

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19: UNA REVISIÓN DE CASOS REPORTADOS EN CENTROAMÉRICA Y SUDAMÉRICA

COVID-19-ASSOCIATED MUCORMYCOSIS: A CASE REVIEW ON INFECTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT.

Mille Rivas Rodríguez ^{a,*} (0000-0003-0357-1688)
Elizabeth Solorzano Ortiz ^b (0000-0002-2339-1230)
Nereida Tintin ^{b,c} (0000-0003-3132-3120)
Lesly Xajil ^{a,c} (0000-0002-1481-8116)

^a Facultad de Ciencias Químicas y Biológicas. Universidad Mariano Gálvez, Guatemala.

^b Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas, Universidad Mariano Gálvez de Guatemala.

^c Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad San Carlos de Guatemala, Guatemala.

mrivasr4@miumg.edu.gt

Recibido: 23 de febrero de 2023;

Aceptado: 15 de agosto de 2023;

RESUMEN

El inicio de la propagación del virus SARS-CoV-2 (Coronavirus de tipo II causante del Síndrome respiratorio agudo severo), trajo consigo una diversidad de complicaciones médicas, entre ellas los reportes de coinfecciones con mucormicosis en los pacientes de COVID-19 (Coronavirus 2019), que tuvo un aumento en su frecuencia en los últimos meses del año 2021, alertando especialmente a las poblaciones de países del continente asiático, siendo estos India e Irán. Sin embargo, poco se sabe del comportamiento de esta enfermedad, con respecto a las características de los pacientes, su prevalencia y sobre todo el diagnóstico de laboratorio en América. A través de una revisión sistemática, donde los resultados fueron filtrados, utilizando términos MeSH, de acuerdo a la estrategia de búsqueda, se encontraron 37 reportes de casos de Mucormicosis Asociada a COVID-19 (CAM), distribuidos en Guatemala, Perú, Brasil, Honduras, Colombia, Paraguay y Argentina. El 78.9% de estos casos pertenecían al género masculino y el 21.1% al femenino, dentro de estos casos se reportó un rango de edades entre los 30 a 86 años. La condición subyacente más encontrada en los casos de CAM fue la diabetes Mellitus (DM), indicando la posible existencia de una asociación que debe ser estudiada. Esta última tiene un papel en la regulación inmunitaria de los pacientes, que puede generar un escenario perfecto para el desarrollo y proliferación de la mucormicosis, en pacientes de COVID-19.

Palabras clave: Pandemia, COVID-19, Mucormicosis, SARS-CoV-2, Diabetes mellitus, Diagnóstico, Inmunosupresión.

ABSTRACT

The beginning of the spread of the SARS-CoV-2 virus (Coronavirus type II that causes severe acute respiratory syndrome), brought with it a variety of medical complications, including reports of coinfections with mucormycosis in patients with COVID-19 (Coronavirus 2019) had an increase in its frequency in the last months of 2021, especially alerting the populations of countries on the Asian continent, these being India and Iran. However, little is known about the behavior of this disease, regarding the characteristics of the patients, its prevalence and, above all, the laboratory diagnosis in America. Through a systematic review, where the results were filtered, using the MeSH terms, according to the search strategy, 37 case reports of mucormycosis associated with COVID-19 (CAM) were found, distributed in Guatemala, Peru, Brazil, Honduras, Colombia, Paraguay and Argentina. 78.9% of these cases belonged to the male gender and 21.1% to the female gender, within these cases an age range between 30 and 86 years was reported. The most common underlying condition found in CAM cases was diabetes mellitus (DM), indicating the possible existence of an association that should be studied. The latter has a role in the immune regulation of patients, which can generate a perfect scenario for the development and proliferation of mucormycosis in COVID-19 patients.

Keywords: Pandemic, COVID-19, Mucormycosis, SARS-CoV-2, Diabetes mellitus, Diagnosis, Immunosuppression.

INTRODUCCION

A finales del 2019 se informaron los primeros casos de COVID-19, con diversidad de síntomas y signos, la enfermedad se expandió hasta convertirse en pandemia y con su avance, otras patologías fueron asociadas al COVID-19 (López-Sampalo et al., 2022; Gober et al., 2021).

Entre estas infecciones asociadas a COVID-19, se pueden encontrar víricas, bacterianas y fúngicas, tal es el caso de las infecciones de Mucormicosis Asociada a COVID-19 (COVID-19 Associated Mucormycosis o CAM). Los factores de riesgo que se reportan para CAM incluyen características ambientales, que facilitan la presencia de los agentes etiológicos de la mucormicosis, la diabetes mellitus no controlada, el uso indiscriminado de medicamentos y la debilidad que causa al sistema inmune de los pacientes el virus SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19 (Chao et al., 2022).

La Mucormicosis, anteriormente llamada Zigomicosis, es una micosis causada por hongos ambientales, saprófitos, oportunistas, perteneciente al subfilo Mucoromycotina, del orden Mucoral que afecta el cerebro, piel, nariz o sistema gástrico. Entre los géneros más frecuentemente reportados antes de la pandemia, se encuentran dos: *Rhizopus* y *Mucor* (Bonifaz, 2012). Estos hongos suelen encontrarse en el suelo, polvo y en vegetales en estado de descomposición. Al examinarse bajo el microscopio, en un examen directo con hidróxido de potasio al 10 o 20%, se encuentran hifas hialinas, gruesas, grandes y en forma de listón que miden de 7 a 15 μm (Sáenz et al., 2021).

Considerando el aumento de casos a consecuencia de la pandemia, el objetivo de esta revisión es sintetizar y consolidar los hallazgos clínicos reportados de mucormicosis asociada a COVID-19. Utilizando repositorios y motores de búsqueda como Pub-Med-NCBI y Google académico, con la expectativa de llenar el vacío existente de información sobre el tema.

METODOLOGÍA

Se desarrolló una revisión sistemática con la declaración preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (prisma) 2020.

