

Mucormicosis pulmonar en un paciente con enfermedad renal crónica y diabetes: reporte de caso y revisión de la literatura

Espinosa Fragoso, Antonio¹ Ramírez Crescencio, María A.²
 Pereyra Flores, Adriana E.¹ Alemán Sánchez, Claudia N.³
 Garibaldi Bernot, Ernesto M.¹ Hernández Salcedo, Daniel R.¹
 Sánchez Barrera, Mónica D.¹ Valencia López, Raúl³
 Arriaga Morán, Carlos I.¹

Pulmonary mucormycosis in a patient with chronic kidney disease and diabetes: case report and literature review

Fecha de aceptación: octubre 2022

Resumen

La mucormicosis, una infección causada por hongos del orden Mucorales, se manifiesta de forma particular en personas con inmunosupresión. El fenotipo de la enfermedad es extremadamente variable, por lo que un alto grado de sospecha favorecerá la identificación y tratamiento oportunos.

Se reporta el caso de un paciente de 58 años con factores de riesgo para mucormicosis, que presentaba síndrome febril acompañado exclusivamente de involucramiento respiratorio inferior. Diagnosticado de manera inicial como neumonía comunitaria, el paciente mostró evolución tórpida con el tratamiento antibiótico con diversos esquemas. Se tomaron muestras a través de broncoscopia, la imagen histológica sugirió *Mucor* sp. Se inició tratamiento dirigido, con el cual se observó remisión total de las manifestaciones clínicas.

Se hace una revisión de la literatura relacionada con las infecciones fúngicas por Mucorales.

Palabras clave: *Mucorales, mucormicosis pulmonar, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus.*

Abstract

Mucormycosis is an infection caused by fungi of the order Mucorales, which occurs particularly in individuals with immunosuppression. The phenotype of the disease is variable, so a high degree of suspicion will favor timely identification and treatment.

The case of a 58-year-old patient with risk factors for mucormycosis who presents febrile syndrome exclusively accompanied by lower respiratory involvement is reported. The initial diagnosis was community pneumonia, however, the patient showed torpid evolution with different antibiotic treatments. Samples were obtained by bronchoscopy, the histological image was compatible with *Mucor* sp. Directed treatment was started, observing total remission of the clinical manifestations.

A review of the literature related to fungal infections by Mucorales was carried out.

Keywords: *Mucorales, pulmonary mucormycosis, chronic renal failure, diabetes mellitus.*

Introducción

La mucormicosis es una infección oportunista ocasionada por hongos de la clase Mucoromycota. Habitualmente se encuentran en el suelo y en materia orgánica en descomposición, estos hongos saprofitos comprenden tres principales agentes que se consideran patógenos para el ser humano e incluyen los géneros *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor*. La principal vía de diseminación es a través de la inhalación de esporas, aunque la inoculación directa en piel lesionada puede constituir una vía importante de transmisión. Con un periodo de incubación corto de dos a cinco días, el espectro

clínico de mucormicosis consiste en seis fenotipos distintos descritos hasta ahora: rinocerebral, cutáneo, pulmonar, gastrointestinal, infección del sistema nervioso central (SNC) y la forma diseminada detectable en hueso, riñón, mediastino, entre otros órganos.¹

Entre los principales factores de riesgo para infecciones oportunistas por *Mucoromycota* se encuentran la diabetes mal controlada, neoplasias hematológicas (particularmente leucemias agudas), trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, neutropenias prolongadas y el uso de algunos medicamentos como glucocorticoides y deferoxamina.²

¹ Medicina Interna

² Infectología

³ Patología

Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México

Correspondencia: Dr. Antonio Espinosa Fragoso
 Durango núm. 50, Colonia Roma Norte, C.P. 06700, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Dirección electrónica: antonio.espnsa@gmail.com

Exponemos un caso para ilustrar el reto diagnóstico y terapéutico que representa la mucormicosis en la población con inmunosupresión multifactorial. Se trató de un paciente con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus, con evolución tórpida en un cuadro clínico sospechoso de neumonía comunitaria.

Caso clínico

Hombre de 58 años, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 de larga evolución y con mal apego al tratamiento con insulina, complicada por neuropatía diabética y enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo tipo hemodiálisis tres veces por semana. Se presentó en el Servicio de Urgencias en enero de 2020 por un cuadro de 10 días de evolución, caracterizado por tos productiva con expectoraciones purulentas, acompañada de malestar general y fiebre de 38.8 °C, con mejoría parcial después del tratamiento con cefalosporina de manera ambulatoria. En la exploración física se encontraba con signos vitales dentro de parámetros normales, durante la auscultación mostró estertores gruesos espiratorios en el hemitórax derecho y sibilancias espiratorias bilaterales.

Durante su ingreso, los resultados de los estudios paraclínicos fueron: sin leucocitosis ($8.7 \times 10^9/L$) ni bandemia (0%), con neutrofilia relativa ($7.5 \times 10^9/L$), procalcitonina 0.05 mg/dL. En la radiografía de tórax inicial destacó la presencia de broncograma aéreo parahiliar derecho; ante la sospecha clínica y los hallazgos de gabinete se consideró que el paciente cumplía con criterios diagnósticos de neumonía de adquisición comunitaria, por lo que se comenzó tratamiento antibiótico con ertapenem. Dentro de las primeras 24 horas de estancia hospitalaria se obtuvieron hemocultivos y se solicitó tomografía simple de tórax, en la que se encontraron como principales hallazgos: patrón pulmonar en vidrio despulido y mosaico, pseudomasa parahiliar derecha que sugiere conglomerado ganglionar y derrame pleural bilateral (figura 1).

