

MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19. UN CASO EN ARGENTINA

MARTA APARICIO¹, BALTASAR TUCULET², MARÍA GABRIELA RIVOLIER³, ALICIA FORTE⁴, ANDREA VILA^{5, 6}

¹Servicio de Infectología, ²Servicio de Clínica Médica, ³Laboratorio de Microbiología, ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Artémides Zatti, Viedma, Río Negro, ⁵Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Mendoza, ⁶Medical and Scientific Services Data Sciences, Safety and Regulatory, IQVIA, Argentina

Resumen La enfermedad COVID-19 provocada por el virus SARS-CoV-2 presenta una gravedad variable. Recientemente se ha observado un aumento en el número de casos informados de mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM), principalmente en personas con diabetes mellitus, cetoacidosis diabética o en tratamiento con esteroides. El mayor número de casos ha sido notificado en India, en donde la prevalencia de CAM en pacientes hospitalizados en el año 2020 fue de 0.27%, lo que implica un aumento en la prevalencia de mucormicosis de 2.1 veces respecto del año 2019. Si bien el tratamiento con corticoides reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave, su uso prolongado, en combinación con otros factores clínicos e inmunológicos, puede aumentar el riesgo de infección fúngica invasiva. Comunicamos un caso de CAM en Argentina. El presente informe representa una alerta para fundar sospecha de infección fúngica invasiva en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: mucormicosis, COVID-19, SARS-CoV-2, infección fúngica invasiva

Abstract *COVID-19 associated mucormycosis. A case in Argentina.* SARS-CoV-2 virus disease presents variable severity. Recently, an increasing report of cases of COVID-19 associated mucormycosis (CAM) has been observed, mainly in patients with diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis or under steroids treatment. The highest number of cases have been reported in India, with a prevalence of 0.27 % in hospitalized patients with COVID-19 during year 2020, which implies a 2.1-fold increase in the prevalence of mucormycosis compared to year 2019. Although corticosteroids treatment reduces mortality in patients with severe COVID-19, its prolonged use, in combination with other clinical and immunological factors, could increase the risk of invasive fungal infection. We report a case of CAM in Argentina. This report represents a warning for considering the diagnosis of invasive fungal infection in patients with severe COVID-19.

Key words: mucormycosis, COVID-19, SARS-CoV-2, invasive fungal infection

La enfermedad COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 puede presentar diferentes patrones de gravedad, desde formas asintomáticas hasta neumonía y fallo multiorgánico¹. Se han descrito diversas infecciones bacterianas y fúngicas asociadas a COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades preexistentes tales como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica o inmunosupresión; así como también infecciones asociadas al cuidado de la salud. En Argentina la prevalencia de diabetes mellitus es de 10.2 a 11 % (en una población total de 44.94 millones de habitantes)². Hasta el día 9 de junio de 2021, en la Región de las Américas se han informado 16 casos de CAM³. Se presenta un caso de un paciente con enfermedad COVID-19, que durante el periodo de convalecencia

desarrolló infección fúngica invasiva rino-seno-orbita-cerebral por hongos pertenecientes al orden *Mucorales* con evolución fatal.

Caso clínico

Paciente de 71 años de edad, residente en la Provincia de Río Negro, Argentina; con antecedentes de hipertensión arterial, e insuficiencia renal crónica sin requerimiento de hemodiálisis, que el 24 de octubre de 2020 requirió internación por neumonía bilateral en el Hospital Artémides Zatti de Viedma, Río Negro. La tomografía computarizada de tórax mostró múltiples opacidades desiguales en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares, con distribución periférica y compromiso de ambos lóbulos superiores y del lóbulo medio derecho, sugestiva de COVID-19. La glucemia era 1.21 g/l. La gasometría indicó hipoxemia (P02: 61 mmHg). PCR para SARS-CoV-2 detectable. Se indica oseltamivir 75 mg cada 12h por 5 días, ampicilina-sulbactam 1.5 g cada 6h por 7 días, claritromicina 500 mg cada 12h por 7 días y dexametasona endovenosa 6 mg por día por 10 días. Por evolución favorable el paciente es externado luego de 5 días, completando el tratamiento en forma ambulatoria.

