

Mucormicosis relacionada con abuso de glucocorticoides en sospecha de COVID-19

Mucormycosis related to glucocorticoid abuse in suspected COVID-19.

Ángel Alfonso Germán-Rentería,¹ Juan Francisco Castro-Ruelas,² Jeniffer Lerma-López³

Resumen

ANTECEDENTES: La incidencia de la mucormicosis parece estar aumentando, a pesar de las opciones de tratamiento actuales, que a menudo incluyen una intervención quirúrgica desfigurante generalizada y terapia antifúngica; las tasas de mortalidad por mucormicosis varían entre el 50 y el 100%.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 35 años que después de recibir tratamiento con glucocorticoides de manera prolongada manifestó una dermatosis localizada en la hemicara izquierda (región infraorbitaria izquierda) y la región maxilar ipsilateral a expensas de mácula eritematosa de bordes imprecisos, forma irregular, con posterior aumento de volumen y temperatura al tacto, acompañándose de absceso maxilar ipsilateral; se diagnosticó mucormicosis y se inició tratamiento con anfotericina liposomal, así como tres debridaciones quirúrgicas al maxilar y tejido graso en el piso de la órbita.

CONCLUSIONES: Nos encontramos en un proceso de pandemia con alta incidencia de infecciones respiratorias de la vía aérea superior e inferior para lo cual algunas guías terapéuticas recomiendan la administración de esteroides de manera específica; sin embargo, no se respetan de manera adecuada las indicaciones, lineamientos y esquemas sugeridos, lo que aumenta de manera importante el uso de esta herramienta farmacológica, que puede predisponer a este tipo de infecciones que se asocian con elevada mortalidad y estigmas psicológicos por la naturaleza destructiva de la enfermedad al afectar áreas tan delicadas como la región facial.

PALABRAS CLAVE: Mucormicosis; glucocorticoides; dermatosis; *Rhizopus*; COVID-19; absceso.

Abstract

BACKGROUND: The incidence of mucormycosis appears to be increasing despite current treatment options, which often include widespread disfiguring surgery and antifungal therapy. Mortality rates from mucormycosis vary between 50 and 100%.

CLINICAL CASE: A 35-year-old male patient who, after prolonged glucocorticoid treatment, manifested a localized dermatosis in the left heface (left infraorbital region) and the ipsilateral maxillary region at the expense of an erythematous macula with imprecise borders, irregular shape, with subsequent increase volume and temperature to the touch, accompanied by ipsilateral maxillary abscess. Mucormycosis was diagnosed and treatment with liposomal amphotericin was started, as well as three surgical debridations to the maxilla and fatty tissue on the orbital floor.

CONCLUSIONS: We are in a pandemic process with a high incidence of upper and lower respiratory infections for which some therapeutic guidelines specifically recommend the administration of steroids. However, the indications, guidelines and suggested schemes are not adequately respected, which significantly increases the use of this pharmacological tool, which can predispose to this type of infections that

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sinaloa, México.

³ Médico pasante de servicio social.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: abril 2021

Correspondencia

Ángel Alfonso Germán Rentería
agermaniko@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Germán-Rentería AA, Castro-Ruelas JF, Lerma-López J. Mucormicosis relacionada con abuso de glucocorticoides en sospecha de COVID-19. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (3): 416-422. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i3.5784>

are associated with high mortality and psychological stigmas by the destructive nature of the disease by affecting areas as delicate as the facial region.

KEYWORDS: Mucormycosis; Glucocorticoids; Dermatitis; Rhizopus; COVID-19; Abscess.