Utilizando los términos de búsqueda mesh: “sars-cov-2” y “covid-19”, “mucormycosis” y los operadores booleanos: “and” y “or”, como estrategia de búsqueda de reportes de casos mucormicosis asociada a covid-19 (cam) en los motores y repositorios de pubmed-ncb y google académico. Los criterios de inclusión aplicados fueron: artículos originales, reportes clínicos o reportes de casos, guías, revisiones sistemáticas y cartas científicas, en idioma inglés o español, publicados entre los años 2020 a 2022, incluyendo pacientes con infecciones de cam en centro y sudamérica. Posteriormente se calculó la prevalencia de dichos casos.

Se excluyeron aquellos casos que no pertenecían al orden mucorales como *Candida spp.* Y *aspergillus spp.* E infecciones por moho asociadas a covid-19, estudios de otras coinfecciones y estudios enfocados a contextos no clínicos.

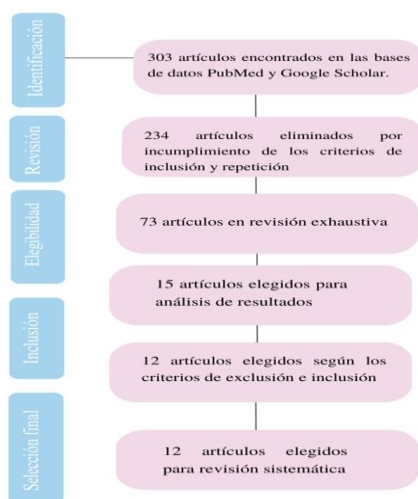


Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA con 4 fases.

Diagrama de flujo para búsqueda y selección de artículos, siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA 2022.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se encontraron 303 artículos, sin embargo, solamente 12 cumplieron con el proceso de elección y criterios de selección para su posterior análisis, como indica la **Figura 1**. Estas 12 publicaciones contenían información de 37 casos de mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM), reportados en Centro y Sudamérica, distribuidos en los países como Guatemala, Perú, Brasil, Honduras, Colombia, Paraguay y Argentina.

La **Tabla 1** muestra las diferentes condiciones subyacentes presentes en la coinfección por mucormicosis encontradas en esta revisión, donde la DM encabeza, siendo esta la condición más observada en los casos reportados, seguida por la hipertensión arterial.

En la **Figura 2** se muestran las diferentes manifestaciones clínicas halladas en la presente revisión, siendo la mucormicosis rino-orbito-cerebral (rino-cerebral y rino-orbito-fatal) la más común, seguido de la cutánea. La tercera manifestación más común encontrada fue la mucormicosis gástrica. Aunque es rara, se presentó en 2 reportes de Brasil y 1 en Perú, donde los afectados fueron 3 varones mayores de 60 años. El rango de edad de los pacientes de esta revisión fue entre 30 a 86 años, el sexo masculino fue reportado como predominante con un 78.9% de los casos.

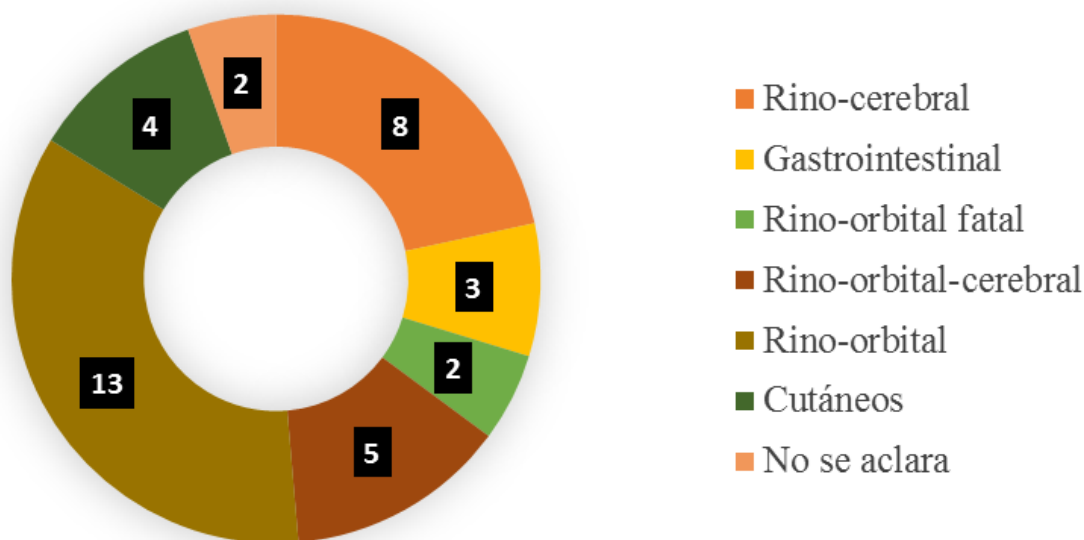


Fig. 2. Presentaciones Clínicas y Número de los 37 Casos Reportados de CAM.

Nota: uno de los casos de la presentación rino-orbital-cerebral es sospechoso y no llega a aclararse, 12 de presentación rino-orbital y los 4 cutáneos son parte de una investigación en Honduras que reporta casos de CAM, donde se encontraron 6 no especificados que no se asocian a COVID-19, por último, se reportan 2 más dentro de un artículo, pero no se especifica la presentación clínica.

Tabla 1. Características Clínicas de los Casos de Mucormicosis Asociada a COVID.

