

Capítulo 5 - Mucormicosis

Dr. Luis Thompson

Médico Infectólogo

Profesor Titular Unidad de Infectología,

Universidad del Desarrollo Santiago, Chile

Dr. Fernando Riera

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Sanatorio Allende, Hospital Córdoba, Argentina.

Dra. Iris Nora Tiraboschi

Médica Infectóloga,

Hospital de Clínicas José de San Martín Buenos Aires, Argentina.

Clínica Alemana.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Mucorales

I. Introducción

La mucormicosis es una enfermedad producida por hongos filamentosos del orden *Mucorales*. Es una enfermedad poco frecuente, de diagnóstico difícil asociada a una alta morbilidad y mortalidad. Se manifiesta principalmente en una forma rino-órbito-cerebral y pulmonar. Menos frecuentemente se presenta como forma cutánea y gastrointestinal. Afecta principalmente a pacientes diabéticos y a pacientes inmunodeprimidos con enfermedades hematológicas malignas, trasplantes de células madres hematopoyéticas y trasplante de órganos. En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de mucormicosis y también hubo un incremento de casos durante la pandemia de COVID-19¹⁻³.

Históricamente, los términos mucormicosis y zigomicosis (el término para las enfermedades causadas por hongos del *Phylum zygomycota*, que incluye orden *Mucorales*, *Mortierellales* y *Entomophthorales*) se han utilizado indistintamente para referirse a estas enfermedades⁴.

Los *Mucorales* se encuentran dentro del grupo de alta prioridad del listado



de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud publicado en el año 2022⁵.

II. Etiología

La mucormicosis es causada por hongos del orden *Mucorales*, habiéndose descrito 11 géneros y alrededor de 27 especies que infectan al ser humano⁶.

El género más frecuentemente encontrado en estas infecciones es *Rhizopus* en un 48 % de los casos, siendo *Rhizopus arrhizus* la especie más frecuente. El género *Mucor* lo sigue en frecuencia con el 14% seguido por géneros *Lichtheimia*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Saksenaee*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Actinomucor* y *Syncephalastrum*⁵.

III. Epidemiología

La incidencia de mucormicosis está aumentando globalmente, este aumento es muy alto en la India y en China, especialmente debido a los pacientes con diabetes mellitus no controlada. Muchos casos de mucormicosis no se diagnostican, debido a la dificultad de diagnóstico (dificultad para obtener biopsias de tejidos profundos y por la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas). LIFE (*The Leading International Fungal Education*) que realiza estimaciones de las principales micosis graves en el mundo, estima que la prevalencia anual de mucormicosis es alrededor de 10.000 casos por año en el mundo, sin considerar a la India. Si se incluye a la India la prevalencia aumenta en forma significativa. La incidencia de mucormicosis en la India, se estima en 14 casos por 100.000 habitantes, mientras en Chile, Brasil y Colombia se estima en 0,2 casos por 100.000 habitantes y en Argentina 0,17 casos por 100.000 habitantes^{5,7}.

Con relación a la pandemia de COVID-19, se observó un aumento de los casos de mucormicosis en los pacientes con enfermedad grave producida por SARS-CoV-2. Los factores de riesgo identificados en estos pacientes fueron, uso de corticoides en altas dosis y *diabetes mellitus* descompensada. En la India un estudio retrospectivo observacional realizado en 16 centros de salud, evidenció un aumento del 100% de los casos de mucormicosis, entre los años 2019 y el año 2020⁸.



La mortalidad de la mucormicosis oscila entre el 20% y el 80%, y los factores de riesgo descritos son coincidentes en las diferentes series de casos⁵.

Roden y cols. en una revisión de 929 casos de mucormicosis, observaron que las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron, diabetes en el 36%, malignidades en 17%, trasplantes de órganos sólidos en 7%, tratamiento con desferoxamina en 6%, fármacos endovenosos en 5%, y trasplante de células madres hematopoyéticas en 5%. La mortalidad global observada en el estudio fue de 54%⁹.

En Sudamérica, Nucci y cols. sobre 143 casos de mucormicosis reportados entre 1960 y 2018, evidenció un aumento importante de casos entre 1960 y 2010 en la región. Los factores de riesgo más frecuentes fueron diabetes mellitus 42%; trauma penetrante y quemaduras 20,0%; inmunosupresión secundaria al tratamiento de neoplasias hematológicas y trasplante de órganos sólidos. El uso de corticosteroides fue la medicación concomitante más frecuente observada en un 45,5% de los casos. La mortalidad fue del 58% en los inmunocomprometidos, 45% en diabéticos y 37,9% en los traumatismos. Además evidenció, que la mortalidad disminuyó en el tiempo de un 100% a 39,9%, debido principalmente a la mejoría en el tratamiento¹⁰.