ANTECEDENTES

La mucormicosis es una infección micótica poco frecuente y emergente, con morbilidad y mortalidad altas;¹ se manifiesta por una variedad de síndromes diferentes en humanos, particularmente en pacientes inmunodeprimidos y con diabetes mellitus. Las infecciones rinoorbitario-cerebrales y pulmonares que pueden llegar a ser devastadoras son los síndromes más comunes causados por estos hongos. La necrosis tisular es el sello distintivo de la mucormicosis, los agentes etiológicos más comunes son *Rhizopus* spp, *Mucor* spp y *Lichtheimia* (antes *Absidia* y *Mycoclados*) spp. Los géneros de otros mucorales, como *Rhizomucor*, *Saksenaea*, *Cunninghamella* y *Apophysomyces* son menos comunes.¹ Los mucorales pueden ingresar a un huésped susceptible a través de la inhalación, la ingestión de alimentos contaminados o la piel raspada,² en los últimos estudios reportados se ha demostrado que la incidencia de la enfermedad parece estar aumentando. Las neoplasias hematológicas son la enfermedad subyacente más común en países con altos ingresos y la diabetes no controlada en países en desarrollo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la mucormicosis son rinoorbito-cerebral (34%), pulmonar, cutánea y diseminada.¹ La verdadera incidencia de la cigomicosis invasiva no se conoce, aunque en estudios poblacionales en Estados Unidos se ha estimado en 1.7 casos por 1,000,000 de habitantes/año entre 1992 y 1993, lo que supone unos

500 casos por año. En estudios iniciales que incluían un amplio número de pacientes, hasta 2003, el factor de riesgo más frecuente era la diabetes mellitus (36%), seguida de las hemopatías malignas (17%).³ A pesar de las opciones de tratamiento actuales que a menudo incluyen una intervención quirúrgica desfigurante generalizada y terapia antifúngica, las tasas de mortalidad por mucormicosis varían entre el 50 y el 100%.⁴ Los casos de mucormicosis son raros, pero están aumentando y la mortalidad asociada es alta, en otros estudios se reporta mortalidad del 20 al 100%; además, hubo aumento de la incidencia durante este periodo y la mayoría de los casos se notificaron en 2014 (23.7%).⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años de edad que inició su padecimiento un mes después de que se sospechó padecía neumonía por SARS-CoV-2 tratado con dexametasona 8 mg cada 6 horas durante aproximadamente 15 días; inició con dermatosis de evolución subaguda localizada en la cara (región infraorbitaria izquierda) y la región maxilar ipsilateral a expensas de mácula eritematosa de bordes imprecisos, forma irregular, con posterior aumento de volumen y temperatura al tacto, no dolorosa a la palpación, sin afectar el resto de la piel y anexos (**Figuras 1 a 3**), valorado en primera instancia como un absceso de tejidos blandos y tratado mediante drenaje y tratamiento antibiótico sin mejoría



Figura 1. Lesión infraorbitaria izquierda al ingreso del paciente.



Figura 2. Lesión maxilar al ingreso del paciente.

notoria, además, padeció nefrotoxicidad por anfotericina desoxicolato por lo que tuvo que



Figura 3. Lesión palatina al ingreso del paciente.

interrumpirse el tratamiento y fue derivado a cirugía maxilofacial donde se realizó drenaje del seno maxilar tomando cultivo y biopsia del proceso inflamatorio que fue compatible con osteonecrosis del maxilar asociada con infección micótica profunda, sin aislar agente en medios de cultivo, pero en histopatología se reportaron hifas de diámetro y longitud variables, no septadas, compatibles con mucormicosis. **Figura 4**

En casos documentados previos se ha documentado que puede haber edema facial unilateral, proptosis y fístula palatina o palpebral que se convierte en necrosis⁶ a lo que podría llegar a evolucionar el caso comunicado, incluso pudo resultar en ulceración, necrosis y perforación palatinas.⁷ A su ingreso se realizó tomografía que corroboró los datos de afección incipiente al piso de la órbita, que es alarmante porque la infección rinoorbitario-cerebral suele originarse en los senos paranasales, con destrucción ósea y posterior invasión de la órbita, el ojo y el cerebro.⁶ El examen físico del paciente fue significativo por edema facial izquierdo, sin parálisis facial izquierda o anestesia.⁸ Durante su hospitalización se inició tratamiento con anfotericina liposomal, así como tres debridaciones quirúrgicas a maxilar y tejido graso en el piso de la órbita; se envió tejido a estudio de patología que nuevamente corroboró el diagnóstico