Hallazgos clínicos								
País	No. de casos	Especie aislada	Condiciones subyacentes	Intervalo de diagnóstico	Diagnóstico	Tratamiento	Signos y síntomas	Autores
Guatemala	3	<i>Rhizopus arrhizus</i>	DM* tipo II y estado hiperosmolar	N/I	Histopatología y cultivo	Anfotericina B, lavados, desbridamientos quirúrgicos, antibióticos intravenosos y control de glicemia.	Lesiones necróticas, edema eritematoso y material denso en el interior del seno maxilar en una tomografía	Gober et al., 2021; Sáenz et al., 2021
Perú	7	N/I*	DM descompensada, hipertensión arterial, ingreso a la UCI*, insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica, enfisema subcutáneo, shock séptico por germen intrahospitalario, anemia severa y sepsis por germen intrahospitalario	N/I	Biopsia y signo de halo en tomografía computarizada	Anfotericina B, isavuconazol oral y desbridamiento quirúrgico	Tos exigente, malestar general, fiebre, disnea de instauración progresiva, patrón de vidrio esmerilado en tomografía multifórmate de tórax.	Canchari Oscar, 2021; Rodríguez-Morales et al., 2021
Brasil	5	<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>Microsporo</i>	Hipertensión arterial, insuficiencia respiratoria, DM no controlada e insulino dependiente, ingreso a la UCI y DM.	N/I	Anatomatología, cultivo e histopatología	Anfotericina B IV* asociada a hidrocortisona, anfotericina B liposomal, compensación de la DM y desbridamiento quirúrgico	Lesión dura en el paladar duro, alteración de glucemia, infección en el ojo derecho, diarrea aguda, tos, disnea, fiebre de 5 días, opacidad de vidrio deslustrado en tomografía computarizada, malea, anemia grave, dolor abdominal leve, úlceras gástricas.	Monte Junior et al., 2020; Munhoz et al., 2022; Rodríguez-Morales et al., 2021
Honduras	13	N/I	Tratamiento con corticoides, ingreso a la UCI, DM, neoplasias malignas hematológicas e hipertensión arterial.	11 días	Examen directo, histopatología, cultivo y tinción de Grocott	Anfotericina B liposomal, isavuconazol y desbridamiento quirúrgico	Pérdida de sensibilidad en área malar, congestión nasal y costras blancas en paladar duro derecho	Palou et al., 2021; Rodríguez-Morales et al., 2021; Santos Mejía Homer et al., 2021
Colombia	7	N/I	DM tipo II y DM descompensada	N/I	Histología, examen directo y cultivo	Esteroides	N/I	Diana Susana Lizarazo et al., 2021; Santos Mejía Homer et al., 2021
Paraguay	1	N/I	Hipertensión arterial, obesidad grado I e ingreso a la UCI	N/I	Endoscopia digestiva Anta y anatopatología	Anfotericina B liposomal	Melena, lesiones de aspecto neoplásico en colon ascendente, tumoración y descenso de hemoglobina.	Almiron et al., 2022
Argentina	1	N/I	Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y neumonía bilateral	N/I	Histopatología, cultivo, identificación molecular y tinción de PAS	Anfotericina B y desbridamiento quirúrgico.	Opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada, parálisis facial periférica, cefalea frontal, algia facial periférica, lesión necrótica en fosas nasales, úlceras en labio superior, disminución de agudeza visual, debilidad palpebral bilateral, glucemia de 1.21g/L, hipoxemia, deterioro renal, creatinina 5.21 mg/dl, uremia 27.0 mg/dl, glóbulos blancos 21.22 109/l, HbA1c 7.5% ferritina > 3000 ng/ml y hematocrito 35%,	(Aparicio et al., 2022)

Hallazgos clínicos

País	No. de casos	Especie aislada	Condiciones subyacentes	Intervalo de diagnóstico	Diagnóstico	Tratamiento	Signos y síntomas	Autores
Guatemala	3	<i>Rhizopus arrhizus</i>	DM* tipo II y estado hiperosmolar	N/I	Histopatología y cultivo	Anfotericina B, lavados, desbridamientos quirúrgicos, antibióticos intravenosos y control de glicemia.	Lesiones necróticas, edema eritematoso y material denso en el interior del seno maxilar en una tomografía	Gober et al., 2021; Sáenz et al., 2021
Perú	7	N/I*	DM descompensada, hipertensión arterial, ingreso a la UCI*, insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica, enfisema subcutáneo, shock séptico por germen intrahospitalario, anemia severa y sepsis por germen intrahospitalario	N/I	Biopsia y signo de halo en tomografía computarizada	Anfotericina B, isavuconazol oral y desbridamiento quirúrgico	Tos exigente, malestar general, fiebre, disnea de instauración progresiva, patrón de vidrio esmerilado en tomografía multifforme de tórax.	Canchari Oscar, 2021; Rodríguez-Morales et al., 2021
Brasil	5	<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>Microsporo</i>	Hipertensión arterial, insuficiencia respiratoria, DM no controlada e insulino dependiente, ingreso a la UCI y DM.	N/I	Anatomatología, cultivo e histopatología	Anfotericina B IV* asociada a hidrocortisona, anfotericina B liposomal, compensación de la DM y desbridamiento quirúrgico	Lesión dura en el paladar duro, alteración de glucemia, infección en el ojo derecho, diarrea aguda, tos, disnea, fiebre de 5 días, opacidad de vidrio deslustrado en tomografía computarizada, malea, anemia grave, dolor abdominal leve, úlceras gástricas.	Monte Junior et al., 2020; Munhoz et al., 2022; Rodríguez-Morales et al., 2021
Honduras	13	N/I	Tratamiento con corticoides, ingreso a la UCI, DM, neoplasias malignas hematológicas e hipertensión arterial.	11 días	Examen directo, histopatología, cultivo y tinción de Grocott	Anfotericina B liposomal, isavuconazol y desbridamiento quirúrgico	Pérdida de sensibilidad en área malar, congestión nasal y costras blancas en paladar duro derecho	Palou et al., 2021; Rodríguez-Morales et al., 2021; Santos Mejía Homer et al., 2021
Colombia	7	N/I	DM tipo II y DM descompensada	N/I	Histología, examen directo y cultivo	Esteroides	N/I	Diana Susana Lizarazo et al., 2021; Santos Mejía Homer et al., 2021
Paraguay	1	N/I	Hipertensión arterial, obesidad grado I e ingreso a la UCI	N/I	Endoscopia digestiva Anta y anatopatología	Anfotericina B liposomal	Melena, lesiones de aspecto neoplásico en colon ascendente, tumoración y descenso de hemoglobina.	Almiron et al., 2022
Argentina	1	N/I	Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y neumonía bilateral	N/I	Histopatología, cultivo, identificación molecular y tinción de PAS	Anfotericina B y desbridamiento quirúrgico.	Opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada, parálisis facial periférica, cefalea frontal, algia facial periférica, lesión necrótica en fosas nasales, úlceras en labio superior, disminución de agudeza visual, debilidad palpebral bilateral, glucemia de 1.21g/L, hipoxemia, deterioro renal, creatinina 5.21 mg/dl, uremia 27.0 mg/dl, glóbulos blancos 21.22 109/l, HbA1c 7.5% ferritina > 3000 ng/ml y hematocrito 35%,	(Aparicio et al., 2022)

N/I- no indica, DM-diabetes mellitus, UCI-Unidad de Cuidados Intensivos, HbGA1c-hemoglobina glicosilada, IV - Intravenosa.