En los pacientes oncohematológicos y con trasplante de células hematopoyéticas, mucormicosis es la tercera micosis invasora en orden de importancia, después de la candidiasis y la aspergilosis. Un factor predisponente identificado es el uso de profilaxis o tratamiento antifúngico con voriconazol, que tiene acción frente *Aspergillus*, pero no contra Mucorales¹¹. También se han descrito infecciones en pacientes con otros triazoles (posaconazol e isavuconazol) a pesar de su actividad frente a mucorales¹. En un estudio de Austria, 13% de los pacientes trasplantados hematopoyéticos que recibían profilaxis con posacona-



zol tuvieron infecciones de brecha, el 55% de ellas se debieron a Mucorales¹².

La mucormicosis también produce brotes relacionados a desastres naturales e infecciones asociada a los cuidados de salud (IACS) (13). En Argentina entre los años 2005 y 2017 se identificaron 40 casos de mucormicosis post reparación artroscópica de ligamento cruzado anterior en pacientes inmunocompetentes en 12 jurisdicciones del país¹⁴.

Tabla 1. Factores de Riesgo y Mortalidad de Mucormicosis en Latinoamérica sobre 143 casos reportados

Factor de Riesgo	Frecuencia %	Mortalidad %
Diabetes mellitus	42	45
Trauma penetrante	20,3	37,9
Inmunosupresión	45,5	58,8
Tumores malignos	13,3	57,9
Tumores hematológicos	11,2	50
Trasplante Alogénico Hematopoyético	2,1	100
Trasplante de Órgano Sólido	12,6	61,1
Uso de esteroides	6,3	55,6
EPOC	0,7	100
IRC	0,7	100
Otra	8,4	75
Desconocida al momento del diagnóstico	7,7	27,3

Adaptado de Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses*. 2019 Sep;62(9):730-738.

Tabla 2. Relación entre el factor de Riesgo y la Presentación Clínica

Factor de Riesgo	Presentación Clínica
Cetoacidosis Diabética	Rinocerebral
Neutropenia	Pulmonar y diseminada
Corticoesteroides	Pulmonar, diseminada o rinocerebral
Deferoxamina	Diseminada
Desnutrición	Gastrointestinal
Trauma, Sitio de inserción del catéter, maceración de piel, sitio quirúrgico	Cutánea /subcutánea /otros

Adaptado de: Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):634-53.



IV. Fisiopatología

La mucormicosis puede adquirirse a través de diferentes vías, como las vías respiratorias, la piel lesionada, agujas o catéteres contaminados, o la ingestión de alimentos contaminados¹⁵.

Los lugares más comunes de infección son las áreas rino-orbito-cerebral, pulmonar, cutánea y gastrointestinal. Luego de la infección inicial, la enfermedad suele progresar rápidamente, con una rápida invasión de los vasos sanguíneos que conduce a la trombosis y la necrosis tisular³.

Las alteraciones fisiopatológicas que predisponen a la mucormicosis son la disfunción de los neutrófilos, disminución de la fagocitosis macrofágica, acidosis, hiperglucemia y elevación de hierro libre (factor de crecimiento para el hongo). En cuanto al rol del hierro en la mucormicosis, se sabe que para el crecimiento de *Rhizopus spp* requiere hierro para su crecimiento y que este tiene un rol importante en su patogenicidad. Por ejemplo en los pacientes con cetoacidosis diabética, existe evidencia de que los niveles de hierro sérico disponible son mayores debido a la liberación del metal de las proteínas de unión^{16,17}.

77

V. Formas clínicas

Dentro de las manifestaciones clínicas más importantes se incluyen:

1. Mucormicosis rino-órbito-cerebral

Términos relacionados: rinocerebral, rinosinusal, rinosinocerebral, rinoórbito- cerebral, rinocráneocerebral

Es la forma clínica más frecuente. La infección se inicia con la inhalación de esporas que se localizan a nivel nasal y paranasal de huéspedes susceptibles. El 70% de estos pacientes tienen diagnóstico de diabetes mellitus, la mayoría con cetoacidosis. Inicialmente se presenta como una sinusitis habitual caracterizada por congestión nasal, dolor facial, hiposmia y anosmia. Puede acompañarse de fiebre (50% de los casos), rinorrea hematopurulenta y cefalea. La infección progresa rápidamente comprometiendo los senos paranasales y estructuras vecinas, paladar, órbita y cerebro. Las lesiones producidas se caracterizan por la necrosis tisular, escaras palatinas, aumento de volumen peri-



nasal, eritema y cianosis de la región facial sobre los senos comprometidos. En el examen físico se puede encontrar una escara negra, resultado de la invasión vascular de los tejidos que produce necrosis de la mucosa nasal o palatina (signo centinela presente en el 50% de los casos). El compromiso de la órbita se manifiesta por edema periorbitario, proptosis y pérdida de la visión¹⁸.

