

## COVID-19: un factor de riesgo para mucormicosis y criptococosis. Reporte de caso

Durán Quezada, Nadia Celene<sup>1</sup>  
Caro Lozano, Janett<sup>2</sup>  
Gómez Rodríguez, José Enrique<sup>3</sup>  
Pérez Cuevas, René Omar<sup>4</sup>  
Zúñiga Carrasco, Iván Renato<sup>5</sup>

## COVID-19: a risk factor for mucormycosis and cryptococcosis. Case report

Fecha de aceptación: mayo 2022

### Resumen

La mucormicosis es causada por hongos oportunistas que pertenecen al orden de los Mucorales. Se presenta de forma predisponente en pacientes con diabetes mellitus. Reportamos el caso de una mujer de 48 años, con diagnóstico reciente de diabetes, con antecedente de COVID-19 y extracción de un molar superior derecho; posteriormente presentó cefalea, edema hemifacial derecho, otalgia y disminución de la agudeza visual en el globo ocular derecho, con parálisis de los pares craneales II, III, IV y VI. Se realizó cultivo que fue positivo a mucor, así como biopsia de tejido nasal con imágenes compatibles con *Cryptococcus*.

**Palabras clave:** mucormicosis, COVID-19, criptococosis.

### Abstract

Mucormycosis is caused by opportunistic fungi belonging to the order Mucorales. It presents predisposingly in patients with diabetes mellitus. We report the case of a 48-year-old woman, recently diagnosed diabetic with a history of COVID-19 and extraction of an upper right molar; She later presented headache, right hemifacial edema, otalgia and decreased visual acuity in the right eyeball, with paralysis of cranial nerves II, III, IV and VI. A culture was performed that was positive for mucor and a nasal tissue biopsy with compatible images of cryptococcus.

**Keywords:** mucormycosis, COVID-19, cryptococcosis.

### Introducción

La mucormicosis, anteriormente conocida como zigomicosis, es una infección potencialmente mortal causada por hongos filamentosos del orden de los Mucorales, los cuales pueden estar presentes en materia en descomposición como frutas y verduras, así como en el suelo. Es resistente a temperaturas altas. La especie *Rhizopus* tiende a ser la más común y afecta hasta a 70% de los casos de mucormicosis en pacientes inmunodeprimidos.<sup>1</sup>

Generalmente la enfermedad se transmite al inhalar esporangiosporas, al comer alimentos contaminados o al recibir esporas en una herida abierta. Cabe señalar que no se transmite entre personas.<sup>2</sup>

Debido a la eficacia del sistema inmunológico, la mucormicosis rara vez causa infección. En pacientes suscepti-

bles se caracteriza por invasión directa con necrosis tisular marcada de las estructuras adyacentes, seguida de una rápida evolución y angioinvasión desde la mucosa nasal y sinusal hacia la órbita y el cerebro.<sup>3</sup>

Algunos estudios indican que el estado general del hospedador y la presencia de comorbilidades facilitan la propagación del virus y el tropismo de los órganos diana con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, así como el aumento de la producción de interleucina 1 (IL 1), IL 6 y el factor de necrosis tumoral.<sup>4</sup>

La mucormicosis se ha clasificado en seis categorías clínicas: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y diversa. La más común es la rinocerebral, cuyos síntomas incluyen dolor ocular o de la cara, insensibilidad facial, congestión conjuntival, visión borrosa e hinchazón de partes blandas.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna, Hospital General Chetumal, Quintana Roo

<sup>2</sup> Médico especialista en epidemiología, Hospital General Chetumal, Quintana Roo; Hospital General de Zona 1, IMSS, Chetumal, Quintana Roo

<sup>3</sup> Médico especialista en otorrinolaringología, Hospital General Chetumal, Quintana Roo

<sup>4</sup> Médico especialista en urgencias médico-quirúrgicas, Hospital General Chetumal, Quintana Roo

<sup>5</sup> Médico especialista en epidemiología, Unidad de Medicina Familiar 223, Lerma, Estado de México