Luego de 8 días del alta ingresó nuevamente por deterioro de la función renal (creatinina 5.21 mg/dl, uremia 27.0 mg/dl) y

Recibido: 6-IX-2021

Aceptado: 8-XI-2021

Dirección postal: Marta Aparicio, Servicio de Infectología, Hospital Artémides Zatti, Rivadavia 391, 8500 Viedma, Río Negro, Argentina
e-mail: aparicio3066@hotmail.com

oliguria. Durante la internación presentó parálisis facial periférica, cefalea frontal y algia facial que evolucionó a hipoestesia facial derecha, desviación de la comisura labial homolateral y lesión necrótica en paladar blando (Fig. 1).

La rinoscopia mostró costras necróticas en ambas fosas nasales y úlcera en labio superior dolorosa con bordes irregulares color rojizo. Evolucionó con disminución de agudeza visual y debilidad palpebral bilateral a predominio izquierdo. Al examen oftalmológico presentó movimientos oculares conservados; pupila ojo derecho hipo-reactiva y ojo izquierdo no reactiva; hipoestesia corneal bilateral. Fondo de ojo derecho: normal; izquierdo: sector central, mácula, haz papilomacular y zona temporal entre las arcadas, pálidas, compatibles con infartos (interrupción de la circulación venosa en varios sectores del polo posterior entre las arcadas), papila de ojo izquierdo

Fig. 1.– Lesión necrótica en paladar blando

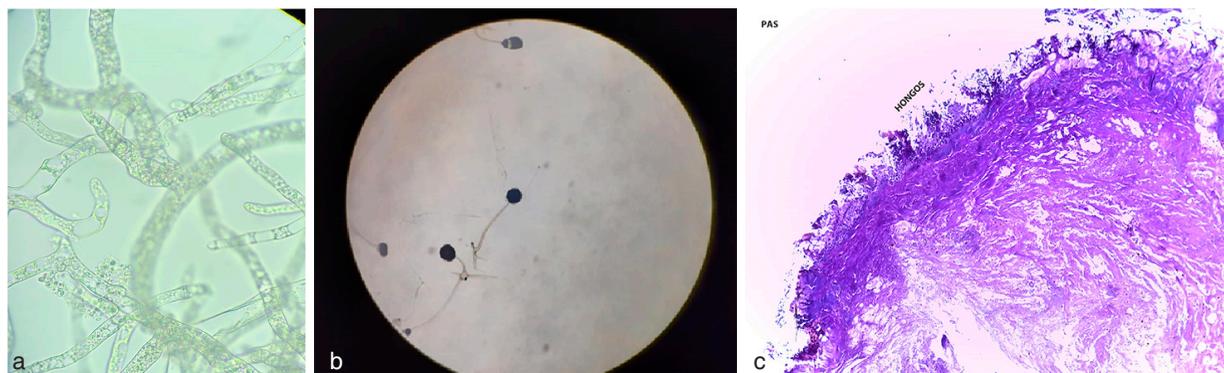


pálida y sin excavación. Presión ocular ojo derecho 12 mmHg, ojo izquierdo 11 mm Hg (valor normal: 12 a 22 mmHg). RMN cerebral y de macizo facial presenta ocupación subtotal de la mucosa que compromete a la totalidad de senos paranasales con predominio en maxilar derecho, ocupación mucosa parcial de celdillas etmoidales y área restrictiva e hiperintensa temporal derecha. Glóbulos blancos $21.22 \times 10^9/l$, glucemia 2.57g/l, hemoglobina glicosilada HbGA1c 7.5% (valor normal 4 a 6), ferritina > 3000 ng/ml, hematocrito 35%, hemoglobina 11 g/dl. Cultivo de LCR y hemocultivos fueron negativos. Con diagnóstico presuntivo de infección bacteriana y/o fúngica se inició tratamiento empírico endovenoso con cefepime 2 g cada 8h y anfotericina B liposomal 5mg/kg/día. Se realizó biopsia de paladar cuya preparación en fresco mostró hifas cenocíticas (Fig. 2a). La coloración de Giemsa mostró esporangios del género *Rhizopus spp* (Fig. 2b). El cultivo de dichas lesiones en agar Sabouraud glucosado y agar cerebro-corazón-infusión evidenció rápido desarrollo de colonias vellosas. Las muestras de cultivo fueron remitidas en triple envase de bioseguridad para su identificación biomolecular y sensibilidad al Centro Nacional de Referencia, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos Malbrán, Departamento de Micología. La identificación por secuenciación de la porción parcial del ADNr (ITS1-5.8S-ITS2) fue *Rhizopus arrhizus*. Sensibilidad: CIM (concentración inhibitoria mínima en mg/l) itraconazol 0.5; posaconazol 0.5.