En la **Tabla 1** se presenta un intervalo de 11 días en los que la infección, desarrolla a dos semanas después de la recuperación de COVID-19, también señala que puede diagnosticarse en intervalos de 10, 15, 18, 21 y un máximo de 90 días, sin embargo, la mayoría se genera alrededor del día 15.

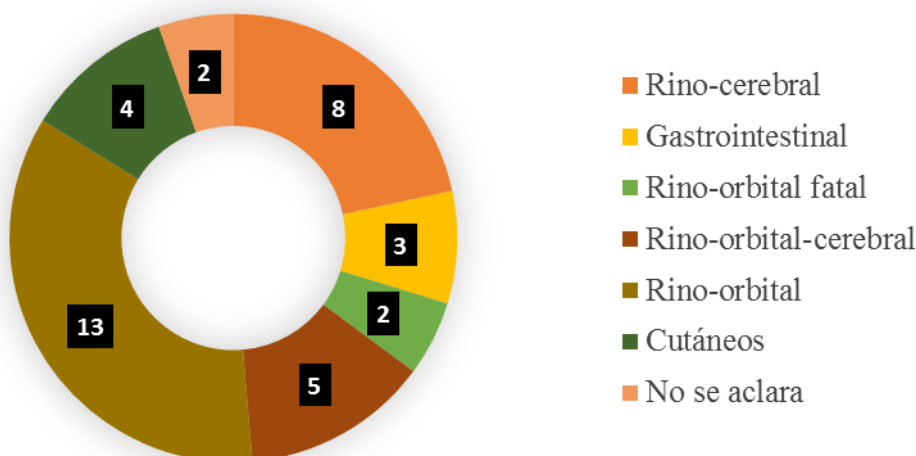


Fig. 2. Presentaciones Clínicas y Número de los 37 Casos Reportados de CAM.

Nota: uno de los casos de la presentación rino-orbital-cerebral es sospechoso y no llega a aclararse, 12 de presentación rino-orbital y los 4 cutáneos son parte de una investigación en Honduras que reporta casos de CAM, donde se encontraron 6 no especificados que no se asocian a COVID-19, por último, se reportan 2 más dentro de un artículo, pero no se especifica la presentación clínica.

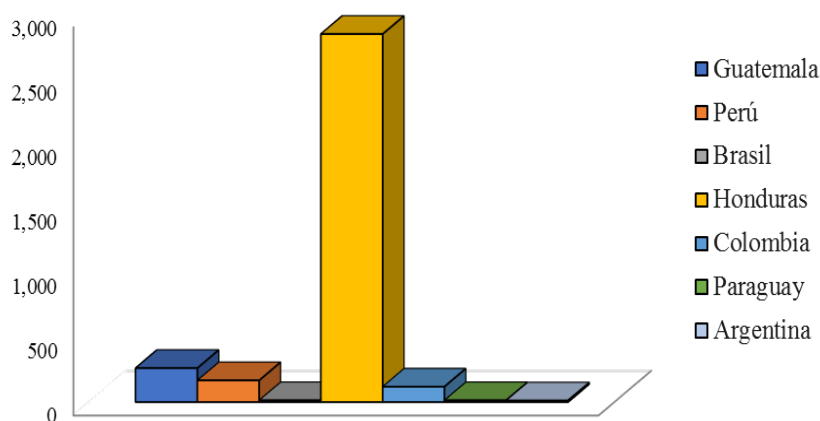


Fig. 3. Prevalencia de reportes de casos de CAM por País .

Estimación aproximada de la prevalencia por cada 100,000 habitantes en los países de Centro y Sudamérica que reportaron casos de Mucormicosis asociada a COVID-19.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección fúngica invasora (IFI) rara y cosmopolita, causada por hongos saprofitos. Principalmente reportada en India e Irán, seguidos de países como México y Estados Unidos (Bonifaz, 2020; Alonzo-Pico et al., 2022; Instituto Salvadoreño del Seguro Social, n.d n.d; Farias et al., 2021; Munhoz et al., 2022; OPS/OMS, 2021). En esta revisión se encontraron 37 casos de CAM reportados en Centro y Sudamérica.

La prevalencia mundial aproximada de mucormicosis es de 0.2 casos cada 100,000 habitantes y en Pakistán e India se informó una prevalencia de 14 casos cada 100,000 habitantes (Fernández, 2021). Sin embargo, en India tiene una incidencia de 0.14 casos por 1,000 habitantes, 80 veces más que en otros países en vías de desarrollo (Diwakar et al., 2021; Mahalaxmi et al., 2021). Dentro de los países considerados en esta revisión, se encontró mayor prevalencia en Honduras, seguido de Colombia y Guatemala, pero los datos presentados en la **Figura 3** pueden no ser precisos, debido a la probabilidad del aumento en la prevalencia durante los meses próximos del año 2,022 y por ende, la presentada en esta revisión, pudiera variar (Paredes & Ponse, 2021; Shao et al., n.d.; Sinha & Bhaskar, 2022).

Conocer la prevalencia real de CAM en países en vías de desarrollo, con altas tasas de DM, es importante para el establecimiento de medidas preventivas en Salud Pública (Sinha & Bhaskar, 2022), lamentablemente es posible que el número real de casos encontrados sea subestimado, aun después del desarrollo de esta revisión. Varios de estos casos quedan sin reportar y la falta de estudios poblacionales limita el desarrollo de bases de datos reales, generando un subregistro (Mahalaxmi et al., 2021).

En varios estudios describen un aumento en los informes de casos de Mucormicosis durante los últimos meses del 2022, debido a la pandemia (Balushi et al., 2022; Chao et al., 2022; Dehghanpisheh et al., 2022; Instituto Salvadoreño del Seguro Social, n.d n.d.; OPS/OMS, 2021; Watanabe et al., 2022), las olas del SARS-CoV-2, especialmente la segunda (Balushi et al., 2022) y las variables de interés genómicas de SARS-CoV-2 prevalentes B.1.1.7 y B.6.117, son sospechosas de ser causantes del aumento de casos de CAM en India (Chandra & Rawal, 2021).

