

Mucormicosis invasora en pacientes con COVID-19: reporte de 2 casos

DANA CAMHI¹, MARÍA IGNACIA LÓPEZ¹, ALAN WIENER¹,
KARIN HEINRIKSEN¹, IGNACIO PÉREZ¹, FERNANDO VERDUGO²,
REINALDO ROSAS², PAMELA FARÍAS²

Invasive mucormycosis during COVID-19 infection. Report of two cases

COVID-19 disease is associated with a significant number of opportunistic infections, including invasive fungal infections such as mucormycosis. The prevalence of the latter is rare, estimated to be between 0.005 and 1.7 per million inhabitants. Risk factors include hematological diseases, Diabetes Mellitus with poor metabolic control, solid organ transplantation, neutropenia, and prolonged administration of systemic corticosteroids. We report two males aged 60 and 75 years with pulmonary and tracheobronchial invasive mucormycosis, respectively. Both patients had a deficient metabolic control of their diabetes as a predisposing risk factor added to severe COVID-19 infection. High suspicion and early diagnosis are essential for prompt treatment, especially considering the associated high morbidity and mortality of this fungal infection.

(Rev Med Chile 2023; 151: 125-128)

Key words: COVID-19; Diabetes Mellitus; Mucormycosis; Opportunistic Infections.

¹Residente Programa Especialidad Médica en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.
²Hospital Militar de Santiago. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 5 de noviembre de 2021, aceptado el 30 de marzo de 2023.

Correspondencia a:
Dana Camhi Krausz
Av. Alcalde Fernando Castillo Velasco 9100, La Reina.
danacamhi@gmail.com

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha asociado a un número importante de infecciones oportunistas, lo cual puede atribuirse a mecanismos propios de la enfermedad, incluyendo un estado de inmunosupresión secundario a la incapacidad del huésped de contener la replicación viral¹, así como la presencia de comorbilidades de los pacientes y el uso con fines terapéuticos de la terapia esteroideal².

Las coinfecciones bacterianas son las más habituales³, describiéndose mayor incidencia de agentes infecciosos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias, pero también fúngicas como las fungemias por *Candida sp.*, la aspergilosis pulmonar invasora (API) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*⁴.

Recientemente se han publicado casos de mucormicosis en pacientes con COVID-19 en diferentes partes del mundo. El primero fue repor-

tado en Italia en noviembre de 2020 y actualmente adquirió mayor relevancia en relación a 82 casos de mucormicosis rinoorbitaria reportados desde India⁵.

Su prevalencia es poco frecuente, entre 0,005 y 1,7 por millón de habitantes en la población general.

A continuación, presentamos un caso de mucormicosis pulmonar y un caso de mucormicosis traqueobronquial.

Trabajo aceptado por Comité de Ética Científico de Hospital Militar de Santiago.

Presentación del caso

Caso 1

Paciente masculino de 75 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no insulino requirente.

Recibió dos dosis de vacuna Coronavac (Sinovac) contra COVID-19 (última dosis aplicada 12 días antes del inicio de síntomas). Consultó por cuatro días de tos y odinofagia, realizándose una prueba de polimerasa en cadena (PCR) para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo que resultó positiva. A los doce días de síntomas progresó a insuficiencia respiratoria aguda parcial, requiriendo oxigenoterapia con mascarilla de alto flujo, con mala respuesta clínica debiendo progresar el soporte ventilatorio con cánula nasal de alto flujo (CNAF).

Dentro de exámenes de laboratorio de ingreso destacó: proteína C reactiva 203,9 mg/L (VN 0-5 mg/L), lactato deshidrogenasa (LDH) 386 U/L (VN 120-246 U/L), procalcitonina 2 ng/mL (VN 0-0,5 ng/mL), dímero D 2.031 U/L y hemoglobina glicosilada (HbA1c) 12%. Leucocitos y linfocitos normales.

