



## COMUNICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

19 de junio de 2021 – SE 24

### Primer caso notificado de MUCORMICOSIS asociada a COVID-19 en Argentina

*En ocasión de haber recibido la primera notificación al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de un caso de mucormicosis asociada a COVID-19, y en el marco de la Alerta emitida esta semana por la Organización Panamericana de la Salud, el Ministerio de Salud de la Nación emite la presente Comunicación con el propósito de fortalecer las capacidades de los equipos de salud para sospechar la enfermedad en pacientes con COVID-19 -especialmente aquellos con diabetes mellitus, tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores-, realizar un diagnóstico precoz, iniciar tratamiento adecuado y notificar los casos según las normativas vigentes.*

### SITUACIÓN ACTUAL

En la semana epidemiológica (SE) 24 del año 2021 se reportó a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS-SISA), un caso de Mucormicosis asociada a COVID-19 en la provincia de Formosa, y se notificó también a la Dirección de Nacional de Epidemiología, otro caso probable de Mucormicosis, en una persona fallecida residente de provincia de Buenos Aires que actualmente se encuentra en investigación.

El primer caso, es una paciente de sexo femenino de 47 años de edad, residente en la provincia de Formosa, con antecedentes de HTA, Diabetes tipo 2 y de COVID-19 (FIS 11/05/2021), enfermedad que transitó aislada en un centro de aislamiento.

Luego del alta por COVID intercorre con cefalea y deterioro del sensorio, por lo que consulta a otorrinolaringología por una lesión osteolítica en paladar. Se solicita TAC y se observan senos velados. El 09/06/2021 fue internada para cirugía (toilette quirúrgica) y se tomó una muestra para diagnóstico microbiológico en el laboratorio de Micología del Hospital de Alta Complejidad de Formosa donde se informa hifas cenocíticas compatibles con mucoral. Inmediatamente se inicia tratamiento antifúngico específico y limpieza quirúrgica del área afectada. El día 12/06 se confirmó el diagnóstico de mucormicosis por aislamiento e identificación micromorfológica de *Rhizopus sp.*

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con anfotericina liposomal y toilette quirúrgica, y su pronóstico es reservado.



## MUCORMICOSIS

### Generalidades:

La mucormicosis es el término utilizado para denominar las infecciones fúngicas invasoras (IFI) causados por hongos ambientales saprófitos, pertenecientes al subphylum *Mucoromycotina*, orden Mucorales. Entre los géneros más frecuentes se encuentran *Rhizopus* y *Mucor*; y en menor frecuencia *Lichtheimia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Cunninghamella*.

La infección se adquiere por inhalación de esporas, por implantación traumática en tejidos o por la ingestión de alimentos contaminados; ya que colonizan rápidamente los alimentos ricos en carbohidratos simples.

Es una enfermedad angioinvasiva grave, de progresión rápida, que es muy poco frecuente en la población general. La tasa de letalidad se estima en 40-80%.

La mucormicosis se caracteriza por el infarto y necrosis de los tejidos del huésped, que resulta de la invasión de los vasos por las hifas. Las presentaciones clínicas de la mucormicosis pueden ser: rino-orbito-cerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada.

Generalmente, afecta los senos paranasales, el cerebro y los ojos, provocando áreas necróticas (“negras”) en la región nasal con rápida progresión. Ese ennegrecimiento de la lesión le ha dado popularmente el nombre de “hongo negro”, a pesar de que sus estructuras de invasión vegetativa, hifas, son hialinas. Puede existir necrosis tisular del paladar que produce escaras palatinas, destrucción de los cornetes, hinchazón perinasal, eritema y cianosis de la piel facial como así también compromiso orbitario con edema periorbitario, proptosis y compromiso de la visión. La mucormicosis del sistema nervioso central (SNC) suele deberse a una infección del seno paranasal adyacente.

A nivel pulmonar provoca trombosis e infarto pulmonar con neumonía progresiva que puede evolucionar a la cavitación y abscedación pulmonar. Las manifestaciones clínicas más comunes son: tos productiva, fiebre, disnea, dolor torácico y hemoptisis. En la radiografía de tórax o en la tomografía se pueden observar imágenes de consolidación focal, masas, derrame pleural o nódulos múltiples. Las causas más frecuentes de muerte son sepsis fúngica, insuficiencia pulmonar progresiva y hemoptisis.