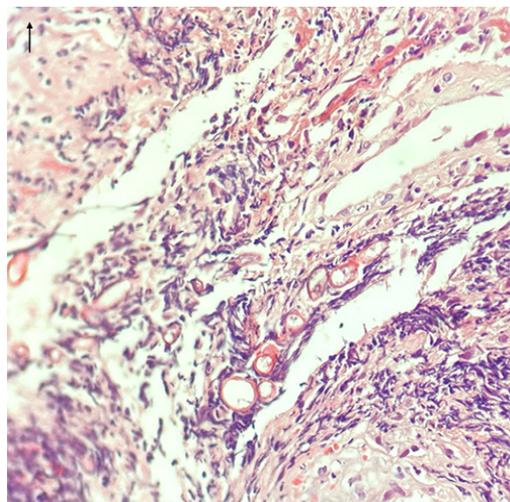
Figura 1.
Tomografía pulmonar inicial. Conglomerado ganglionar parahiliar derecho



Derivado de los hallazgos tomográficos, al segundo día de estancia hospitalaria el paciente fue sometido a una broncoscopia, cuya descripción macroscópica fue de estenosis concéntrica de 60% de lóbulo superior derecho y placas de moco necróticas; se realizó lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia bronquial. Se solicitaron auxiliares diagnósticos, entre los cuales se incluyeron prueba GeneXpert en búsqueda de *M. tuberculosis*, nuevos hemocultivos, así como cultivos aerobios y anaerobios de LBA, los cuales arrojaron resultados negativos algunos días más tarde. Se envió muestra para determinación de galactomanano en líquido de lavado bronquialveolar, el cual fue no concluyente al reportar un índice de 0.5. Debido al contexto clínico, así como a los hallazgos tomográficos y broncoscópicos, se determinó que el paciente se encontraba en el contexto de una infección fúngica invasiva, por lo que se inició de forma empírica tratamiento con caspofungina, agente seleccionado debido a que no requiere ajuste de la dosis para función renal.

A pesar del tratamiento instaurado, el paciente continuó con evolución tórpida durante 96 horas, en las cuales se documentó persistencia de los episodios febriles y un pequeño empeoramiento de la sintomatología respiratoria. En ese momento se consideró la posibilidad de algún foco infeccioso adicional, por lo que se optó por realizar una ecocardiografía transtorácica en busca de vegetaciones a nivel de cavidades cardíacas o del aparato valvular; sin embargo, ésta se reportó sin alteraciones. El paciente continuó con datos de respuesta inflamatoria sistémica y tuvo elevación de procalcitonina sérica hasta 2.33 ng/mL, por lo que de forma empírica se decidió aumentar el esquema antibiótico bajo la premisa de una potencial coinfección bacteriana por algún microorganismo con espectro amplio de resistencia, tomando en cuenta la baja respuesta al carbapenémico y los días de estancia hospitalaria. Se decidió comenzar esquema doble con cobertura contra gram negativos con ceftolozano/tazobactam, además de tedizolid como agente contra microorganismos gram positivos.

Figura 2.
Cortes histológicos en H&E. Hifas gruesas de paredes irregulares, eosinofílicas sobre parénquima pulmonar con infiltrado inflamatorio mixto, vasos sanguíneos dilatados



Al séptimo día de hospitalización se obtuvo el reporte histopatológico de biopsia bronquial, en la que se describe la presencia de cambios a nivel de la pared bronquial por atipia reactiva, asociada a reacción inflamatoria aguda intensa con necrosis y presencia de microorganismos fúngicos morfológicamente compatibles con *Mucor* sp. (figura 2).

Una vez confirmado el diagnóstico de mucormicosis se inició tratamiento dirigido con anfotericina B liposomal. De manera secundaria, se hizo búsqueda intencionada de otros sitios que pudieran estar afectados por la enfermedad. Se solicitó tomografía de senos paranasales, la cual reportó únicamente inflamación inespecífica de los senos maxilares de forma bilateral, así como del seno esfenoidal (figura 3).

Figura 3.
Tomografía Senos paranasales



También se indicó tomografía toracoabdominal, en ésta no se observó diseminación a otros sitios a dicho nivel, únicamente se observó la presencia de ganglios intercavoaórticos y paracavales de hasta 1 cm de diámetro, con baja necrosis central (figura 4).

Se dio seguimiento radiológico con tomografías pulmonares seriadas, en las que al principio se notó incremento en el infiltrado pulmonar lobar superior derecho (figura 5). Se observó remisión paulatina de los síntomas y de los episodios febriles, de tal forma que al cuarto día de tratamiento antifúngico había resolución casi completa de los síntomas. También se solicitó tomografía pulmonar de control, en la que se apreciaba poco incremento en el infiltrado pulmonar del lóbulo derecho, aun cuando el paciente presentaba mejoría clínica (figuras 6 y 7). El paciente fue valorado en el área de cirugía cardiotorácica con el objetivo de llevar a cabo terapia adyuvante con erradicación de foco; sin embargo, tras

la evaluación se concluyó un riesgo quirúrgico alto, potencialmente mayor al beneficio esperado, por lo que se sugirió continuar sólo con tratamiento médico.