**Correspondencia:** Dra. Nadia Celene Durán Quezada  
Medicina Interna, Hospital General Chetumal, Quintana Roo.  
**Dirección electrónica:** duran.nadia@hotmail.com

La criptococosis, o enfermedad de Busee-Buschke, es una micosis oportunista de origen exógeno, causada por especies de *Cryptococcus complex* (*C. neoformans* y *C. gattii*); puede afectar cualquier víscera, músculo, hueso, piel y mucosas, pero tiene una afinidad particular por el sistema nervioso central. Ocurre en personas con alteraciones inmunitarias, en especial formas hematógenas diseminadas. Predomina entre los 30 y 60 años de edad, en pacientes que reciben antibióticos, glucocorticoides e inmunosupresores. La mortalidad es de 17 a 37%, y el índice de recidiva es de 50 a 90%. El hongo penetra por inhalación a través de los alveolos. La respuesta inmunitaria se inicia por los macrófagos y los linfocitos CD4 y CD8.<sup>6</sup> Los estudios serológicos han demostrado que aunque la infección por criptococos es común en personas con buena respuesta inmunitaria, la enfermedad criptocócica (criptococosis) es relativamente poco común en ausencia de trastornos inmunitarios.<sup>5</sup>

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis reflejan el sitio de la infección micótica. En general la afección del sistema nervioso central se manifiesta en forma de síntomas y signos de meningitis crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria, paresia de pares craneales, deficiencia visual y signos meníngeos. Las lesiones cutáneas son poco comunes y pueden ser muy variables, éstas incluyen pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones semejantes a tumores y exantemas.<sup>5</sup>

En estudios histopatológicos se puede observar hiperplasia epidérmica y presencia de masas mucosas de aspecto gelatinoso con muchas levaduras con cápsula y poca reacción inflamatoria, o una reacción granulomatosa con linfocitos, eosinófilos y células gigantes tipo Langhans, y pocas levaduras. En el examen con hematoxilina y eosina, la cápsula que rodea las levaduras se observa clara.<sup>6</sup>

En el líquido cefalorraquídeo las alteraciones son leves; ocurre incremento de la presión, leucocitosis con predominio linfocítico, aumento de proteínas y, en 50%, hipoglicorraquia. En el examen con tinta china el resultado es positivo en 50% y la aglutinación de látex en 90%.<sup>6</sup>

## Caso clínico

Exponemos el caso de una mujer de 48 años, ocupación empleada de limpieza, originaria del estado de Yucatán y residente de Chetumal, Quintana Roo, sin esquema de vacunación para SARS-CoV-2, con antecedente de infección por COVID-19, recibió tratamiento ambulatorio con antibiótico tipo cefalosporina, paracetamol y esteroide intramuscular durante 10 días, no requirió oxígeno suplementario. Mencionó que no tiene enfermedad crónica degenerativa, una semana antes del ingreso acudió con el odontólogo, quien le realizó extracción de un molar superior derecho porque tenía dolor, además mencionó otalgia, cefalea, inflamación a nivel periorbitario derecho y disminución de la agudeza visual.

En la exploración física se observó edema hemifacial derecho, oclusión completa del ojo derecho, parálisis de los nervios craneales II, III, IV y VI, amaurosis y dolor periorbitario derecho. En la región nasal septum íntegro sin secreción, costra a nivel del cornete medio.

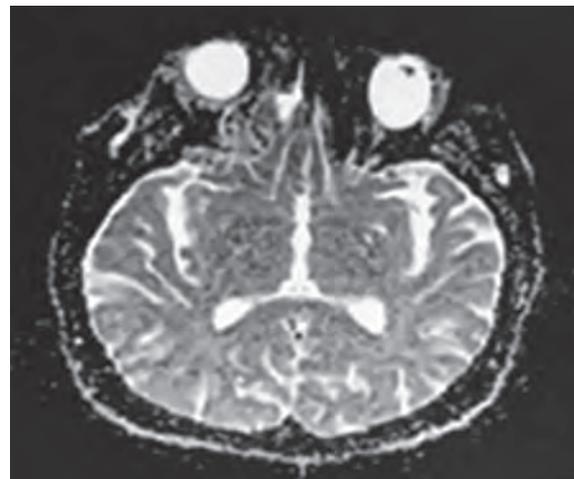
Con los estudios de laboratorio de ingreso se diagnosticó diabetes mellitus tipo 2, se inició manejo con insulina glargina 26 unidades por la mañana con monitoreo de glucosa central de 120 a 200 mg/dl aproximadamente.