Debido a la veloz progresión de la invasión, la recuperación del paciente depende de la rapidez con que se diagnostique la mucormicosis y se inicie el tratamiento antifúngico específico (Anfotericina B), y en muchos casos la resección quirúrgica del tejido necrótico, que puede incluir tejido óseo y ocular.



## Diagnóstico

El diagnóstico convencional de la mucormicosis puede realizarse mediante la observación microscópica del hongo en el tejido invadido y la recuperación del mismo en cultivo. El aislamiento del hongo es fundamental porque permite su identificación y la determinación del perfil de sensibilidad a los antifúngicos. Además, es posible arribar al diagnóstico mediante PCR y secuenciación del ADN desde muestras clínicas como biopsias e hisopados nasales.

El Laboratorio Nacional de Referencia de Micología Clínica, recibe muestras clínicas para diagnóstico micológico derivadas por los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Micología (RNLN) y por instituciones privadas de todo el país. Ofrece como servicio de rutina, a todos los laboratorios del país, el diagnóstico micológico de referencia por observación directa y cultivo, la identificación de referencia de los cultivos fúngicos, las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos y el diagnóstico molecular panfúngico por PCR y secuenciación.

## Tratamiento

Un caso confirmado de mucormicosis así como la sospecha del mismo constituyen una situación de emergencia que requiere de acciones rápidas. Las recomendaciones de tratamiento incluyen la desbridación quirúrgica profunda de todo el tejido necrótico afectado (con el propósito de controlar la enfermedad, realizar estudios histopatológicos y microbiológicos), la terapia antifúngica específica inmediata y control de los factores de riesgo asociados al paciente como: diabetes, tratamientos con corticoides a altas dosis e inmunosupresores.

La droga de elección es la anfotericina B en formulación lipídica en alta dosis (5-10 mg/kg) como terapia inicial. Como terapias antifúngicas opcionales se proponen el posaconazol (DR tabletas 2 × 300 mg día 1, 1 × 300 mg/día desde día 2) y el isavuconazol (IV o VO 3 × 200 mg día 1-2, 1 × 200 mg /día desde el día 3).



## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19

- En el año 2020 mediante la resolución 680/2020 del Ministerio de Salud se incorporó a la COVID-19 “en todas las etapas de su evolución” al régimen legal de las Enfermedades de Notificación Obligatoria. Por tanto, la mucormicosis asociada a COVID-19 es considerado un evento de notificación obligatoria.

### Definiciones y clasificaciones de caso:

#### Caso sospechoso de Mucormicosis asociada a COVID-19

Toda persona **con antecedentes reciente de COVID-19** y que presente clínica compatible con mucormicosis, con o sin otros factores de riesgo y/o factores predisponentes:

**Signos y síntomas compatibles:** Fiebre, dolor, inflamación y enrojecimiento de la zona afectada, aparición de escaras o costras necróticas, proptosis, compromiso de la visión y el sensorio, celulitis orbitaria, oftalmoplejia, sinusitis, rinorrea purulenta, úlceras en paladar. Si la localización es pulmonar puede haber dificultad respiratoria, tos, hemoptisis y dolor pleural.

**Factores de riesgo:** diabetes mellitus (DM) -especialmente aquellos con cetoacidosis diabética-, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, pacientes oncohematológicos (principalmente trasplantes alogénicos de médula ósea) y trasplantados de órganos sólidos; pacientes en tratamiento actual o reciente con corticoesteroides.

#### Caso confirmado

Todo caso sospechoso, investigados por examen directo, histopatología, cultivo y/o PCR panfúngica.

Se considerará confirmado el caso si cumple al menos uno de los siguientes requisitos:

- Examen directo o histopatología positivo (hifas cenocíticas) con o sin un cultivo positivo para un hongo de hifas cenocíticas
- Un cultivo positivo de una muestra estéril para un hongo de hifas cenocíticas.
- Cultivo positivo con examen directo negativo en muestras de espacios no estériles\* en pacientes inmunocomprometidos (neutropenia, tratamiento con inmunomoduladores o corticoides, diabetes y otras comorbilidades documentadas).
- Una PCR panfúngica positiva con examen directo negativo en muestras de pacientes inmunocomprometidos (neutropenia, tratamiento con



inmunomoduladores o corticoides, diabetes y otras comorbilidades documentadas).