Figura 4.
Tomografía abdominal. Hepatoesplenomegalia leve. Ganglios paracavales con pequeña necrosis central

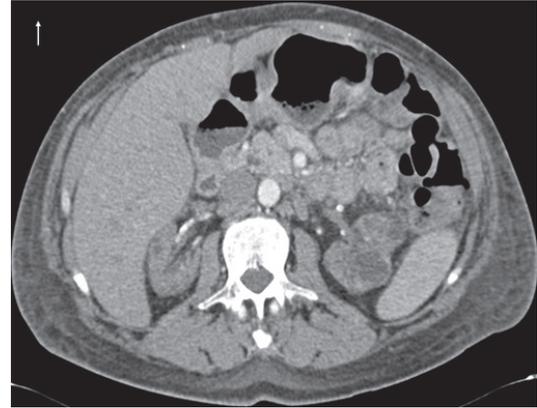


Figura 5.
Tomografía de control. Incremento del infiltrado pulmonar lobular superior respecto a estudio inicial

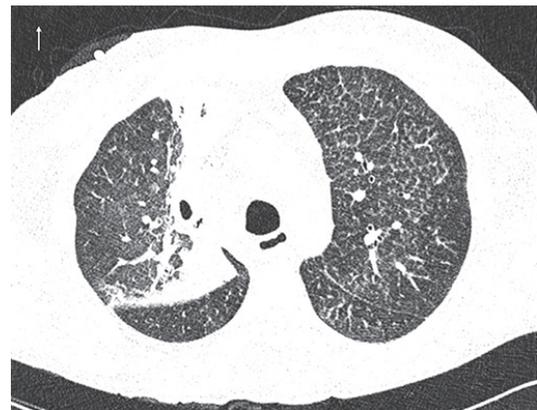


Figura 6.
Tomografía pulmonar al egreso. Leve mejoría en infiltrado pulmonar en lóbulo superior derecho



Figura 7.
Tomografía pulmonar al egreso. Leve mejoría en infiltrado pulmonar en lóbulo superior derecho



El paciente egresó de hospitalización una vez que estuvimos seguros de su estabilidad clínica. Continuó tratamiento de forma ambulatoria con anfotericina B liposomal en dosis de 5 mg/kg/día después de cada sesión de hemodiálisis, mantuvo una respuesta adecuada, sin datos clínicos de recidiva de la enfermedad. En un segundo tiempo se replanteó la posibilidad de resección quirúrgica para un buen control de foco pulmonar, una vez que observamos una disminución del tamaño del infiltrado pulmonar. Se solicitó nueva valoración tomográfica por parte del departamento de cirugía cardiotorácica y otra broncoscopia; sin embargo, a raíz del inicio de la pandemia por SARS-COV-2, se difirió el plan de manejo propuesto.

Discusión

Definición y epidemiología

El orden de los Mucorales incluye diversos géneros, como *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor*. De acuerdo con la epidemiología global, *Rhizopus* es el que con mayor frecuencia produce mucormicosis, aunque el género *Cunninghamella bertholletiae* es la especie asociada con mayor mortalidad en humanos.³

La infección por Mucorales ocurre sobre todo en enfermos severamente inmunocomprometidos.¹ Sin embargo, el factor condicionante de este inmunocompromiso tiene variabilidad epidemiológica, es más frecuente en países en vías de desarrollo y por la presencia de diabetes mal controlada, como en el caso expuesto en esta publicación. En estados fisiológicos las células polimorfonucleares cumplen la función de eliminar las hifas y esporas fúngicas, la hiperglicemia persistente y la acidosis afectan la función de los fagocitos, condiciones presentes en nuestro paciente secundarias a los antecedentes de diabetes y enfermedad renal crónica. Por otro lado, en los países desarrollados las condiciones de inmunosupresión asociadas con mucormicosis son más diversas e incluyen uso prolongado de esteroides, infección por VIH, uso de biológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos y trasplante de órgano sólido.

En los últimos años se ha reportado un aumento notable de casos de mucormicosis, permaneciendo como principal factor asociado el uso cada vez más frecuente de terapias inmunosupresoras. De acuerdo con cifras correspondientes a las últimas décadas, se estima que al menos 1.5% de las infecciones fúngicas invasivas en un hospital de Francia guardaron relación con mucormicosis. Además, las muertes por esta enfermedad muestran una tendencia a la alza, al menos en Francia, donde la tasa de mortalidad se incrementó de 0.10 a 0.21 por cada 100 mil casos de 2001 a 2010.⁴