El examen histológico mostró epitelio plano estratificado con hiperplasia irregular y ulceración, estroma subyacente con infiltrado inflamatorio linfocitario focal, evidenciándose tejido necrótico con elementos filamentosos, levaduriformes y redondeados, tinción de PAS (*Periodic Acid-Schiff*) positiva, mostrando elementos depositados superficialmente y en forma difusa en el material necrótico. No se observó invasión vascular (Fig. 2c)

Con diagnóstico de mucormicosis rino-orbito-cerebral se suspendió cefepime. Continuó tratamiento con anfotericina liposomal a 5 mg/kg/día. Se realizó cirugía de desbridamiento de senos paranasales y de área necrótica cerebral temporal derecha. El paciente tuvo deterioro progresivo, requiriendo ventilación mecánica y soporte inotrópico, presentó fallo multiorgánico y *shock* séptico refractario, lo que impidió repetir desbridamientos. Falleció luego de 18 días de tratamiento con anfotericina liposomal.

Fig. 2– a: Preparación en fresco: hifas cenocíticas, 2b: Coloración de Giemsa: esporangios del género *Rhizopus spp*. Microcultivo 100x, 2c: El examen histológico muestra epitelio plano estratificado con hiperplasia irregular y ulceración. Estroma subyacente con infiltrado inflamatorio linfocitario focal, evidenciándose tejido necrótico con elementos filamentosos, levaduriformes y redondeados, tinción de PAS (*Periodic Acid-Schiff*) positiva depositados superficialmente y en forma difusa en el material necrótico. No se observa invasión vascular



Discusión

Una compleja interacción de factores, incluidas la presencia de enfermedades preexistentes, como diabetes mellitus, enfermedades respiratorias crónicas, uso de terapia inmunosupresora, hospitalización prolongada y alteraciones inmunitarias sistémicas vinculadas a la infección por SARS-CoV-2, pueden conducir a infecciones fúngicas secundarias. La evidencia emergente apunta hacia una relación intrincada entre la pandemia de COVID-19 y la diabetes. Si bien la diabetes preexistente se asocia con COVID-19 grave, no está claro si la gravedad de COVID-19 es causa o consecuencia de diabetes. Se ha demostrado que SARS-CoV-2 infecta en forma directa las células β pancreáticas productoras de insulina causando su agotamiento y apoptosis, debido a que el receptor ACE2 y factores de entrada relacionados (TMPRSS2, NRP1 y TRFC) se expresan en células β , con una expresión selectivamente alta de NRP1⁴. Otro de los factores vinculados a la hiperglucemia frecuentemente observada en pacientes con COVID-19 grave es el uso de esteroides. Las guías actuales recomiendan el uso intravenoso de dexametasona (6 mg por día durante un máximo de 10 días) en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica u oxígeno suplementario, pero no en casos leves⁵. Se ha descrito desregulación inmune asociada a la infección por SARS-CoV-2 caracterizada por reducción de linfocitos T, CD4+T y células T CD8+⁶. Otras consecuencias de la fisiopatología de la enfermedad por SARS-CoV-2 son el aumento de citoquinas, la hemoglobinopatía, el estado de hipercoagulabilidad, y la alteración en el metabolismo del hierro⁷. White y col. examinaron a 135 adultos con COVID-19 y comunicaron una incidencia de infecciones fúngicas invasivas del 26.7% (aspergilosis 14.1%; hongos levaduriformes 12.6%). Los pacientes con enfermedades fúngicas invasivas tuvieron mayor mortalidad (53% vs. 31%), que se redujo significativamente mediante la terapia adecuada⁸. El tratamiento con corticosteroides y antecedentes de enfermedad pulmonar crónica se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad fúngica invasiva. Del mismo modo, se ha descrito alta incidencia de CAM en Pakistán (23/147, 15.6%) e Italia (30/108, 27.7%). Los autores sugieren que el desarrollo de infecciones fúngicas invasivas altera la historia natural de la enfermedad^{9, 10}. En Argentina se estima una incidencia anual de mucormicosis entre 0.5 a 0.9 / millón de habitantes según datos de encuestas nacionales epidemiológicas de la Red Nacional de Laboratorios de Micología de Argentina de los años 2010 y 2016 (datos no publicados, comunicación personal de Mariana Mazza).