El aumento de CAM también se ve relacionado con las condiciones subyacentes, que comprometen el sistema inmunitario del paciente, como la DM, neoplasias, trasplante de órganos, neutropenia, leucocitopenia, sobrecarga de hierro, quemaduras graves y otras (Alonzo-Pico et al., 2022; Mahalaxmi et al., 2021).

La acidosis y la hiperglucemia, se asocia al aumento de hierro, causando glicosilación de la transferrina y demás, reduce la unión al hierro dejando como consecuencia niveles altos de hierro libre (Diwakar et al., 2021). A su vez, este libera especies reactivas al oxígeno que dañan los tejidos y la tormenta de citocinas aumenta la concentración del hierro intracelular (Mahalaxmi et al., 2021). El pH se ve afectado por la unión del hierro a la transferrina (Balushi et al., 2022), como consecuencia de la alta afinidad de permeasas y sideróforos, ayudando así a los Mucorales a desarrollarse y permitiendo el crecimiento rápido de las hifas (Ahmadikia et al., 2021; Diwakar et al., 2021; Instituto Salvadoreño del Seguro Social, n.d.).

El abuso de los esteroides (corticoides y glucocorticoides), en el tratamiento de pacientes de con COVID-19, también contribuyen al contagio de CAM por sus efectos inmunosupresores. Las alteraciones en los niveles de glucosa en pacientes diabéticos y no diabéticos y las alteraciones del metabolismo de hierro generado, generando un ambiente óptimo para el desarrollo de la mucormicosis en estos pacientes (Farias et al., 2021; Mahalaxmi et al., 2021; Munhoz et al., 2022; Soni et al., 2022; Szarpak et al., 2021).

Ahora bien, existe evidencia de una triada entre la diabetes, la inmunosupresión y el uso de corticoides (Gangakhedkar & Gupta, 2021), de acuerdo con lo anterior, es necesario mantener un control minucioso de los niveles de glucosa, la terapia y del sistema inmunitario de los pacientes de COVID-19 (Siddiqi Kamal Ahmed et al., 2022).

En la **Tabla 1** se presentan diferentes condiciones subyacentes en la coinfección por mucormicosis, donde la DM encabeza, siendo la más observada, seguida de la hipertensión arterial. En un estudio del 2,015 a 2,020 la prevalencia de la diabetes mellitus mostró un aumento en América latina (Rodríguez-Morales et al., 2021). Lo anterior coincidiría con el porcentaje de aparición de esta enfermedad en pacientes con CAM, actualmente múltiples estudios han descrito una asociación entre estas dos enfermedades (Alonzo-Pico et al., 2022; Farias et al., 2021; Mahalaxmi et al., 2021; Soni et al., 2022).

En la presente revisión la presentación clínica más común de mucormicosis es la rino-orbito-cerebral (rino-cerebral y rino-orbito-fatal), como se muestra en la **Figura 2**. Las manifestaciones, la sintomatología de la mucormicosis no es específica puede variar según la presentación y órgano afectado, la necrosis e infarto de tejidos son un síntoma común de esta patología (Dehghanpisheh et al., 2022). La segunda presentación clínica más observada fue la cutánea, puede ser una enfermedad primaria que sucede en casos de quemaduras o heridas cutáneas y como signo significativo se presenta una lesión necrótica y abscesos (Paredes & Ponce, 2021). De acuerdo a la **Figura 2**, la mucormicosis gástrica es la tercera manifestación más común y rara presentada en 3 varones mayores de 60 años. Sin embargo, frecuentemente es reportada en niños y adultos jóvenes, especialmente cuando existe alguna afección intestinal como el síndrome de malabsorción o tifoidea (Bonifaz, 2020). Lastimosamente los síntomas diferenciales de la COVID-19 y las coinfecciones fúngicas no se han encontrado, tampoco una relación entre las enfermedades subyacentes y la infección por SARS-CoV-2, como factor de riesgo en las micosis (Soni et al., 2022). El único factor en común de estos casos, es la DM, que ha reportado esta presentación clínica. Su sintomatología común es fiebre, dolor abdominal intenso y difuso o melena (Bonifaz, 2020).

Se reporta un rango de edad de 30 a 86 años en los casos de esta revisión, predominando en reportes el sexo masculino con 78.9%. En India se reporta un rango desde 20 a 79 años de edad en pacientes con DM y estos suelen tener también hipertensión, siendo la segunda condición subyacentes más observada en los casos incluidos en la investigación, dando así, una explicación al rango de edad encontrado (Balushi et al., 2022; Chandra & Rawal, 2021; Dehghanpisheh et al., 2022; Diwaker et al., 2021; Farias et al., 20; John et al., 2021; Soni et al., 2022).

La hipoxia de tejidos y el uso de antibióticos, son síntomas y antecedentes mencionados en la **Tabla 1** que alteran la microbiota bacteriana de los pacientes y puede ser otro factor para el desarrollo de mucormicosis (Dehghanpisheh et al., 2022). Otros síntomas y signos observados, es el aumento de temperatura corporal, la dificultad de respirar y la osmolaridad causadas por el COVID-19, éstos crean un ambiente propicio al desarrollo y crecimiento de este hongo (Soni et al., 2022). La resistencia a la insulina presentada a consecuencia de la sepsis en la COVID-19, el VIH/SIDA, el prolongado periodo de hospitalización y los accidentes con la atención médica como vendajes, el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), construcción de hospitales y hasta desastres naturales pueden ser otros factores que puedan influir en el desarrollo de este tipo de infección (Bonifaz, 2020; Cristians Auza-Santiváñez & Alberto paz Roman, 2021; Steinbrink & Miceli, 2021).

Los climas tropicales y subtropicales aseguran la prevalencia de esta micosis, el repunte de las infecciones se ha visto en el verano, temperatura que el hongo resiste (Balushi et al., 2022; Dehghanpisheh et al., 2022).