Como parte de los mecanismos patogénicos relacionados con la mucormicosis, se ha descrito la capacidad de estos microorganismos para el secuestro de hierro, que actúa como cofactor en diversas rutas metabólicas.⁵ Como se ha mencionado previamente, un ambiente ácido favorece la proliferación de estos patógenos debido a la disociación de los complejos hierro-proteicos. Adicionalmente, algunos quelantes de hierro pueden inhibir el crecimiento, mientras que otros, como la deferoxamina, es posible que incrementen la disponibilidad de hierro, aumentando de forma significativa el riesgo de mucormicosis. Algunas especies de *Rhizopus* expresan receptores inducibles que captan los complejos deferoxamina-hierro. Esto cobra relevancia porque no es infrecuente que pacientes en terapia de sustitución de la función renal con riesgo de sobrecarga de hierro reciban deferoxamina como parte del tratamiento.⁶

Otro de los principales mecanismos fisiopatogénicos de los Mucorales es la predilección por invadir estructuras vasculares, lo que implica no sólo una vía de daño tisular, sino además una eficiente forma de diseminación a sitios distantes. Este mecanismo justifica la necesidad de realizar una evaluación extensa de los pacientes en búsqueda de otros sitios de afectación distales al foco principal, como en el caso previamente descrito.

Las manifestaciones clínicas por mucormicosis son variables en cuanto a su severidad y localización, se han identificado seis fenotipos principales que incluyen: 1) mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC), 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) gastrointestinal, 5) diseminada y 6) en sitios infrecuentes.³ Una revisión hecha entre los años 2005 a 2007 de la Confederación Europea de Micología Clínica reportó mayor incidencia de mucormicosis pulmonar, abarcando hasta 30% del total de casos informados en dicho periodo, seguida de la variedad rino-órbito-cerebral con 27% de casos.⁷ Aunque existe variabilidad en la prevalencia de las series reportadas, en la mayoría la MROC y la variedad pulmonar ocupan los primeros lugares de prevalencia.³

Ante el contexto de una neumonía no resolutiva en un paciente con factores de riesgo por inmunosupresión, se debe considerar la posibilidad de encontrarse ante una infección fúngica invasiva. En el caso de la mucormicosis pulmonar, es común la identificación de infartos tisulares derivados de las propiedades angioinvasivas de los Mucorales. Las manifestaciones clínicas dependerán de la severidad de la infección, éstas pueden incluir fiebre, disnea y tos, como en el caso de nuestro paciente, aunque también es posible que aparezcan síntomas de mayor severidad como hipoxia y hemoptisis. Existe predilección por la invasión de estructuras adyacentes, las principales son el pericardio, la pared torácica y el mediastino.⁸ La invasión de grandes estructuras vasculares a nivel mediastinal conlleva el riesgo

de desarrollar hemoptisis masiva con altas tasas de mortalidad. Un gran porcentaje de casos tiene afectación unilateral (62-75%), mientras que las formas bilaterales son menos frecuentes (16-25%). En la presentación unilateral, en la mayor proporción de pacientes se ve involucrado el lóbulo superior (40-45%), y luego los lóbulos inferior y medio con proporciones de 16-21 y 1-3%, respectivamente. Aunque es infrecuente, puede existir afectación multilobar en un grupo reducido de pacientes, que comprende de 6 a 12% del total de casos.⁹

En relación con la letalidad, un metaanálisis publicado en 2021 tuvo como finalidad estudiar la mortalidad relacionada con mucormicosis pulmonar. Los resultados de dicho análisis revelan tasas variables de mortalidad, las cuales han disminuido a lo largo de las últimas dos décadas, particularmente a raíz de la implementación conjunta de medidas médicas y quirúrgicas, así como a la estandarización de los lineamientos terapéuticos antifúngicos. La mortalidad acumulada de dicho metaanálisis se estimó en 57%. Aunque no se logró evidenciar diferencias significativas asociadas con algunos otros factores de riesgo, como el antecedente de diabetes, aparentemente la mortalidad se incrementa cuando se trata de mucormicosis diseminada, a diferencia de la variedad pulmonar aislada.¹⁰

Recientemente la mucormicosis ha adquirido mayor relevancia derivada de la pandemia ocasionada por el virus SARS-COV-2. Se postulan diversos mecanismos fisiopatogénicos en la infección por SARS-COV-2 que favorecen la sobreinfección por agentes fúngicos, entre los que se incluyen los Mucorales. Algunos de estos mecanismos comprenden alteraciones del metabolismo de hierro, daño tisular pulmonar y alteraciones inmunológicas humorales y celulares, en las que destacan la linfopenia inducida por COVID-19. Adicionalmente, se ha relacionado el uso de esteroides como parte del tratamiento estándar en COVID-19 con un mayor riesgo para el desarrollo de mucormicosis, principalmente derivado de la inmunosupresión inducida al inhibir la transcripción de mediadores inflamatorios, como las interleucinas 1 y 6, además de favorecer alteraciones en el metabolismo de la glucosa que, como se ha mencionado anteriormente, constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de mucormicosis.¹¹ Una revisión sistemática hecha en 2021 expuso algunas de las complicaciones identificadas en series de casos reportadas por coinfección por SARS-COV-2 y mucormicosis.¹² Se describen principalmente infiltraciones a nivel del seno cavernoso, episodios tromboticos, vasculitis de la arteria carótida interna, abscesos cerebrales e infiltración del nervio óptico. Esta revisión estableció una alta tasa de mortalidad en el contexto de coinfección, alcanzando 48.7%. Aunque la alta tasa de mortalidad pudo ser resultado de otros factores, como la sobresaturación de los servicios de salud y la falta de disponibilidad de tratamiento efectivos contra mucormicosis, la diabetes mellitus sigue ocupando un papel importante como factor de riesgo en estos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de mucormicosis abarca elementos radiológicos, microbiológicos e histopatológicos. En primera instancia, el grado de sospecha de esta patología debe ser alto considerando factores propios del hospedero, los factores

de riesgo asociados con la enfermedad, así como el cuadro clínico representativo.¹³