Se solicitó tomografía pulmonar que describió extensas áreas en vidrio esmerilado que comprometían más de 70% del parénquima pulmonar, además de tenue opacidad pseudonodular de

15 mm en vidrio esmerilado en lóbulo superior izquierdo probablemente de similar origen, sin elementos de tromboembolismo pulmonar agudo (Figura 1). En este contexto se inició tratamiento con dexametasona 6 mg/día vía endovenosa y ceftriaxona 2 g/día previa toma de hemocultivos.

El paciente evolucionó de forma tórpida, con progresivo deterioro del intercambio gaseoso, debiendo conectarse a ventilación mecánica invasiva. Se realizó un cultivo corriente de aspirado endotraqueal (CCAET), urocultivo, hemocultivos centrales y periféricos. Se aisló *Candida albicans* en hemocultivos, sin cumplir criterios de infección de torrente sanguíneo asociada a dispositivo vascular, iniciándose terapia con fluconazol intravenoso.

Se solicitó una imagen de control (Figura 2) que reveló una importante área de consolidación que comprometía el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo, en cuyo espesor existía un área parcialmente cavitada de 50 mm de diámetro. Se solicitó nuevo CCAET con cultivo de hongos, el

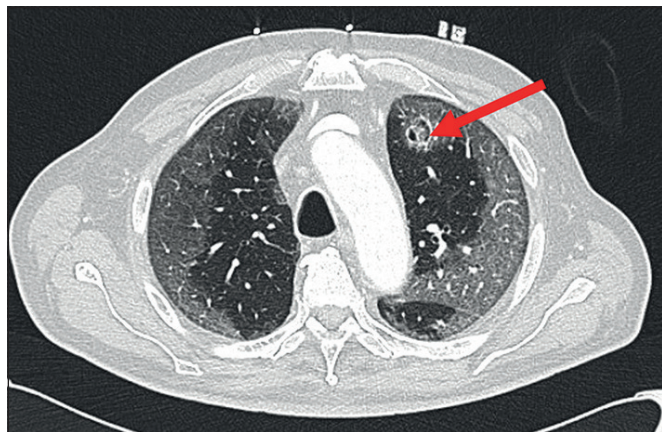


Figura 1. AngioTAC de ingreso. Se describen extensas áreas en "vidrio esmerilado" bilaterales que comprometen más un 70% del parénquima. Tenue opacidad pseudonodular de 15 mm en "vidrio esmerilado" en segmento anterior de lóbulo superior izquierdo.

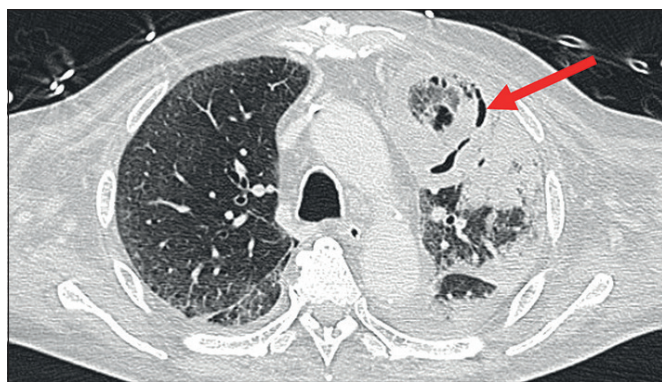


Figura 2. Control de angioTAC, 18 días posterior al ingreso. Se describe progresión significativa en extensión de las áreas de consolidación del lóbulo superior izquierdo, la última con un área a nivel del segmento anterior de aproximadamente 50 mm.

que resultó positivo para *Rhizopus oryzae* y se modificó tratamiento antifúngico por anfotericina liposomal 6 mg/Kg/día vía intravenosa.

Dada rápida progresión con extenso compromiso pulmonar e inestabilidad hemodinámica en reunión multidisciplinaria se decidió adecuación del esfuerzo terapéutico. Paciente falleció al decimoctavo día de hospitalización.

