

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Citación provisional:

**Velasco JC, Vargas LJ, García L, Torres IJ, González IC.** Mucormicosis oral asociado a COVID-19 y diabetes mellitus: descripción de un caso. *Biomédica*. 2024;44(1).

Recibido: 23-06-23

Aceptado: 18-12-23

Publicación en línea: 04-01-24

**Mucormicosis oral asociado a COVID-19 y diabetes mellitus: descripción de un caso**

**Oral mucormycosis associated with COVID-19 and diabetes mellitus: Case report and literature review**

**Mucormicosis asociada con la COVID-19**

Julio César Velasco <sup>1</sup>, Ledmar Jovanny Vargas <sup>1</sup>, Lorena García <sup>1</sup>, Iván José Torres <sup>2</sup>, Iván Camilo González <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Investigación, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia

<sup>2</sup> Cirugía Maxilofacial, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia

<sup>3</sup> Medicina de Urgencias, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia

**Correspondencia:**

Julio Velasco, Departamento de Investigación, Hospital Regional de la Orinoquia, Calle 15 N 07-95 Manzana L Vía Marginal de, la Selva, Yopal, Casanare

Celular: (0057) (310) 879 9898

juliovelascoinvestigacion@gmail.com

**Contribución de los autores:**

Todos los autores participaron en la recolección de la información, revisión de la literatura médica y redacción del manuscrito.

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista invasiva con una elevada mortalidad, se presenta principalmente en pacientes con infección por COVID-19, especialmente en personas con enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus. Las mucormicosis ocurren en 0.005 a 1,7 casos: 1.000.000 habitantes y su prevalencia ha ido en aumento en países como la India y Pakistán, pueden afectar a diferentes órganos; la forma clínica refleja el mecanismo de transmisión. Entre las formas frecuentes están la rino-orbital-cerebral y pulmonar, por ello debe sospecharse mucormicosis en pacientes con lesiones necróticas en mucosas o piel. Se presenta el caso de un paciente con antecedente de diabetes mellitus que fue diagnosticado con mucormicosis oral asociado a la COVID-19.

**Palabras clave:** mucormicosis; mucorales; tolerancia inmunológica; COVID-19; diabetes mellitus; mortalidad.

Mucormycosis is an invasive opportunistic fungal infection with high mortality, it occurs mainly in people with COVID-19 infection, especially in people with underlying diseases such as diabetes mellitus. Mucormycosis occurs in 0.005 to 1.7 cases per 1,000,000 inhabitants and its prevalence has been increasing in countries such as India and Pakistan, Mycosis can affect different organs; clinical manifestations reflect the transmission mechanism. Among the frequent forms are the rhino-orbito-cerebral and pulmonary involvement. That's why mucormycosis should be suspected in patients with necrotic injuries in mucous membranes or skin. We present a case about a patient with a history of diabetes mellitus who was diagnosed with oral mucormycosis associated with COVID-19.

**Keywords:** mucormycosis; mucorals; immune tolerance; COVID-19; diabetes mellitus; mortality.

La mucormicosis, fue descrita por primera vez en 1976 por Ajello. La descripción de cualquier infección fúngica invasiva causada por especies del *entomophthoromycosis* (1).

Las micosis pueden afectar diferentes órganos; la forma clínica refleja el mecanismo de transmisión. Entre las formas frecuentes se encuentran: rino-orbital-cerebral (39%), pulmonar (24%), cutánea/subcutánea (19%), gastrointestinal (3%) o diseminada. Comúnmente presentan invasión vascular, trombosis e isquemia tisular acompañada por infartos y necrosis tisular, por lo que erróneamente se la ha llamado “hongo negro” (2,3).

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus (SARS-CoV-2). La infección por COVID-19 en presencia de factores de riesgo como diabetes mellitus, uso de corticoides, sinusitis no bacteriana, infección por virus de la inmunodeficiencia humana y en sometidos a trasplantes favorecen la proliferación de infecciones fúngicas oportunistas como la mucormicosis (4).