Particularmente en los pacientes con alto grado de sospecha de mucormicosis pulmonar, se sugiere el uso de tomografía computarizada con la finalidad de evaluar la presencia de signos típicos de la enfermedad. Característicamente se han hecho extensas descripciones del signo del halo inverso, el cual consiste en áreas de vidrio deslustrado rodeadas de un anillo de consolidación. En caso de realizar un estudio angiográfico pulmonar, no es infrecuente el hallazgo de oclusiones vasculares pulmonares debido a las propiedades angioinvasivas de los Mucorales.

En pacientes con dolor facial o síntomas oculares, se recomienda hacer tomografía computarizada o resonancia magnética con el objetivo de determinar la presencia de sinusitis. Cuando existe la sospecha de afectación a nivel cerebral, el estudio recomendado de primera instancia es la resonancia magnética por su mayor poder de discriminación y alta sensibilidad.

Siempre que se establezca el diagnóstico de mucormicosis, se aconseja realizar estudios de imagen complementarios para determinar la extensión de la enfermedad a nivel craneal, torácico y abdominal. Además, debido a la rápida evolución de la enfermedad, las recomendaciones internacionales establecen que está justificada la vigilancia radiológica semanal, la cual se suele relacionar con la respuesta al tratamiento, aunque pueden existir hallazgos paradójicos, particularmente en pacientes con inmunosupresión celular en cuanto los conteos celulares comienzan a normalizarse.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece con la identificación del patógeno por medio de histopatología y cultivos microbiológicos. El diagnóstico se puede llevar a cabo mediante el estudio de diversos especímenes. La microscopía directa, auxiliada por el uso de abrillantadores como blankophor o calcoflúor, permite identificar las hifas características de los Mucorales. Estas hifas tienen un diámetro que oscila entre los 6 y los 25 μm , se muestran septadas o pauciseptadas y siguen una apariencia irregular que semeja la presencia de un listón. Es posible observar bifurcaciones de grado variable que pueden llegar a ser de gran ángulo (hasta 90°).¹⁴

Para el análisis microscópico son útiles tinciones como hematoxilina-eosina, la tinción PAS y Grocott-Gomori metenamina de plata, con las que se pueden evidenciar elementos fúngicos. En el estudio histopatológico predominan los cambios por inflamación, los cuales pueden ser neutrofílicos o granulomatosos. En cuanto a la enfermedad invasiva, se caracteriza por cambios propios de los procesos angioinvasivos que derivan en infartos tisulares, que se vuelven aún más frecuentes en pacientes que cursan con neutropenia.¹⁵

Aunque en la práctica habitual la morfología de los Mucorales puede no diferenciarse de otros agentes como *Aspergillus*, la identificación de las hifas aporta información sumamente valiosa, ya que sienta las bases para poder discriminar un contaminante en el cultivo de un verdadero patógeno.

Los Mucorales son organismos de rápido crecimiento, en general entre tres a siete días, y se desarrollan en medios de cultivo fúngicos tradicionales como agar Sabouraud.

En ocasiones, aun cuando se identifiquen satisfactoriamente las hifas en el estudio histopatológico, hasta en la mitad de los casos éstas no se logran recuperar en cultivos. Dicha recuperación es esencial para la correcta identificación y posterior implementación de pruebas de susceptibilidad. La incubación se debe mantener entre 30 y 37 °C. Los subcultivos de los aislamientos primarios a distintas temperaturas son útiles para llevar a cabo la identificación a nivel de género, ya que permite exhibir características distintivas como rizoides, esporangios o esporangiosporas.¹⁶

Si bien los métodos antes descritos son los de mejor rendimiento diagnóstico, realizarlos requiere adquirir muestras de manera invasiva limitando su disponibilidad, especialmente en pacientes con citopenias profundas o en estado crítico. Por tal motivo, se ha investigado sobre otros métodos no invasivos para la detección de Mucorales. Algunos estudios han reportado el uso de qPCR en suero para detectar algunos Mucorales como *Absidia*, *Rhizopus* y *Rhizomucor* con sondas dirigidas al ARN de la subunidad ribosomal 28s. Los resultados de estos estudios describen buenos niveles de sensibilidad y especificidad, además de que favorecen un diagnóstico más rápido comparado con los métodos tradicionales.¹⁷

Aunque actualmente no se cuenta con herramientas verificadas para detectar Mucorales a través de serología, en años recientes se han puesto en marcha diversas investigaciones que involucran la detección de componentes de la pared celular de estos microorganismos. Algunos métodos basados en anticuerpos monoclonales e inmunoensayos han permitido detectar de forma efectiva el fucomanano de *Mucor*. Aunque la utilidad clínica de estos métodos no invasivos es prometedora, por ahora su disponibilidad es limitada y su uso permanece en etapas de investigación, por lo que su uso en la práctica diaria no está normado. Sin embargo, estos son los primeros pasos hacia otros métodos de detección oportuna para patógenos capaces de acarrear gran morbimortalidad.¹⁷

Además, debido a la alta tasa de mortalidad que conllevan las infecciones por Mucorales, se debe garantizar el tratamiento eficaz. Un pilar de los métodos diagnósticos comprende la realización de pruebas de susceptibilidad a agentes antifúngicos.