Caso 2

Paciente masculino de 60 años con antecedente de HTA y DM2 no insulino requirente, sin inmunizaciones contra SARS-CoV-2. Consultó en un hospital terciario por 7 días de evolución de compromiso del estado general asociado a dificultad respiratoria, realizándose PCR para SARS-CoV-2 que resultó positiva. Se hospitalizó por insuficiencia respiratoria con requerimiento de soporte ventilatorio que rápidamente progresó hasta requerir ventilación mecánica invasiva. A los 5 días el paciente evolucionó febril asociado a elevación de parámetros inflamatorios, se solicitaron hemocultivos centrales y periféricos resultando todos positivos para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Se inició tratamiento antibiótico empírico piperacilina-tazobactam asociado a vancomicina, luego ajustado por antibiograma, y se retiraron dispositivos invasores, sin embargo, persistió con cultivos positivos. Se realizó un ecocardiograma transtorácico, sin hallazgos sugerentes de endocarditis infecciosa. Se realizó fibrobroncoscopia que evidenció extensas placas de fibrina hasta bronquio fuente derecho sugerentes de micosis invasora traqueobronquial, se tomó cultivo corriente y cultivo de hongos en lavado bronquial y se inició voriconazol 6 mg/kg/día dividido en 2 dosis de forma empírica. Se aisló al cuarto día *Lichteimia corymbifera*, por lo que se modificó terapia antifúngica a anfotericina liposomal. El paciente evolucionó con shock séptico y falla orgánica múltiple, sin respuesta a medidas terapéuticas instauradas. Paciente falleció a los 32 días de su ingreso.

Discusión

En los dos casos presentados podemos visualizar una relación entre la infección grave por SARS-CoV-2 y su tratamiento como factores pre-disponentes para el desarrollo de mucormicosis.

La mucormicosis es una infección causada por un hongo filamentoso, poco documentada, muy agresiva, difícil de diagnosticar y, por lo tanto, asociada a una elevada mortalidad, acercándose a 40%-80%⁶.

Los géneros más frecuentemente asociados a infección en humanos son *Rhizopus*, *Lichteimia* y *Mucor*. Dentro de los factores de riesgo destaca enfermedades hematológicas, DM con mal control metabólico, trasplante de órganos sólidos, neutropenia y uso prolongado de corticoides sistémicos⁷.

El diagnóstico se realiza mediante cultivo obtenido por lavado bronquioalveolar o por biopsia.

Si bien hay muchos reportes que asocian infecciones fúngicas a SARS-CoV-2, no está claro el mecanismo fisiopatológico. Se ha descrito que esta enfermedad podría causar cierto tipo de inmunomodulación suprimiendo las células T y la producción de interferón γ , favoreciendo el riesgo de infecciones oportunistas⁸.

Es importante recordar la necesidad de valorar estos pacientes por equipos multidisciplinarios, con la finalidad de sospechar y diagnosticar en forma precoz esta infección oportunista. Lo anterior incluye la disponibilidad de broncoscopia diagnóstica en las unidades de cuidados intensivos, considerando su elevada mortalidad y morbilidad asociada, así como la posibilidad de disponer de un tratamiento con en forma oportuna, combinado con cirugía radical en algunas ocasiones.

Referencias

1. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (10): 946-9.
2. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Haban Cienc Med [Internet]*. 2020 [citado el 28 de mayo de 2021]; 19(Supl 1): e3389. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es. Epub 10-Jun-2020
3. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (4): 505-12.
4. 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* 2020. doi: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
5. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* 2021; S1871402121001570.
 6. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi* 2019; 5: 26.
 7. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 (12): 1859-67.
 8. Petrlikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis Issue suppl_1*, February 2012; 54: S23-S34, <https://doi.org/10.1093/cid/cir866>
 9. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight* 2020; 5 (17): e140329.