Durante la pandemia COVID-19, se observó un aumento de informes de casos de mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM, por sus siglas en inglés COVID-19 Associated Mucormycosis) en países como la India, Pakistán y algunos latinoamericanos como Brasil, México y Argentina, ascendiendo su prevalencia a 14 casos por cada 100.000 habitantes, con una tasa de mortalidad que oscila entre 34 y 70% (5-8).

En Colombia, el instituto Nacional de Salud para el 2021 reportó 9 casos de CAM en el territorio nacional, siendo Santander (2 casos) y Norte de Santander (2 casos), los departamentos con más número de casos presentados, frente a otros

como Antioquia, Bolívar, Córdoba, Valle del Cauca y Casanare, que sólo presentaron un caso por departamento, de los cuales las especies fueron: *Rhizopus oryzae* (40%), *Rhizopus microsporus* (40%) y *Mucor indicus* (20%) (7).

El mecanismo fisiopatológico de la CAM consiste en la disminución de los potenciales de hidrogeno ocasionando disociación de complejos proteína-hierro dando como resultado hierro en plasma que resultará siendo utilizado para el crecimiento de organismos fúngicos. Otro mecanismo planteado es que la COVID-19 debilita la barrera defensiva del huésped, genera fagocitos disfuncionales y déficit de linfocitos (8).

El objetivo de este artículo es presentar el caso de un paciente con antecedente de diabetes mellitus que fue diagnosticado con mucormicosis oral asociado a la COVID-19.

### **Caso clínico**

Hombre de 41 años con antecedente de DM, mal adherente al tratamiento farmacológico. Consultó por cuadro clínico de un día de evolución de disartria y ataxia. Además, manifestó cursar con una semana de fiebre no cuantificada asociado a múltiples deposiciones diarreicas y disnea en reposo.

Los signos vitales estaban normales (presión arterial 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca 90 latidos por minuto y frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto), pesó; 60 kg, talló; 1,50 cm e índice de masa corporal; 26,7 kg/m<sup>2</sup>.

Al examen físico presentaba desviación de la comisura labial a la derecha y lesión necrótica extensa en paladar duro y blando (figura 1).

Dentro de los estudios realizados al ingreso, una tomografía computada simple (TAC) de cráneo confirmó la presencia de un evento cerebrovascular isquémico

agudo en territorio vertebro-basilar y arteria cerebral media derecha y pansinusopatía aguda, la glucosa en sangre reportó 614 mg/dl y la hemoglobina glicosilada 7.9%. Iniciaron tratamiento con piperacilina tazobactam 4.5 gr intravenoso cada 6 horas, insulina glargina 18 UI subcutáneo (SC) día, insulina cristalina 8 UI SC cada 8 horas y atorvastatina 40 mg vía oral día.

Ante la evidencia de disnea realizaron reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa o RT-PCR para SARS CoV-2 que fue positiva por lo que indicaron prednisolona 50 mg VO día, terapia física y respiratoria, sin requerimiento de oxígeno complementario.

La TAC de macizo facial mostró defecto necrótico a nivel óseo focal y de partes blandas en paladar (figura 2), mientras la de cuello: adenomegalia de 11 mm en cadena yugulo carotídea superior derecha. Realizaron palatetectomía parcial derecha con toma de biopsia (figura 3). El reporte histopatológico mostró fragmentos de tejido necrótico con abundante cantidad de hifas no septadas con ramificaciones en ángulo recto que invaden los vasos, sin fenómeno de Splendore Hoeffli, compatible con mucormicosis, iniciaron anfotericina B deoxicolato a dosis de 300 mg IV en infusión durante 6 horas día, ya que era el único fármaco disponible al ingreso en la institución y suspendieron antibioticoterapia.

Una vez lograron estabilidad clínica y cifras de glucosa en sangre en metas (125 mg/dl), el paciente fue sometido a desbridamiento quirúrgico del paladar blando y duro, completó 42 días del tratamiento con anfotericina B deoxicolato y al presentar evolución clínica favorable, con adecuada recuperación del estado neurológico, fue dado egreso hospitalario.