La característica principal de la mucormicosis es la invasión de células gigantes, la presentación de necrosis eosinofílica de los tejidos subyacentes y la trombosis. Su identificación se basa en la búsqueda microbiológica de las hifas, la presencia o ausencia de septos, el ángulo de ramificación derecha o aguda y la pigmentación que puede diferenciar de otras IFI (Alonzo-Pico et al., 2022). El diagnóstico temprano de estas micosis es importante ya que el tratamiento de CAM debe comenzar tempranamente para evitar la posible diseminación de la infección la cual puede llegar a tener un desenlace fatal, dependiendo éste de la disponibilidad de técnicas diagnósticas y personal calificado (Bonifaz, 2020; Instituto Salvadoreño del Seguro Social n.d.; Instituto Nacional de Salud, n.d.). Es por ello que, en países en vías de desarrollo con Sistemas de Salud vulnerables, por la escasez de recursos estatales asignados, deben estar preparados con protocolos de acción inmediata y sistemas de vigilancia activa.

El método diagnóstico más usado en los casos encontrados, observado en la **Tabla 1**, fue la histopatología. Este estudio es crítico para el diagnóstico y confirmación de la infección, mediante la observación de las hifas no tabicadas en los tejidos obtenidos del paciente. La muestra ideal son las biopsias que se extraen de las áreas afectadas por la infección, esta no se debe homogeneizar con mortero para evitar la destrucción de las hifas, el método es importante en las manifestaciones cutáneas y rino-orbitales (Bonifaz, 2020; Gober et al., 2021).

Algunos casos informaron acerca de la histopatología y las tinciones elegidas, en Guatemala las histologías se tiñeron con tinción de ácido periódico-Sciff (PAS) y metenamina-plata de Grocott-Gomori (GMS). Siendo las tinciones PAS, GMS y Hematoxilina-eosina (HE) ideales para observar las hifas características de la mucormicosis con claridad. De acuerdo a los reportes de casos, también se realizaron exámenes directos con KOH, este diagnóstico rápido y presuntivo, ideal para el considerar el inicio del tratamiento (Bonifaz, 2020; Gökbulut Bektaş et al., 2022; Kurien et al., 2022; Sáenz et al., 2021).

El cultivo es de menor importancia en estos casos, sin embargo, es recomendable utilizarlos para corroborar el diagnóstico e investigar el agente etiológico, donde se observa un hongo moho algodonoso, esponjoso, de crecimiento rápido, blanco al inicio y después tornándose gris negruzco. Los medios de cultivo más usados son Agar Sabouraud con antibióticos o sin ellos, Agar Sabouraud dextrosa (SDA) y Agar Infusión de cerebro y corazón (BHI) (Bonifaz, 2020; Diwakar et al., 2021; Pasero et al., 2021). En algunos de los casos encontrados, se usó como complemento o diagnóstico de los exámenes por imagen. En pacientes con alta sospecha de la presentación rino-orbito-cerebral, se recomienda realizar una Tomografía Axial Computarizada (TAC), en casos de pacientes con mucormicosis gastrointestinal también se recomienda una TAC o una resonancia magnética (Fernández, 2021; Instituto Salvadoreño del Seguro Social, n.d.).

Los estudios deben hacerse en áreas de sospecha de mucormicosis como: cerebro, senos paranasales, pulmones, abdomen, siendo útiles para seguir el curso de la enfermedad. Pueden presentarse signos relevantes en estos, como el signo de halo, signo de púa de guitarra, oportunidades periféricas en vidrio deslustrado y otras (Canchari, 2021; Paredes & Ponse, 2021; Palou et al., 2021; Reddy et al., 2022).

El tratamiento se hace con base al examen directo, cultivo y el curso de la infección (OPS/OMS, 2021). La anfotericina B sistémica y la formulación liposomal son la primera elección de tratamiento, seguido de desbridamiento quirúrgico del área afectada y el control de la condición base (Gober et al., 2021; OPS/OMS, 2021; Veisi et al., 2022). Se ha hablado de un tratamiento experimental en pacientes con gran resistencia al tratamiento. Al verse involucrada la inmunidad, los inhibidores de puntos de control inmunitarios revierten el agotamiento de las células T, representando una alternativa en el tratamiento, mejorando significativamente la eliminación del hongo y sobrevivencia de animales de estudio. Este tratamiento ya se ha probado en humanos y se han dado resultados alentadores (Serris et al., 2022). El tratamiento debe enfocarse especialmente en aquellos con condiciones subyacentes como DM, tratamiento corticosteroides u otro factor inmunosupresor (OPS/OMS, 2021).

También se recomienda hacer el diagnóstico empleando métodos moleculares como PCR y MALDI-TOF, en algunos casos, usados para confirmar el diagnóstico de mucormicosis al no obtener crecimiento en los cultivos (Diwakar et al., 2021; Instituto Nacional de Salud, n.d.; Soni et al., 2022).

El tratamiento se hace en base al examen directo, cultivo y vigilancia del curso de la infección (OPS/OMS, 2021). La anfotericina B sistémica y la formulación liposomal son la primera elección de tratamiento, seguido de desbridamiento quirúrgico del área afectada y el control de la condición base (Gober et al., 2021; OPS/OMS, 2021; Veisi et al., 2022). Se habla de un tratamiento experimental en pacientes con gran resistencia al tratamiento, al verse involucrada la inmunidad, los inhibidores de puntos de control inmunitarios que revierten el agotamiento de las células T, representan una alternativa en el tratamiento, mejorando significativamente la eliminación del hongo y sobrevivencia de animales de estudio. Este tratamiento ya se ha probado en humanos y se han dado resultados alentadores (Serris et al., 2022). El tratamiento debe enfocarse especialmente en aquellos con condiciones subyacentes como DM, tratamiento corticosteroides u otro factor inmunosupresor (OPS/OMS, 2021).