En este rubro, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) han desarrollado metodologías estandarizadas para determinar la susceptibilidad de los Mucorales, con algunas similitudes y diferencias. Por un lado, ambos lineamientos establecen la incubación de 24 horas para este grupo de agentes fúngicos. Una de las principales diferencias son las concentraciones inhibitorias mínimas utilizadas, las cuales son ligeramente mayores en la evidencia emitida por el EUCAST; sin embargo, existe buena correlación entre ambos, en particular en cuanto a los triazoles. Actualmente se reportan puntos de corte epidemiológicos para diversas especies de Mucorales, aunque los *breakpoints* clínicos no se han establecido, de manera que la determinación de susceptibilidad o resistencia es ineficaz.¹⁸ Los análisis *in vitro* apuntan hacia una mejor actividad antifúngica con anfotericina B. Otros agentes con pruebas de susceptibilidad que demuestran actividad contra los Mucorales son los triazoles de segunda generación posaconazol e isavuconazol, aunque

en la práctica generalmente se reservan como terapias de segunda línea.

Tratamiento

En la actualidad el manejo de la mucormicosis comprende abordarlo de forma multimodal, en el que se incluyen el control de comorbilidades predisponentes y los factores de riesgo, el tratamiento antifúngico específico oportuno¹⁹ y, en muchos casos, también se debe considerar el manejo quirúrgico cuando sea posible, con la finalidad de aumentar la tasa de resolución de la enfermedad,^{5,14} ya que se ha reportado un incremento de 1.5 veces la probabilidad de sobrevida cuando se combina con terapia antifúngica oportuna en dosis altas.

A pesar de que existen antifúngicos diversos, las opciones terapéuticas para mucormicosis son escasas. Los Mucorales reportan mecanismos intrínsecos de resistencia a los agentes antifúngicos comunes.

Como tratamiento de elección se ha indicado el uso de anfotericina B, la cual ejerce su acción a través de la unión a esteroides, principalmente al ergosterol que compone la membrana celular porque interviene en la función de sostén y estructura del hongo. La anfotericina B tiene mejores tasas de respuesta, excepto en aquellas infecciones por *Cunninghamella* y *Apophysomyces*. Es preferible utilizar las formulaciones liposomales de anfotericina B ya que se asocian con una menor incidencia de eventos adversos, en comparación con otras formulaciones como el desoxicolato. La dosificación juega un papel importante en la tasa de resolución de la enfermedad, diversas series han reportado tasas de éxito variables de acuerdo con la dosis utilizada, la cual va de 1 a 10 mg/kg/día. Cuando no existe involucramiento a nivel de SNC, se recomienda el uso de anfotericina B liposomal en una dosis de 5 mg/kg/día, de lo contrario se deben utilizar dosis mayores que alcanzan los 10 mg/kg/día.¹⁴ En cualquiera de sus formulaciones, la anfotericina B se asocia con grados variables de daño renal manifestado como elevación de creatinina sérica, la cual es reversible en la mayoría de los casos. A pesar de esto, gracias a su perfil de tolerancia y seguridad, las formas liposomales de anfotericina B siguen constituyendo la primera línea de tratamiento.¹³

Entre los azoles existen un par de agentes que conservan efectividad en contra de los Mucorales. El posaconazol y el isavuconazol se han utilizado como agentes de segunda línea o como terapia de salvamento, con tasas variables de efectividad. Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el uso de isavuconazol como tratamiento de primera línea en casos de mucormicosis. El estudio VITAL aportó información valiosa respecto del uso de isavuconazol como tratamiento de primera línea al realizar una serie de casos y controles, contrastando la efectividad del isavuconazol contra un grupo de pacientes tratados con anfotericina B, donde los resultados en términos de respuesta total o parcial al tratamiento o falla al mismo no mostraron diferencias estadísticamente significativas, apoyando el uso de isavuconazol en particular en pacientes con poca tolerancia a anfotericina B.²⁰ En el caso del posaconazol, también se ha informado éxito en el tratamiento con este agente

en algunos ensayos no aleatorizados y en series de casos que involucran particularmente a pacientes que presentaron intolerancia al tratamiento de primera línea, así como falla al tratamiento mediante dichos agentes. Una de las principales preocupaciones acerca de posaconazol radica en la biodisponibilidad impredecible de la formulación en suspensión, sin embargo, el desarrollo de tabletas y fórmulas de aplicación intravenosa han mejorado de forma importante la biodisponibilidad de este antifúngico, agregando así más opciones en cuanto a los fármacos contra mucormicosis.¹³