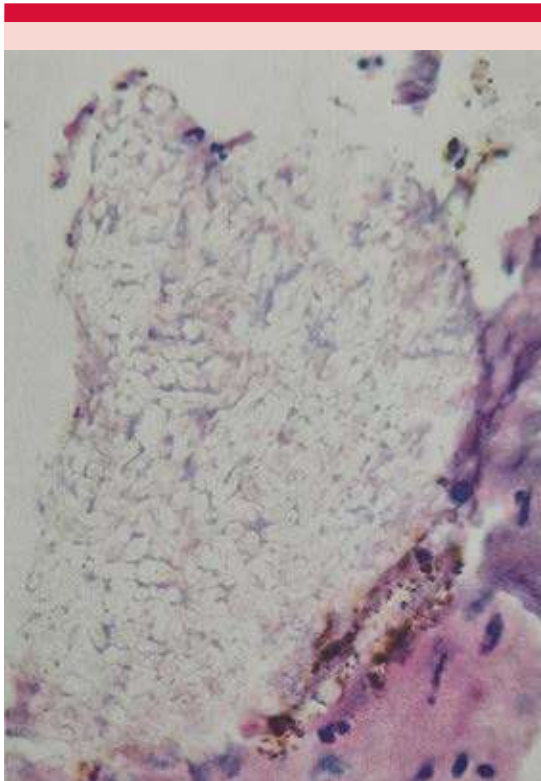


Figura 4. Histopatología.

de mucormicosis; posteriormente se mantuvo bajo vigilancia en apoyo conjunto de múltiples especialidades. **Figuras 5 y 6**

DISCUSIÓN

Los requisitos para el diagnóstico de mucormicosis son un alto índice de sospecha, el reconocimiento de los factores del huésped



Figura 5. Lesión maxilar izquierda al egreso del paciente.



Figura 6. Lesión infraorbitaria izquierda al egreso del paciente.

y la evaluación rápida de las manifestaciones clínicas; sin embargo, el enfoque clínico del diagnóstico carece de sensibilidad y especificidad, por lo que la microscopia (directa e histopatológica) y el cultivo son los pilares del diagnóstico, llama la atención que a pesar de múltiples tomas de muestra durante los procedimientos nunca se logró aislar agente etiológico específico. La histopatología tisular está dominada por la

inflamación que puede ser neutrofílica o granulomatosa. La inflamación parece estar ausente en algunos casos, particularmente en pacientes inmunosuprimidos;¹ en el caso comunicado al momento del diagnóstico se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato. Después del inicio del tratamiento el paciente comenzó con una lesión renal aguda por lo que requirió la suspensión del medicamento, por este motivo, como tratamiento inicial, la anfotericina B en su forma liposomal es preferible por su menor toxicidad y mejor tolerancia, además de mayor eficacia, a otras formulaciones de anfotericina B y constituye la recomendación de las diferentes guías.³ Los eventos adversos relacionados con la infusión, que incluyen fiebre y escalofríos, ocurren en el 30 al 72% de los pacientes tratados con anfotericina desoxicolato. La nefrotoxicidad también es común y ocurre hasta en el 53% de los pacientes durante el tratamiento,⁹ por lo que una vez que remitió la lesión renal se reinició tratamiento con anfotericina b liposomal. La mucormicosis cutánea y de tejidos blandos son las formas más comunes de mucormicosis en pacientes inmunocompetentes, principalmente después de una rotura de la piel debido a una lesión traumática (por ejemplo, por desastres naturales, accidentes automovilísticos, artefactos explosivos improvisados en teatros de guerra o fuentes iatrogénicas), cirugía o quemaduras. Los abscesos, inflamación de la piel, necrosis, úlceras secas y escaras son manifestaciones características.⁶ En un estudio retrospectivo mexicano de 35 años que incluyó 214 casos documentados las tres formas clínicas primarias fueron: mucormicosis rinoorbito-cerebral (75.9%), cutánea (8.4%) y pulmonar (7.4%), con predominio de edema y zonas de necrosis a la exploración dermatológica llegando a tener zonas destructivas, congruente con el caso descrito que tuvo afección a tejidos blandos y la órbita (predominantemente edema), la forma cutánea pura es rara, se manifiesta por zonas purpúricas y necróticas bajo zonas cubiertas. En un registro de 214 casos comprobados de