CONCLUSIONES

Por lo tanto, con relación a los antes expuesto, se puede concluir que la mucormicosis asociada a COVID-19 parece tener un vínculo importante con la diabetes mellitus, construyendo un ambiente adecuado para desarrollar condiciones de riesgo que pueden apoyar al desarrollo y proliferación de micosis en estos pacientes. Las estimaciones encontradas de la prevalencia pueden estar subestimadas, debido a la falta de reportes de casos de CAM en la literatura especializada. Muy a pesar de encontrar casos de CAM COVID-19, una parte de estos reportes no son completos ni exhaustivos, destacando la importancia de realizar regulaciones en las instituciones gubernamentales de salud y mejorar la obtención de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmadikia, K., Hashemi, S. J., Khodavaisy, S., Getso, M. I., Alijani, N., Badali, H., Mirhendi, H., Salehi, M., Tabari, A., Mohammadi Ardehali, M., Kord, M., Roilides, E., & Rezaie, S. (2021). The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Mycoses*, 64(8), 798–808. <https://doi.org/10.1111/myc.13256>
- Alexandro Bonifaz Trujillo. (2020). Mucormicosis y Entomoforomicosis. In Bonifaz Trujillo Alexandro (Ed.), *Micología Médica Básica* (6ta ed.). McGraw Hill Interamericana.
- Almiron, D., Ramírez, A., Jara, V., Ortiz, W., Soto, N., Dávalos, K., & Pereira, J. (2022). Un caso fatal de mucormicosis gastrointestinal asociada a Covid-19. *Revista Científica Ciencias de la Salud*, 4(1), 130–134. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/04.01.2022.130>
- Alonzo-Pico, O. M., Guerrero-Morán, P. E., Córdova-Vizcaino, J. B., & Guepud-Guapaz, A. R. (2022). Mucormicosis en pacientes inmunodeprimidos por el uso de esteroides en pacientes covid-19. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de La Salud. Salud y Vida*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.35381/s.v.v5i1.1554>
- Aparicio, M., Tuculet, B., Rivolier, M. G., Forte, A & Vila, A. (2022). Mucormicosis Asociada a COVID-19. Un caso en Argentina. *Medicina*, 81(1669-9–9106), 304–307. <https://www3.paho>.
- Balushi, A. al, Ajmi, A. al, Sinani, Q. al, Menon, V., Berieki, Z. al, Shezawi, A. al, Azri, S. al, Rashdi, A. al, Jardani, A. al, Baluki, T. al, Ghaithi, S. al, Reesi, A. al, Al-Za'abi, A. T., Al' Balushi, M. A., & Maqbali, T. al. (2022). COVID-19-Associated Mucormycosis: An Opportunistic Fungal Infection. A Case Series and Review. *International Journal of Infectious Diseases*, 121, 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.005>
- Canchari Oscar, B. R. R. P. R. K. C. C. B. J. (2021). Serie de casos: COVID-19 grave y signos de halo en la UCI del Hospital Emergencias Ate Vitarte. *Revista de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos*, 14(3), 122–130. <https://doi.org/10.37463/intens-samay/0038>
- Chandra, S., & Rawal, R. (2021). The surge in Covid related mucormycosis. *Journal of Infection*, 83(3), 381–412. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.008>
- Chao, C. M., Lai, C. C., & Yu, W. L. (2022). COVID-19 associated mucormycosis – An emerging threat. In *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (Vol. 55, Issue 2, pp. 183–190). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.12.007>
- Cristians Auza-Santiváñez, J., & Alberto paz Roman, C. (2021). Black fungus A latent threat to Bolivia. <https://www.researchgate.net/publication/352711876>
- Dehghanpisheh, L., Eghbal, M., Salari, M., Shahriarirad, R., Borzou, N., & Vatankhah, P. (2022). Evaluation and Comparison of Mucormycosis Patients' Features Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery Prior to and during the COVID-19 Pandemic: A Case-Control Study. *International Journal of Clinical Practice*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1248325>
- Diana Susana Lizarazo, Patricia Escandón, Julieth Gamba, & Carolina Duarte. (2021). Mucormicosis en tiempos de la COVID-19. *Biomédica*, 36–145.
- Diwakar, J., Samaddar, A., Konar, S. K., Bhat, M. D., Manuel, E., HB, V., BN, N., Parveen, A., Hajira, S. N., Srinivas, D., & S, N. (2021). First report of COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Medical Mycology*, 31(4), 101203. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101203>
- Farias, L. A. B. G., Damasceno, L. S., Bandeira, S. P., Barreto, F. K. de A., Leitão, T. D. M. J. S., & Cavalcanti, L. P. de G. (2021). COVID-19 Associated mucormycosis (CAM): Should Brazil be on alert? In *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (Vol. 54). Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0410-2021>
- Fernández, N. B. (2021). Las infecciones fúngicas en la pandemia de COVID-19, el caso de la mucormicosis. *Revista Argentina de Microbiología*, 53(3), 181–182. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.09.001>