El paciente acudió a control ambulatorio, manifestó estar en buen estado general, con adecuada recuperación del déficit neurológico, sin lesiones isquémicas o necróticas en paladar.

### ***Consideraciones éticas***

El paciente autorizó el uso de los datos clínicos y de las imágenes mediante un consentimiento informado.

### **Discusión**

Se presenta el caso de un paciente atendido en un centro hospitalario de Casanare por su importancia clínica y epidemiológica. El caso evidencia un paciente que presentó manifestaciones clínicas inespecíficas con antecedente de diabetes mellitus no controlada e infección concomitante de COVID-19, lo que favoreció el desarrollo de un defecto necrótico a nivel óseo focal y de partes blandas en paladar, cuya etiología sólo fue aclarada mediante el estudio histopatológico, que permitió el diagnóstico definitivo de mucormicosis.

Actualmente el número de casos de mucormicosis a nivel mundial ha aumentado, lo que ha hecho encender las alarmas para diagnosticar oportunamente e identificar los factores de riesgo favorecedores de la enfermedad. Entre los factores de riesgo más conocidos están: DM, CAD y el tratamiento con corticoides, (6-9). Al analizar el caso clínico descrito, el paciente fue portador de estos factores de riesgo, sumado a esto, se confirmó infección por COVID-19, lo que se presume tuvo gran influencia en la proliferación micótica.

Los estudios recientes siguen siendo consistentes con lo informado en la literatura, los hombres son los más predisponentes y 76,3% de los individuos habían recibido corticoesteroides como tratamiento para COVID-19 (9-12). El caso en



mención es semejante con lo evidenciado en otras partes del mundo, tanto el sexo masculino, tener diabetes mellitus, haber recibido terapia con corticoesteroides y cursar con infección por COVID-19, ocurrieron en nuestro paciente; lo que supone una baja respuesta de los mecanismos de defensa para combatir este tipo infecciones. Según lo reportado por Prakash, et al. (11) tener solamente DM pueden aumentar 7.5 veces la probabilidad de adquirir mucormicosis en comparación con otros factores de riesgo (11).

Aunque varios estudios aseguran que la DM no controlada es el principal factor de riesgo en la mucormicosis (9-13), la mortalidad estaba disminuyendo hasta antes de la pandemia de COVID-19. Rodríguez, et al. (13) afirman que la letalidad depende de los factores predisponentes de cada individuo, siendo un 44% para el sexo masculino, 45% en diabéticos, 37,9% en quemados o traumatismos penetrantes, 58,5% en pacientes inmunocomprometidos y 55,6% en los que tenían prescritos corticoides, este último, aunque ya había sido descrito como un factor de riesgo en la mucormicosis antes de la pandemia de COVID-19, probablemente tenga gran influencia en el aumento de número de casos en el mundo por su efecto inmunosupresor y elevación de la glicemia, al usarse en pacientes con COVID-19 grave o crítico, como fue evidenciado en el presente caso clínico.

Otros mecanismos bien conocidos causados por los corticosteroides son la disminución de la función de las células fagocíticas y la alteración de la capacidad migratoria, de ingestión y de fusión fagolisosomal de los macrófagos (14-16).

El tratamiento de la mucormicosis dependerá de la disponibilidad de técnicas quirúrgicas y fármacos antimicóticos. Con respecto al tratamiento farmacológico,

existen diferentes opciones y el medicamento de elección se basa en las capacidades locales o regionales. Según las recomendaciones de expertos el tratamiento debe brindarse en monoterapia, siendo el fármaco de primera elección la anfotericina B a dosis de 0.5 mg/kg/día, como fue empleado y tolerado adecuadamente en el paciente, sin desarrollar ningún efecto secundario. Otros antifúngicos activos frente al moho son los azoles como posaconazol, isavuconazol y voriconazol, teniendo en cuenta que el isavuconazol es menos hepatotóxico, pero ocasiona acortamiento del intervalo QTc. En cuanto a la anfotericina B, las dosis no deben superar los 5 mg/kg al día debido a la toxicidad renal y, en estos, la dosis debe reducirse según sea necesario (15,17-21). En ocasión al caso clínico, los médicos tratantes dirigieron el tratamiento con anfotericina B, debido a que era el único fármaco disponible en la institución. Con respecto al tratamiento quirúrgico, considerar el desbridamiento agresivo de los tejidos necróticos afectados tan pronto como se sospeche el diagnóstico es vital puesto que, se reduce la probabilidad de desarrollar sepsis fúngica y favorece la acción de los antifúngicos ya que estas áreas son inalcanzables con el manejo farmacológico. Si existen interrogante acerca de cuantas veces se deben hacer desbridamiento y en qué momento realizarlo, lo aconsejable es realizar el número de intervenciones necesarias para remover lo más pronto posible el tejido necrótico donde ha proliferado el hongo (18-21).