mucormicosis durante 35 años en un hospital de tercer nivel en México, la mayoría de los casos eran pacientes masculinos con mediana de edad de 45 años,¹⁰ edad cercana a la de nuestro paciente además de ser masculino. Las variaciones estacionales también afectan la incidencia de mucormicosis y la mayor parte de las infecciones ocurren de agosto a noviembre;¹ en otros análisis el pico de incidencia se ha informado de septiembre a noviembre (temporada de otoño: 39.4%) de acuerdo con informes y estudios libaneses e israelíes de Oriente Medio, mientras que en estudios europeos, la mayoría de los casos se produjeron en otoño e invierno,⁵ como en el caso del paciente que inició con síntomas durante el mes de noviembre, las pautas actuales recomiendan el tratamiento antifúngico, el desbridamiento quirúrgico y la corrección de los factores de riesgo,² se requiere que el desbridamiento quirúrgico sea extenso, involucrando todas las áreas necróticas en la infección rino-óculo-cerebral, y se recomiendan procedimientos quirúrgicos repetidos para lograr el control local y mejorar el resultado, por lo que durante su internamiento se realizaron tres intervenciones con debridación por parte de manejo conjunto de los servicios maxilofacial, oftalmología y otorrinolaringología.² El tratamiento exitoso de la mucormicosis depende del diagnóstico oportuno y de la reversión de los factores predisponentes. Se ha demostrado que el desbridamiento quirúrgico antes de la diseminación de la infección a órganos y tejidos distales mejora los resultados clínicos.¹¹ En cuanto a medidas farmacológicas, la anfotericina B, el posaconazol y el isavuconazol son los agentes más potentes *in vitro*. Hasta ahora, no hay suficiente evidencia de que la identificación de mucormicosis en cuanto a género o especie ayude a guiar el tratamiento antimicótico.¹² Una revisión de 170 casos de mucormicosis sinusal mostró que el desbridamiento quirúrgico combinado con anfotericina b desoxicolato aumentó la supervivencia del 50 al 70%¹¹ por lo que éste fue el antimicótico indicado al inicio del cuadro;

sin embargo, tuvo que suspenderse debido a la complicación comentada.

Al analizar el contexto del paciente un factor que pudo haber contribuido a la aparición de la infección pudo haberse asociado con diabetes porque pese a no conocerse con diagnóstico de diabetes mellitus a su ingreso, el paciente tuvo glucemias plasmáticas centrales en intervalos patológicos. Como antecedente, hay un registro mexicano de 418 casos identificados, de los cuales el 72% eran pacientes diabéticos y se obtuvo una tasa de mortalidad del 51%.¹³

La mucormicosis rino-órbito-cerebral típicamente afecta a pacientes con diabetes, mientras que estos pacientes muy raramente padecen infección pulmonar;⁶ sin embargo, en análisis de hemoglobina glucosilada se encuentra dentro de parámetros normales, por lo que, aunado a eso, también podría atribuirse causalidad o predisposición el hecho de que el paciente tenía el antecedente reciente de administración indiscriminada de esteroides. A pesar de estar bien establecido un mayor riesgo de infección, persiste la controversia respecto a la dosis y la duración de los corticosteroides necesarios para aumentar sustancialmente el riesgo. Los esteroides antagonizan la diferenciación de macrófagos y suprimen la producción de macrófagos de interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral, prostaglandinas proinflamatorias y leucotrienos. Los glucocorticoides también suprimen las actividades tumorocidas y microbicidas de los macrófagos activados por lo que se sospecha que fue el principal factor asociado con la infección.¹⁴ Resulta llamativo que a pesar de los múltiples cultivos realizados durante los procedimientos, contamos con tres reportes de histopatología que concordaron con el diagnóstico de mucormicosis; sin embargo, en ningún cultivo logró aislarse el agente etiológico específico, tomando en cuenta que recientemente otra nueva especie de *Apophysomyces*, *A. mexicanus*, se ha reportado en México.¹⁵