\*Hisopado de fauces o nasal, hisopado o raspado o aspirado de senos paranasales, esputo, lavados bronquiales y bronquioalveolares.

### Notificación:

**Todo caso de mucormicosis asociado a COVID-19 según las definiciones precedentes deberá notificarse de forma inmediata al Sistema Nacional de vigilancia de la Salud (SNVS 2.0).**

- **Grupo de eventos: Micosis sistémicas oportunistas**
- **Evento: Mucormicosis**
- **Estrategias de vigilancia:** Clínica (incluyendo evolución) y Laboratorio
- **Periodicidad de notificación:** Inmediata
- **Instrumentos de recolección de datos:** Formulario Único de Eventos Notificables

### Toma de muestra para diagnóstico:

Se deben realizar respetando las normas de bioseguridad (uso de barbijo, guantes, protección facial y ocular, camisolín, botas, etc.)

Pueden incluirse para el estudio las muestras de origen respiratorio, biopsias, líquidos de punción y tejido obtenido durante el desbridamiento quirúrgico.

Diagnóstico histopatológico: la biopsia de los tejidos afectados es la forma más crítica para el diagnóstico. Para confirmar una infección debe observarse la invasión tisular de las hifas no tabicadas en secciones de tejido teñidas con hematoxilina-eosina (HE), tinción de ácido periódico-Schiff (PAS) o metenamina-plata de Grocott-Gomori (GMS), o ambas.

### Diagnóstico microbiológico:

Para estudios microbiológicos, las muestras **deben ser colocadas en solución fisiológica estéril y mantener refrigeradas hasta su procesamiento. No se deben colocar en solución de formol y no se deben homogeneizar en mortero.**

Los hongos filamentosos no tabicados o cenocíticos, son muy frágiles y se rompen con facilidad, lo que dificulta la visualización al microscopio y afecta el rendimiento del cultivo.



Examen microscópico: el examen microscópico es fundamental para realizar un diagnóstico precoz de mucormicosis. Se puede realizar en fresco o blanco de calcofluor (40x) y coloración de Giemsa (100x). Se observan hifas cenocíticas (no tabicadas), anchas (6-16  $\mu\text{m}$ ), ramificadas (generalmente en ángulo de 90°).

Cultivo: los mucorales suelen crecer en los medios de cultivos comúnmente utilizados en micología: agar Sabouraud glucosado o de miel y agar Infusión de cerebro y corazón (BHI); incubación a 28°C y 35-37°C. Los hongos no tabicados son de rápido desarrollo (24-48h).

Otros medios que pueden utilizarse para favorecer la fructificación son: agar papa glucosado y extracto de malta; y particularmente agar Czapek, para *Saksenaea* y *Apophysomyces*.

Características generales de las colonias: algodonosa, blanca o negra grisácea.

Identificación y pruebas de sensibilidad a los antifúngicos: se recomienda la identificación a nivel de género y especie ya que permite mejorar la comprensión epidemiológica de la mucormicosis. La identificación puede realizarse por micro y macromorfología, MALDI-TOF (dependiendo de la base de datos utilizada) y técnicas de biología molecular (por ejemplo: PCR + secuenciación).

La orientación del tratamiento está basada en el examen microscópico directo y el cultivo, independientemente de la identificación a nivel de género y especie.

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos no se realizan de rutina y son clínicamente útiles sólo en los casos donde se observe fracaso del tratamiento, aunque el fracaso terapéutico es multifactorial. La determinación de la CIM permite principalmente establecer conocimientos epidemiológicos y se realizan normalmente en el laboratorio nacional de referencia.

Detección de galactomanano y  $\beta$ -D-Glucano: ambas pruebas son negativas.

Diagnóstico por imágenes: resonancia magnética de los senos paranasales, con estudio de contraste cerebral, para mucormicosis rino-orbita-cerebral (ROCM); tomografía computarizada simple de tórax, para mucormicosis pulmonar.



## MEDIDAS DE PREVENCIÓN

**Si bien no existen medidas específicas de prevención, se recomienda prestar especial atención a la aparición de los signos y síntomas en pacientes con factores de riesgo. Ante la sospecha de un caso de mucormicosis el rápido accionar y la interacción multidisciplinaria de los distintos efectores de salud es primordial para asegurar el rápido diagnóstico así como el tratamiento adecuado.**

## Referencias

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. 11 de junio de 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021

Cornely OA, y cols. 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 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699664.