Hasta ahora no existen lineamientos claros respecto de la duración óptima del tratamiento antifúngico contra mucormicosis. Las decisiones terapéuticas en cuanto a la duración del esquema antifúngico se basan principalmente en la evolución clínica de cada paciente, así como en la resolución de alteraciones bioquímicas y radiológicas de cada caso en concreto, además del control de eventos de inmunosupresión y de comorbilidades.²¹ La duración del tratamiento tiene amplias variaciones que van desde un par de semanas hasta varios meses, abarcando años en algunos casos específicos. En algunos casos, la disponibilidad de fármacos activos contra los Mucorales ha permitido la transición de esquemas iniciales por vía intravenosa a esquemas que posteriormente se pueden continuar vía oral de forma ambulatoria.²²

La terapia antifúngica combinada en mucormicosis se ha planteado como una opción de tratamiento. Mediante la degradación del glucano en la pared celular, desenmas-carando epítomos y facilitando así la fagocitosis, el uso de equinocandinas en combinación con otros agentes se ha puesto a prueba en algunos estudios. A pesar de esto, la evidencia actual no es concluyente sobre un beneficio franco con la terapia antifúngica combinada, sin olvidar el potencial incremento en la frecuencia de eventos adversos derivada de su uso, por lo que hasta el momento esta opción de tratamiento no está recomendada.²¹

Existen múltiples reportes de caso en los cuales el tratamiento quirúrgico, en conjunto con el tratamiento antifúngico, ha dado resultados favorables para los pacientes en términos de resolución, sobrevida y recurrencia de la enfermedad.^{23,24} Parte de la lógica y la efectividad detrás del tratamiento quirúrgico radica en la propia fisiopatogenia asociada con los Mucorales. Los extensos procesos angioinvasivos, tromboticos y necróticos parecen tener un papel en contra de la óptima distribución de los agentes antifúngicos en los tejidos afectados, disminuyendo así su eficacia.²⁵ Algunas series de casos han reportado una disminución significativa en la mortalidad relacionada con mucormicosis en pacientes sometidos a desbridamiento quirúrgico aunado a terapia antifúngica, en comparación con los casos que recibieron únicamente tratamiento médico, con una mortalidad de 27 y 55%, respectivamente.²⁶ Aunque no existen lineamientos específicos en cuanto al tratamiento quirúrgico, la lobectomía o neumonectomía, según el grado de diseminación, parecen ser opciones razonables de tratamiento, particularmente en etapas tempranas, con la finalidad de evitar la diseminación.

La mucormicosis es una infección oportunista que conlleva altas tasas de morbimortalidad y que afecta a poblaciones vulnerables con inmunosupresión y otras patologías de base, las cuales confieren un mayor riesgo de

adquisición de la infección. Aunque la incidencia es relativamente baja comparada con otros agentes, se debe tener en mente la presencia de esta patología, ya que el espectro clínico de la misma es amplio y puede generar confusión en el diagnóstico de primera instancia. Además, es importante hacer notar que la aparición de esta enfermedad ha mostrado un incremento significativo en las últimas décadas, por lo que es probable que en un futuro nos enfrentemos a ella con mayor frecuencia.

El diagnóstico de esta entidad requiere un alto índice de sospecha para solicitar los estudios auxiliares apropiados. La evaluación inicial de pacientes con sospecha de mucormicosis pulmonar se hace por medio de estudios de imagen, donde en general la más útil es la tomografía computarizada porque es característico el hallazgo del signo de halo invertido. En esta patología resulta de suma importancia el estudio extensivo de los pacientes, ya que con frecuencia existe diseminación de la enfermedad a sitios distales al foco principal, lo cual obliga a tomar otras conductas terapéuticas. Cuando sea posible, se debe procurar la identificación del microorganismo mediante cultivos o histopatología, con una proporción significativa de los casos que ameritan procedimientos invasivos para la obtención de muestras. Durante la interpretación de las pruebas, es importante recordar que es común la presencia de resultados paradójicos, por lo que un solo reporte negativo no excluye la enfermedad.

La tasa de mortalidad por mucormicosis persiste en niveles altos aun con las medidas terapéuticas; por tal motivo, el diagnóstico oportuno, así como el inicio temprano de tratamiento y el adecuado control de las patologías de base representan los pilares en el manejo de pacientes con mucormicosis. Resulta de vital importancia optimizar el manejo metabólico en pacientes con diabetes debido a que la hiperglucemia persistente guarda relación no sólo con un incremento en la incidencia de la mucormicosis, sino también con peores tasas de mortalidad.

El inicio temprano de tratamiento antifúngico puede disminuir de forma significativa los desenlaces en los pacientes. La evidencia actual recomienda el uso de las formulaciones liposomales de anfotericina B como tratamiento de primera línea por su adecuado espectro de acción en contra de los Mucorales, además de disminuir de manera importante la tasa de eventos adversos asociada con otras formulaciones. Aunque el uso aún es limitado, en los últimos años se han sumado otras opciones antifúngicas contra la mucormicosis, tal es el caso del posaconazol y el isovuconazol, agentes que quizá en un futuro constituyan la base para el tratamiento ambulatorio de estos pacientes.