CONCLUSIONES

Debido a la rareza de la enfermedad, es casi imposible realizar ensayos clínicos grandes y con distribución al azar, además, la mayor parte de los datos disponibles de epidemiología, diagnóstico y tratamiento provienen de informes de casos y series de casos,¹ por lo que es de gran relevancia compartir esta experiencia clínica en el área de dermatología y en múltiples especialidades que se ven implicadas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Un factor que podría ser determinante y vale la pena hacer notar es que nos encontramos en un proceso de pandemia con alta incidencia de infecciones respiratorias de la vía aérea superior e inferior para lo cual algunas guías terapéuticas recomiendan la administración de esteroides de manera específica; sin embargo, no se respetan de manera idónea las indicaciones, lineamientos y esquemas adecuados observándose un aumento importante en el uso de esta herramienta farmacológica que puede llegar a predisponer a este tipo de infecciones que se asocian con elevada mortalidad y la clave del éxito reside en el diagnóstico y el tratamiento antifúngico temprano, asociado en la mayoría de los casos con un desbridamiento quirúrgico amplio,³ lo que puede tener implicaciones importantes en la calidad de vida del paciente por el estigma psicológico que pueden ocasionar procedimientos muy extensos.

REFERENCIAS

1. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018; 56 (suppl_1): 93-101. doi. 10.1093/mmy/myx101?
2. Pilmis B, Alanio A, Lortholary O, Lanternier F. Recent advances in the understanding and management of mucormycosis. *F1000Res* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1429. doi. 10.12688/f1000research.15081.1.
3. Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo xxi [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. *Rev Iberoam Micol* 2018; 35 (4): 217-221. doi. 10.1016/j.riam.2018.09.001.

4. Baldin C, Ibrahim AS. Molecular mechanisms of mucormycosis-The bitter and the sweet. *PLoS Pathog* 2017; 13 (8): e1006408. doi. 10.1371/journal.ppat.1006408.
5. Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, et al. Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *J Mycol Med* 2018; 28 (2): 269-273. doi. 10.1016/j.mycmed.2018.02.014.
6. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen S, et al. 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. doi. 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
7. Brondfield S, Kaplan L, Dhaliwal G. Palatal mucormycosis. *J Gen Intern Med* 2018; 33 (10): 1815. doi. 10.1007/s11606-018-4481-z.
8. Ally MT, Jenkins IH, Gupta V. Mucormycosis: More than meets the eye. *Am J Med* 2019; 132 (9): 1044-1046. doi. 10.1016/j.amjmed.2019.04.007.
9. Amphotericin Toxicity. *AORN J* 2017; 105 (6): 644-613. doi. 10.1016/j.aorn.2017.03.004.
10. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, Araiza J, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses* 2021; 64 (4): 372-380. doi. 10.1111/myc.13222.
11. Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the mold: A review of mucormycosis and current pharmacological treatment options. *Ann Pharmacother* 2016; 50 (9): 747-757. doi. 10.1177/1060028016655425.
12. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102 (3): 433-444. doi. 10.3324/haematol.2016.152900.
13. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol* 2018; 56 (1): 29-43. doi. 10.1093/mmy/myx017.
14. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42 (1): 157-x. doi. 10.1016/j.rdc.2015.08.004.
15. Bonifaz A, Stchigel AM, Guarro J, Guevara E, et al. Primary cutaneous mucormycosis produced by the new species *Apophysomyces mexicanus*. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (12): 4428-31. doi. 10.1128/JCM.02138-14.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