La tomografía de cráneo reportó sinusitis etmoidal y esfenoidal derecha. La resonancia magnética se describe en las figuras 1 y 2.

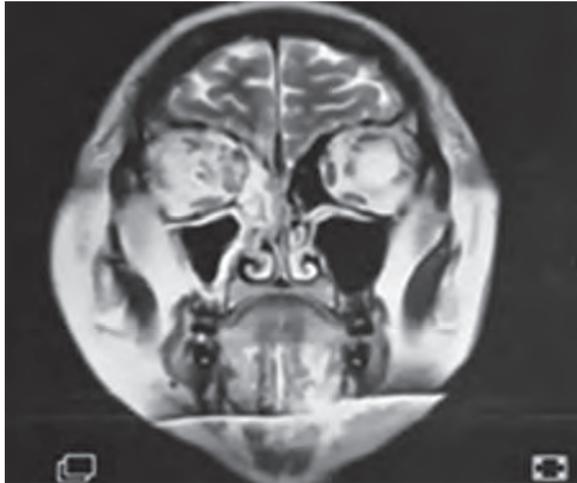
### Estudios de laboratorio

Estudio	Valores	Valor de referencia
Glucosa	410 mg/dl	74-116 mg/dl
Hemoglobina glucosilada	11.5%	4-6.4%
Leucocitos totales	15 400/uL	5 000-10 500/uL
Neutrófilos absolutos	12 166 uL	1 500-6 600 uL
Linfocitos absolutos	1 848 uL	1 000-3 500 uL
Monocitos absolutos	924 uL	100-800 uL
Bandas absolutas	0	0-500 uL
Anticuerpos anti-VIH 1 y 2	No reactivo	No reactivo
Proteína c reactiva	Negativo	0-1.0mg/dl normal

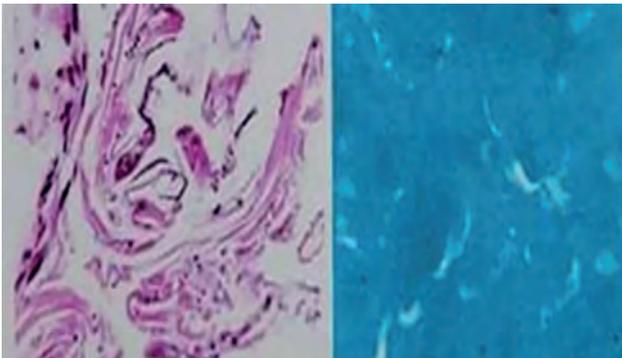
**Figura 1.**  
Resonancia magnética de cráneo con hallazgos que sugieren imágenes hiperintensas puntiformes en ambos lóbulos frontales y parietales, a considerar microinfartos (enfermedad de pequeños vasos), sinusitis etmoidal derecha que se expande a su pared medial y en la base del contenido de la órbita que condiciona proptosis del globo ocular adyacente



**Figura 2.**  
**Resonancia magnética de cráneo con hallazgos que sugieren imágenes hiperintensas puntiformes en ambos lóbulos frontales y parietales, a considerar microinfartos (enfermedad de pequeños vasos), sinusitis etmoidal derecha que se expande a su pared medial y en la base del contenido de la órbita que condiciona proptosis del globo ocular adyacente**



**Figura 3.**  
**Cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, se observa el epitelio respiratorio asociado a edema, fibrina e infiltrado inflamatorio de tipo agudo en el que se identifican levaduras redondas a ovaladas, de tamaño variable, capsuladas, morfológicamente consistentes con *Cryptococcus* spp. También se observa reforzamiento de la cápsula con tinción de Grocott**



En el área de otorrinolaringología se tomó biopsia de costra de cornete medio derecho con anestesia tópica, sin complicaciones. Se obtuvieron dos muestras, una para histopatología y otra para realizar cultivo en agar Sabouraud, que se envió al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Báez (INDRE), el cual reportó positivo a mucormicosis (muestra DIRE-3807-21). El estudio histopatológico mostró levaduras que se catalogaron como *Cryptococcus* sp. (figura 3).