## **Conclusiones**

Este informe de caso es un ejemplo de CAM durante la pandemia de COVID-19. Encontramos que la infección por COVID-19 es una condición clínica importante que exacerba la proliferación de infecciones oportunistas como las micosis, en

presencia de otros factores de riesgo que favorecen la enfermedad, principalmente la DM. Por lo tanto, se deben hacer todo lo posible para controlar medicamente a los pacientes con hiperglicemias con el fin de reducir la prevalencia y la mortalidad por mucormicosis.

### **Conflicto de intereses**

Ninguno declarado.

### **Financiación**

No se recibió fuentes de financiación.

### **Referencias**

1. Quiroz N, Villanueva JP, Lozano EA. Mucormicosis. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol. 2019;25:284-93
2. Fernández NB. Las infecciones fúngicas en la pandemia de COVID-19, el caso de la mucormicosis. Rev Argent Microbiol. 2021;53:181-2.  
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.09.001>
3. Muñoz-Estrada VF, Ylé-Arámburo EL, Piña-Lugo F. Mucormicosis: “el hongo negro” asociado a COVID-19. Rev Med UAS. 2021;11:386.
4. Ponce-Rosas L, Gonzales-Zamora J, Diaz-Reyes N, Alarco-Cadillo O, Alave-Rosas J. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a post-COVID-19 patient from Peru. Case Rep Infect Dis. 2022;2022:2537186.  
<https://doi.org/10.1155/2022/2537186>
5. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos mucormicosis asociada con la Covid-19 (CAM). Colombia 2021. Fecha de consulta: 6 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/comunicado-lineamiento-mucormicosis-asociada-con-la-covid-19-cam.pdf>

6. Instituto Nacional de Salud. Mucormicosis generalidades sobre una micosis en tiempos de la COVID-19. Fecha de consulta: 6 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/mucormicosis-generalidades-sobre-una-micosis-en-tiempos-de-la-covid-19.pdf>
7. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia por laboratorio de Mucormicosis asociada con la Covid-19. Fecha de consulta: 6 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/vigilancia-por-laboratorio-de-mucormicosis-asociada-a-la-covid-19-cam-colombia-2021.pdf>
8. Palou EY, Ramos MA, Cherenfant E, Duarte A, Fuentes-Barahona IC, Zambrano LI, et al. COVID-19 associated rhino-orbital mucormycosis complicated by gangrenous and bone necrosis-a case report from Honduras. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:826. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080826>
9. Yadav S, Sharma A, Kothari N, Bhatia PK, Goyal S, Goyal A. Mucormycosis: A case series of patients admitted in non-COVID-19 intensive care unit of a tertiary care center during the second wave. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25:1193-6. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23986>
10. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15:102146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>
11. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2019;57:395-02. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy060>

12. Kulkarni MD, Gulati S, Gupta S, Sabharwal R, Rajguru JP, Baneerjee A. Oral Mucormycosis: An inevitable complication of COVID-19. *J Family Med Prim Care*. 2022;11:1672-6. [https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc\\_1599\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1599_21)
13. Rodriguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, León-Figueroa DA, Olarte-Durand M, Yrene-Cubas RA, *et al*. COVID-19 and mucormycosis in Latin America - An emerging concern. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102156. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102156>
14. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*. 2020;97:303-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
15. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, *et al*. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020;68:213-24. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>
16. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, *et al*. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 2021;186:289-98. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>
17. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:298. <https://doi.org/10.3390/jof7040298>
18. Castrejón-Pérez AD, Welsh EC, Miranda I, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Cutaneous mucormycosis. *An Bras Dermatol*. 2017;92:304-11. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176614>

19. Sahota R, Gambhir R, Anand S, Dixit A. Rhinocerebral mucormycosis: report of a rare case. *Ethiop J Health Sci.* 2017;27:85-90.