- Gangakhedkar, M. R., & Gupta, R. (2021). Commentary on “Mucormycosis co-infection in the context of global COVID-19 outbreak: A fatal addition to the pandemic spectrum” (Int J Surg 2021, 92:106031) – A pulmonary perspective. *International Journal of Surgery*, 94, 106116. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.106116>
- Gober, L., Cónde, C., Velarde Montufar, E., & Samayoa Jerez, L. (2021). Alerta Epidemiológica Mucormicosis en Guatemala.
- Gökbulut Bektaş, Ş., Kandemir, A. B., Ayaz, Ç. M., Yilmaz, A. N., & İzdeş, S. (2022). COVID-19-Related Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in a Renal Transplant Recipient. *Experimental and Clinical Transplantation*, 20(2), 213–217. <https://doi.org/10.6002/ect.2021.0317>
- Instituto Salvadoreño del Seguro Social. (n.d.). Instituto Salvadoreño del Seguro Social “Guía para Diagnóstico y Tratamiento de Mucormicosis” Isss-2021. Equipo Guías de Práctica Clínica.
- Instituto Nacional de Salud. (n.d.). Comunicado para: Entidades Territoriales e Instituciones Prestadoras de Servicios De Salud.
- John, T. M., Jacob, C. N., & Kontoyiannis, D. P. (2021). When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *Journal of Fungi*, 7(4), 298. <https://doi.org/10.3390/jof7040298>
- Kurien, A. A., Srinivasaprasad, N. D., & Valavan, K. T. (2022). Renal infarction due to COVID-19–associated renal mucormycosis. *Kidney International*, 101(3), 655. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.027>
- L. Paredes Virginia Maria, & D. Ponce Jhonatan Friolan. (2021). Mucormicosis y su asociación con el COVID-19. In *Boletín Científico Salud y Ciencia* (pp. 14–17). www.colegiomedicodebolivia.org
- Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., Narayanasamy, A., Gopalakrishnan, A. V., Kumar, N. S., Sivaprakash, P., Sambasiva Rao, K. R. S., & Vellingiri, B. (2021). Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental Research*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
- Monte Junior, E. S. do, Santos, M. E. L. dos, Ribeiro, I. B., Luz, G. de O., Baba, E. R., Hirsch, B. S., Funari, M. P., & de Moura, E. G. H. (2020). Rare and Fatal Gastrointestinal Mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Clinical Endoscopy*, 53(6), 746–749. <https://doi.org/10.5946/ce.2020.180>
- Munhoz, S. D., Lellis, R. F., Reis, A. P. C., del Negro, G. M. B., Sousa, M. G. T., & Veasey, J. V. (2022). Rhino-orbito-cerebral mucormycosis caused by *Rhizopus microsporus* var. *microsporus* in a diabetic patient with COVID-19. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.02.001>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS), & Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). Alerta Epidemiológica, Mucormicosis asociada a la COVID-19.
- Palou, E. Y., Ramos, M. A., Cherenfant, E., Duarte, A., Fuentes-Barahona, I. C., Zambrano, L. I., Muñoz-Lara, F., Montoya-Ramirez, S. A., Cardona-Ortiz, A. F., Valle-Reconco, J. A., Montenegro-Idrogo, J. J., Bonilla-Aldana, D. K., Paniz-Mondolfi, A. E., & Rodríguez-Morales, A. J. (2021). COVID-19 Associated Rhino-Orbital Mucormycosis Complicated by Gangrenous and Bone Necrosis—A Case Report from Honduras. *Vaccines*, 9(8), 826. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080826>
- Pasero, D., Sanna, S., Liperi, C., Piredda, D., Branca, G. pietro, Casadio, L., Simeo, R., Buselli, A., Rizzo, D., Bussu, F., Rubino, S., & Terragni, P. (2021). A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*, 49(5), 1055–1060. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01561-x>
- Reddy, Y. M., Parida, S., Reddy, S. B., Yeduguri, S., Pidaparthi, L., Jaiswal, S. K., Sadhvani, B., & Murthy, J. M. K. (2022). Decoding “guitar pick sign” in COVID-19-associated mucormycosis: A case series. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(4), 1425–1427. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2598_21
- Rodríguez-Morales, A. J., Mamani-García, C. S., Nuñez-Lupaca, J. N., León-Figueroa, D. A., Olarte-Durand, M., Yrene-Cubas, R. A., Ticona, D. M., & Abanto-Urbano, S. (2021). COVID-19 and mucormycosis in Latin America – An emerging concern. In *Travel Medicine and Infectious Disease* (Vol. 44). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102156>

- Sáenz, C., Solares, P., Medina, P., Argueta, V., & Orozco, R. (2021). Mucormicosis rinocerebral en el Hospital General San Juan de Dios, Guatemala. *Revista Médica (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala)*, 160(2), 144–147. <https://doi.org/10.36109/rmg.v160i2.406>
- Santos Mejía Homer, Montoya Sandra, Fuentes Chacón Rafael, Gutierrez Zielniski Emily, López Beatriz, Ning F Mariangeli, Nasim Farach, Coto García Fany, Araujo Rodríguez David S., Pavón Rosales Karla, Urbina Gustavo, Rivera Carolina Ana, Peña Rodolfo, Tovar Amy, Paz Castro Mitzi, López Roque, Cruz Pardo Fabian, Méndez Carol, Flores Ángel, ... Gold A.W Jeremy. (2021). Mucormycosis Cases During the COVID-19 Pandemic-Honduras May-September 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70, 1747–1749.
- Serris, A., Ouedrani, A., Uhel, F., Gazzano, M., Bedarida, V., Rouzaud, C., Bougnoux, M.-E., Raphalen, J.-H., Poirée, S., Lambotte, O., Martin-Blondel, G., & Lanternier, F. (2022). Case Report: Immune Checkpoint Blockade Plus Interferon- γ Add-On Antifungal Therapy in the Treatment of Refractory Covid-Associated Pulmonary Aspergillosis and Cerebral Mucormycosis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.900522>
- Shao, B., Hagan, M. J., Sastry, R. A., Kritselis, M., Donahue, J. E., & Toms, S. A. (n.d.). An Instructive Case of Cerebral Mucormycosis.
- Siddiqi Kamal Ahmed, Shaikh Ahmed Omer, & Chachar Azhar Muhammad. (2022). The incidence of Mucormycosis superinfection: A challenge to current Covid-19 pandemic. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 72(Vol. 72 No. 4 (2022): APRIL), 794.
- Sinha, A., & Bhaskar, S. M. M. (2022). In-hospital prevalence of mucormycosis among coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients and COVID-19 in mucormycosis: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 12(3), 313–317. <https://doi.org/10.1002/alr.22906>
- Soni, S., Pudake, R., Jain, U., & Chauhan, N. (2022). A systematic review on SARS-CoV-2-associated fungal coinfections. *Journal of Medical Virology*, 94(1), 99–109. <https://doi.org/10.1002/jmv.27358>
- Steinbrink, J. M., & Miceli, M. H. (2021). Mucormycosis. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 2, pp. 435–452). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.009>
- Szarpak, L., Chirico, F., Pruc, M., Szarpak, L., Dzieciatkowski, T., & Rafique, Z. (2021). Mucormycosis—A serious threat in the COVID-19 pandemic? *Journal of Infection*, 83(2), 237–279. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.015>
- Veisi, A., Bagheri, A., Eshaghi, M., Rikhtehgar, M. H., Rezaei Kanavi, M., & Farjad, R. (2022). Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *European Journal of Ophthalmology*, 32(4), NP11–NP16. <https://doi.org/10.1177/11206721211009450>
- Watanabe, A., So, M., Mitaka, H., Ishisaka, Y., Takagi, H., Inokuchi, R., Iwagami, M., & Kuno, T. (2022). Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia*, 187(2–3), 271–289. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8>

Este artículo no presenta conflicto de intereses