recent Time: Is An Emerging Disease in The Near Future Impending? *Avicenna J Med*, 11(4), 210-216. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735383>
- Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., . . . Wang, J. W. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*, 133(9), 1015-1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>
- Revankar, S. (2021). Mucormicosis (cigomicosis).
- Rudramurthy, S. M., Hoenigl, M., Meis, J. F., Cornely, O. A., Muthu, V., Gangneux, J. P., . . . ISHAM, E. a. (2021). ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses*, 64(9), 1028-1037. <https://doi.org/10.1111/myc.13335>
- Ruiz Camps, I., & Salavert Lletí, M. (2018). [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. *Rev Iberoam Micol*, 35(4), 217-221. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.09.001>

- Salud, O. P. d. I., & Salud, O. M. d. I. (2021). Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. In. Washington D.C.: OPS/OMS.
- Sen, M., Honavar, S. G., Bansal, R., Sengupta, S., Rao, R., Kim, U., . . . Group, m. o. t. C. O.-I. S. o. M. i. C.-C. S. (2021). Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol*, 69(7), 1670-1692. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1565\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21)
- Singh, A. K., Singh, R., Joshi, S. R., & Misra, A. (2021). Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr*, 15(4), 102146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>
- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*, 56(suppl\_1), 93-101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
- Sánchez, A. J., Aparicio, K., Miranda, C. E., Castillo, C. R., & Arellano, N. B. (2021). COVID-19: epidemiología, virología y transmisibilidad. *Revista Eugenio Espejo*, 15(3), 89-99.
- Wei, L. W., Zhu, P. Q., Chen, X. Q., & Yu, J. (2022). Mucormycosis in Mainland China: A Systematic Review of Case Reports. *Mycopathologia*, 187(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00607-4>