La paciente fue valorada en oftalmología, donde se reportó visión en ojo izquierdo 20/25, ojo derecho ptosis palpebral, diagnóstico de amaurosis en el ojo derecho y parálisis de III, IV y VI pares craneales (figura 4).

Se realizó punción lumbar con el siguiente reporte citoquímico de líquido cefalorraquídeo: incoloro, aspecto trasparente, microproteínas 43.86 mg/dl, proteínas 15 mg/dl. Glucosa: 141.59, se observan de tres a cinco leucocitos por campo, no se muestran bacterias, pandy negativo, PH: 8, volumen 2.4 mL.

**Figura 4.**  
**Parálisis de los nervios craneales II, III, IV y VI, amaurosis y dolor periorcular derecho, pérdida de la visión en el ojo derecho**



## Intervención terapéutica

Se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato 200 mg cada 24 horas, con buena respuesta y tolerancia. El antifúngico recomendado es la anfotericina B liposomal frente a la anfotericina convencional debido a que sus efectos adversos son menores, en especial la nefrotoxicidad. La anfotericina B liposomal tiene la misma respuesta clínica y menores dosis acumulativas, aunque su desventaja es el alto costo.<sup>7</sup>

## Discusión

Debido al incremento de casos de mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM, COVID-19 associated mucormycosis) principalmente en personas con enfermedades subyacentes como diabetes mellitus, cetoacidosis diabética o en tratamiento con esteroides, el 11 de junio de 2021 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica.<sup>8</sup> En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en India entre septiembre y diciembre de 2020, se encontró que de 287 pacientes con mucormicosis, 187 (65.2%) tenían CAM; con una prevalencia de 0.27% entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, de estos 187 pacientes, 80.2% eran hombres y 32.6% presentaba COVID-19 como única enfermedad subyacente. El 78.7% fue tratado con glucocorticoides por COVID-19, 60.4% portadores DM, 62.6% presentó mucormicosis rinoorbital y 23.5% rinoorbitocerebral. Al comparar el periodo en estudio con el mismo lapso de 2019, se observó un aumento de 2.1 veces en la mucormicosis.<sup>8</sup>

Lo interesante de este reporte es que probablemente hay un nuevo factor de riesgo para mucormicosis y criptococosis: la infección por SARS-COV-2, esto aumentaría la morbimortalidad por este patógeno. Nuestro caso se trata de una paciente con diagnóstico de diabetes mellitus debutante, con antecedente de COVID-19 previo y el hallazgo de dos infecciones fúngicas oportunistas, mucormicosis y criptococosis. Una característica de la mucormicosis es su capacidad angioinvasiva, infarto y necrosis de los tejidos del huésped que resultan de la invasión de la vasculatura por las hifas, el entorno de niveles altos de glucosa de los pacientes diabéticos hace que prolifere rápidamente; aún no se cuenta con estudios que confirmen si la enfermedad por SARS-COV-2 es un factor predisponente para el incremento de las micosis oportunistas.