<https://doi.org/10.4314/ejhs.v27i1.11>

20. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.*

2016;30:143-63. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011>

21. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, *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

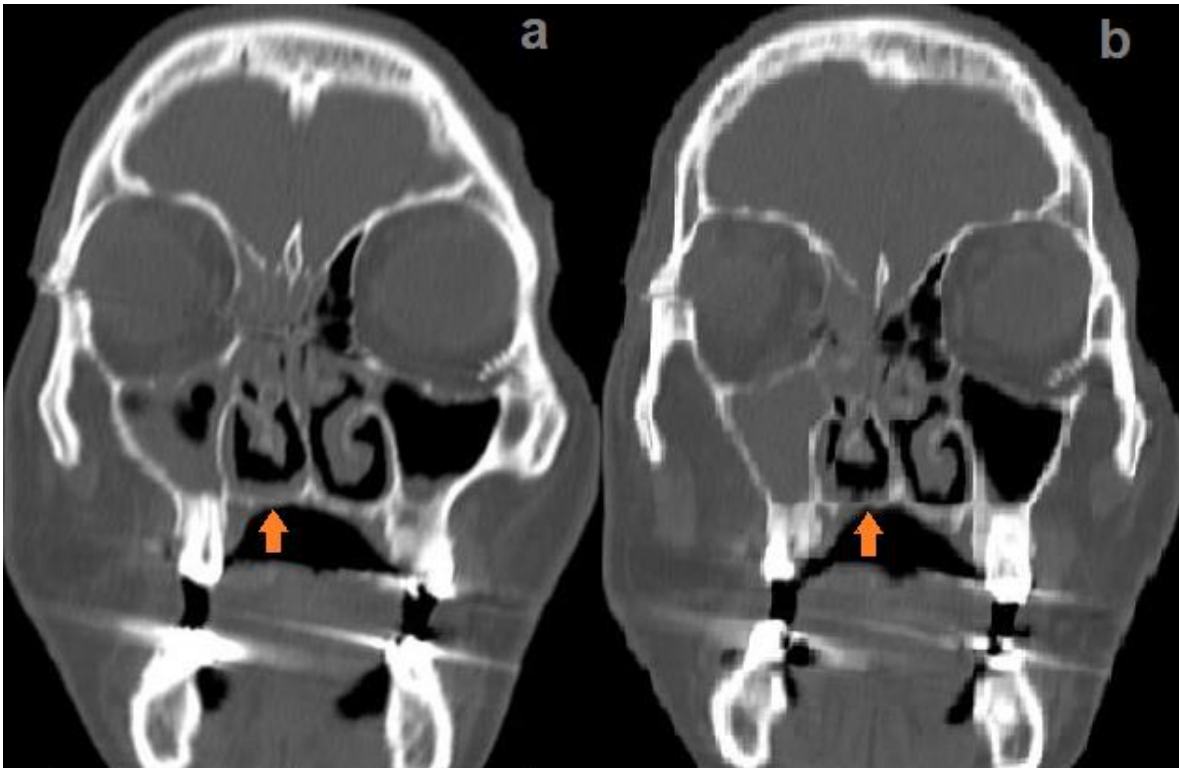
Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.*

2019;19:405-21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)

**Figura 1.** Área necrótica en paladar blando y duro de predominio derecho, con eritema perilesional.



**Figura 2.** Tomografía computada: Áreas de necrosis a nivel óseo focal y de partes blandas en la región parasagital derecha del paladar (aprox. 4 mm) asociando tumefacción de partes blandas adyacentes.





**Figura 3.** Hifas no septadas con ramificaciones.