Algunos de los casos informados de CAM en la literatura, se han presentado como infarto de arterias cerebrales, con diagnóstico post-mortem de mucormicosis diseminada con afección pulmonar y cerebral¹¹.

Hallazgos como ptosis palpebral, protrusión ocular, hipoestesia, imágenes de engrosamiento de la mucosa de los senos paranasales, imágenes de áreas múltiples de infarto cerebral, deben promover la sospecha de CAM, ya que la detección precoz puede reducir significativamente su mortalidad¹². También se debe promover la notificación epidemiológica al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud¹³.

Como conclusión, presentamos un caso de CAM en Argentina, en un varón con insuficiencia renal crónica, que en el contexto de COVID-19 grave, tratado con esteroides, que presentó inicio de diabetes e infección fúngica invasiva por hongos del género mucorales. El objetivo del presente informe es alertar con respecto a la asociación de COVID-19 y mucormicosis. En el contexto de pacientes con COVID-19 grave, tratados con esteroides, es necesario el estricto control de los valores de glucemia, considerar el inicio de diabetes y sus complicaciones asociadas. Las alteraciones inmunes y metabólicas vinculadas a la infección por SARS-CoV-2, así como el inicio diabético o agravamiento de diabetes pre-existente en el contexto del uso de esteroides, la alteración del metabolismo del hierro observada en COVID-19, así como la acidosis metabólica y el compromiso pulmonar grave, constituyen una constelación de factores que favorecen el desarrollo de CAM.

Agradecimientos: A los doctores Nicolás Refojo y Raúl Hantis por el asesoramiento y colaboración en la elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
2. Organización Mundial de la Salud - Perfiles de los países para la diabetes, 2016. Publicado el 24 marzo 2016 - Modificado el 24 marzo 2016. En: <https://www3.paho.org/hq/index.php>; consultado marzo 2021.
3. Alerta Epidemiológica Mucormicosis asociada a la COVID-19 - 11 de Junio 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. En: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-mucormicosis-asociada-covid-19-11-junio-2021>; consultado marzo 2021.
4. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab* 2021; 33: 1565-76.
5. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
6. Gangneux JP, Bournoux ME, Dannaoui E, et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Med* 2020; 30: 100971.
7. Jose A, Singh S, Roychoudhury A, et al. Current understanding in the pathophysiology of SARS-CoV-2-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A Comprehensive Review. *J Maxillofac Oral Surg* 2020; 20: 1-8.

8. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1634-44.
9. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses* 2020; 63: 766-70.
10. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020; Jul 28; doi: 10.1093/cid/ciaa1065. Online ahead of print.
11. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020; 1: e245-53.
12. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021; 42: 264 e5- e8.
13. Ministerio de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Mucormicosis asociada a COVID-19. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-07/Mucormicosis_Ficha%20Notificacion_Julio%202021.pdf, consultado marzo 2021.

Curación y caritas: el tratamiento de los enfermos en los umbrales de la Edad Media

Una novedad doctrinal que contribuye vigorosamente a la difusión del cristianismo es la elaboración y la aplicación práctica de la doctrina de la caritas, entendida como la asistencia que debe prestarse a los miembros más débiles de la comunidad y, por ende, a los enfermos. La consolidación de estas novedades doctrinales produce una institución con características muy singulares y completamente innovadoras con respecto a la Antigüedad: el hospital. En el Imperio romano de Oriente, [...] se instituye el hospital a partir del siglo VI, por iniciativa de diversas figuras de religiosos, y recibe incluso el reconocimiento oficial y formal del emperador Justiniano (481-565). [...] Dotados de servicios al menos parcialmente especializados (por ejemplo: oftalmología) o divididos según las características específicas de los pacientes (como las mujeres), los hospitales ofrecen asistencia médica lo mismo en el diagnóstico que en la terapéutica, y permiten incluso, estancias prolongadas a pacientes de diversas clases sociales.

En: La Edad Media I. Bárbaros, cristianos y musulmanes. Coordinación: Humberto Eco. México: Fondo de Cultura Económica, 2015; p 431