No debemos olvidar que, en muchos casos, el tratamiento antifúngico es insuficiente para el control adecuado del foco infeccioso, por lo que la intervención quirúrgica tiene un papel complementario en el manejo de los pacientes, pues al mismo tiempo mejora la tasa de sobrevida y disminuye las recaídas por mucormicosis.

La forma de abordar y manejar esta enfermedad se debe hacer de forma individual, de acuerdo con las características de cada paciente. Es altamente probable que los pacientes requieran periodos largos de tratamiento médico, por lo que se deben asegurar las condiciones para que se

provea el mismo y así se alcance el mejor resultado posible en cada uno de ellos.

Actualmente se encuentran en desarrollo nuevas propuestas para detectar la infección por Mucorales, así

como nuevas opciones de tratamiento que quizá en un futuro cercano disminuyan la morbimortalidad asociada con esta enfermedad infecciosa.

Referencias

1. Reid, G., Lynch, J.P. 3rd, Fishbein, M.C. y Clark, N.M., "Mucormycosis", *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41 (1): 99-114.
2. Agrawal, R., Yeldandi, A., Savas, H., Parekh, N.D., Lombardi, P.J. y Hart, E.M., "Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation", *Radiographics*, 2020, 40 (3): 656-666.
3. Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W.L., Slavin, M.A., Kong, D.C.M. y Chen, S.C., "The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports", *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 (1): 26-34.
4. Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B., Tattevin, P., Che, D. y Dromer, F., "Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010", *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (7): 1149-1155.
5. Riley, T.T., Muzny, C.A., Swiatlo, E. y Legendre, D.P., "Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options", *Ann Pharmacother*, 2016, 50 (9): 747-757.
6. Ibrahim, A.S., Spellberg, B., Walsh, T.J. y Kontoyiannis, D.P., "Pathogenesis of mucormycosis", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (suppl_1): s16-s22.
7. Skiada, A., Pagano, L., Groll, A. *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 Microb Infect*, 2011, 17 (12): 1859-1867.
8. Muqeetadnan, M., Rahman, A., Amer, S., Nusrat, S., Hassan, S. y Hashmi, S., "Pulmonary mucormycosis: an emerging infection", *Case Rep Pulmonol*, 2012, 2012: 120809.
9. Prakash, H. y Chakrabarti, A., "Global epidemiology of mucormycosis", *J Fungi*, 2019, 5 (1): 26.
10. Muthu, V., Agarwal, R., Dhooria, S. *et al.*, "Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis", *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27 (4): 538-549.
11. Palanisamy, P.R. y Elango, D., "COVID-19 associated mucormycosis: a review", *J Family Med Prim Care*, 2022, 11 (2): 418-423.
12. Nagalli, S. y Kikkeri, N.S., "Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of literature", *Infez Med*, 2021, 29 (4): 504-512.
13. Cornely, O.A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D. *et al.*, "Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium", *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (12): e405-e421.
14. Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N. *et al.*, "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis", *Medical Mycology*, 2018, 56 (suppl_1): s93-s101.
15. Frater, J.L., Hall, G.S. y Procop, G.W., "Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology", *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125 (3): 375-378.
16. Walsh, T.J., Gamaletsou, M.N., McGinnis, M.R., Hayden, R.T. y Kontoyiannis, D.P., "Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis)", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 Suppl 1: s55-60.
17. Skiada, A., Pavleas, I. y Drogari-Apiranthitou, M., "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update", *J Fungi*, 2020, 6 (4): 265.
18. Espinel-Ingroff, A. y Turnidge, J., "The role of epidemiological cutoff values (ECVs/ECOFFS) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds", *Revista Iberoamericana de Micología*, 2016, 33 (2): 63-75.
19. Chamilos, G., Lewis, R. y Kontoyiannis, D., "Delaying amphotericin B: based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis", *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (4): 503-509.
20. Marty, F.M., Ostrosky-Zeichner, L., Cornely, O.A., Mul-lane, K.M., Perfect, J.R., Thompson, G.R. 3rd *et al.*, "VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis", *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (7): 828-837.
21. Sipsas, N.V., Gamaletsou, M.N., Anastasopoulou, A. y Kontoyiannis, D.P., "Therapy of mucormycosis", *J Fungi*, 2018, 4 (3): 90.
22. Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L. *et al.*, "ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients", *Haematologica*, 2016, 102 (3): 433-444.
23. Afolayan, O., Copeland, H., Zaheer, S. y Wallen, J.M., "Pulmonary mucormycosis treated with lobectomy", *Ann Thoracic Surg*, 2017, 103 (6): e531-e533.
24. Mills, S.E., Yeldandi, A.V. y Odell, D.D., "Surgical treatment of multifocal pulmonary mucormycosis", *Ann Thor Surg*, 2018, 106 (2): e93-e95.
25. Zhao, Y., Prideaux, B., Baistrocchi, S. *et al.*, "Beyond tissue concentrations: antifungal penetration at the site of infection", *Medical Mycol*, 2019, 57 (Supplement_2): s161-s167.
26. Lee, F.Y.W., Mossad, S.B. y Adal, K.A., "Pulmonary mucormycosis", *Archives of Internal Medicine*, 1999, 159 (12): 1301.