El tratamiento de elección la anfotericina B se considera el fármaco de elección para el tratamiento primario de la mucormicosis. Actualmente las formulaciones lipídicas de anfotericina B son el pilar del tratamiento para esta enfermedad. Se recomienda una dosis de 5 a 10 mg/kg/día. El posaconazol es la terapia de segunda línea en casos de enfermedad refractaria o de intolerancia a la anfotericina B, con una tasa de éxito de 60%. No existe una duración estándar del tratamiento antifúngico para la mucormicosis. El tratamiento se debe continuar hasta la resolución de la semiología clínica, biomarcadores y signos radiológicos de infección aguda.<sup>9</sup>

En un estudio retrospectivo entre pacientes diabéticos con mucormicosis rinoorbital o rinocerebral, la combinación de formulaciones lipídicas de anfotericina B con una equinocandina (casposungina) fue exitosa en seis de siete pacientes tratados, en comparación con sólo siete de 22 pacientes tratados en monoterapia con anfotericina B.<sup>9</sup>

El régimen preferido para criptococosis es una fase de inducción con desoxicolato de anfotericina B más flucitosina seguida de fluconazol; y una fase de consolidación y mantenimiento con fluconazol.<sup>10</sup>

Se han encontrado pocos artículos que informen sobre coinfecciones fúngicas, y algunos estudios no proporcionan los detalles de los patógenos.<sup>10</sup>

Nuestro reporte de caso es significativo para conocer el comportamiento de los hongos oportunistas en nuestro país, así como gestionar que los hospitales cuenten con los recursos necesarios para ofrecer un diagnóstico rápido, además de su tratamiento específico. Debido a los altos costos, en ocasiones no se cuenta con la pronta resolución de la enfermedad y se debe tomar en cuenta que la mortalidad por estas micosis es alta y avanza rápido.

Aún falta conocer más acerca de si el COVID-19 por sí solo es un factor de riesgo para mucormicosis. A medida que continúan las investigaciones sobre las causas de mucormicosis asociadas a SARS-COV-2, queda claro que la naturaleza oportunista de estos hongos, el uso irracional de los esteroides y el incremento de pacientes con DM en nuestra población son factores predisponentes para infectarse con estos hongos oportunistas

Debido a la propagación de las variantes del SARS-COV-2, en todo el mundo se podría ver un aumento potencial de las infecciones fúngicas, por lo que es importante que el personal de salud tenga una mayor conciencia y estén preparados. Para el diagnóstico oportuno es necesario contar con recursos, mejores métodos de tratamiento y más investigación para controlar estas infecciones fúngicas.

## Referencias

1. Ramphul, K., Verma, R., Kumar, N., Ramphul, Y., Mejias, S. y Lohana, P., "Rising concerns of mucormycosis (zygomycosis) among COVID-19 patients: an analysis and review based on case reports in literature", *Acta Biomed*, 2021, 92 (4): e2021271. doi: 10.23750/abm.v92i4.11787.
2. Divakar, P.K., "Fungal taxa responsible for mucormycosis/'black fungus' among COVID-19 patients in India", *J Fungi* (Basilea), 2021, 7 (8): 641.
3. Bayram, N., Ozsaygili, C., Sav, H., Tekin, Y., Gundogan, M., Pangal, E., Cicek, A. y Özcan, İ., "Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations", *Jpn J Ophthalmol*, 2021, 65 (4): 515-525.
4. Frías, M., Pinto, R., Hernández, R., García, E., Meza, P., Rodríguez, C., Arenas, R., Conde, E., Acosta, G. y Martínez, E., "Epidemiology of systemic mycoses in the COVID-19 pandemic", *Journal Fungi*, 2021, 7: 556.
5. Fauci, A., Kasper, D., Braunwald, E., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. y Loscalzo, J., *Harrison: principios de medicina interna*, México, McGraw-Hill, 2012.
6. Arenas, R., *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, México, McGraw-Hill, 2019.
7. Fernández, J., Maselli, D., Simpson, T. y Restrepo, M., "Pulmonary mucormycosis: what is the best strategy for therapy?", *Respiratory Care*, 2013, 58 (5): e60-e63.8.
8. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud, "Alerta epidemiológica: mucormicosis asociada a COVID-19", 11 de junio de 2021, Washington, OPS/OMS, 2021.
9. Martín Gómez, M.T. y Salavert Lletí, M., "Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro", *Rev Iberoam Micol*, 2021, 38 (2): 91-100.
10. Song, G., Liang, G. y Liu, W., "Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China", *Mycopathologia*, 2020, 185 (4): 599-606.