A partir del seno etmoidal, la infección se extiende al lóbulo frontal y produce obnubilación. La invasión desde los senos esfenoidales puede producir parálisis de nervios craneanos, trombosis de los senos cavernosos y compromiso de la arteria carótida^{19,20}.

2. Mucormicosis pulmonar

La mucormicosis pulmonar, es rápidamente progresiva, la puerta de entrada del hongo es a través de la inhalación de esporas que llegan a los bronquiolos y alvéolos. Produce neumonía con infartos y necrosis. La infección puede comprometer estructuras vecinas, como el mediastino y el corazón, y también diseminarse por vía hematógena a otros órganos. La forma pulmonar afecta principalmente a pacientes con enfermedades hematológicas malignas, que están en tratamiento con glucocorticoides, trasplantados hematopoyéticos alogénicos y trasplantes de órganos sólidos^{9,10}. Uno de los hallazgos más frecuente en la Tomografía Computada es el signo del halo reverso, que se observa como un área focal redondeada con densidad de “*vidrio esmerilado*”, rodeada por un anillo más o menos completo de consolidación.

3. Mucormicosis gastrointestinal

El compromiso gastrointestinal, es poco frecuente, el ingreso del hongo es por vía digestiva. En una revisión de 87 casos de mucormicosis gastrointestinal, los órganos afectados fueron en un 58% el estómago, 38% colon y raramente el intestino delgado. Clínicamente se presenta con dolor abdominal y hematemesis. Las lesiones necrotizantes del intestino pueden producir perforación y peritonitis¹⁹.

4. Mucormicosis cutánea

La mucormicosis cutánea es producida por la inoculación de esporas en la



dermis luego de traumatismos, heridas y punciones de agujas en la piel. En los hospitales la lesión inicial puede producirse en los sitios de inserción de catéteres, sitios de inyección de insulina, lesiones producidas por la tela adhesiva, incisiones quirúrgicas, etc.²⁷. En general afecta solamente a la piel y tejido subcutáneo y la diseminación es poco frecuente. Clínicamente se presenta como lesión única, dolorosa, con una zona indurada que evoluciona a la necrosis²¹.

5. Enfermedad diseminada

Esta forma afecta principalmente a individuos con enfermedades oncohematológicas y ocasionalmente grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado. Los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales⁹.

6. Otras formas clínicas reportadas

Compromiso renal, compromiso aislado del sistema nervioso central, endocarditis infecciosa, miocarditis, meningitis, endoftalmitis, cistitis, peritonitis, osteomielitis, artritis, entre otras^{9,22}.

VI. Diagnóstico

El diagnóstico de la mucormicosis requiere una intervención urgente debido a la naturaleza rápidamente progresiva y destructiva de la infección. El retraso en el diagnóstico e inicio tardío de la terapia se asocia con mayor mortalidad. Además, la complejidad de la infección requiere el abordaje multidisciplinario tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (otorrinolaringólogo, hematólogo, medicina interna, cirugía, imagenología, laboratorio)^{9,17}.

En muchos casos el diagnóstico no se realiza, debido a la dificultad para realizar los procedimientos diagnósticos (dificultad para obtener biopsias de tejidos profundos y por la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas^{22,23}).

En la actualidad no existen biomarcadores específicos para identificar mucormicosis. Beta D glucano y galactomanano no son útiles para detectar esta infección²⁴.



1. Diagnóstico radiológico

La radiología es un método complementario muy importante que permite establecer la sospecha precoz, permite evidenciar la afección orgánica (pulmón, senos paranasales, hueso) y determinar la extensión. En los pacientes neutropénicos, la tomografía computarizada de alta resolución es un gran valor para el diagnóstico temprano de las lesiones pulmonares²⁵⁻²⁷.

Un signo característico es el halo reverso o invertido, que se presenta en más del 90% de los casos en estadios tempranos, y que desaparece posteriormente alrededor de los 15 días²⁷. La imagen radiológica observada, posee un área de opacidad central en vidrio esmerilado, rodeada por una zona de consolidación semilunar que abarca más de las tres cuartas partes o forma un anillo completo. La opacidad central corresponde a la inflamación de los septos alveolares y detritus celulares, y la consolidación periférica a la neumonía organizada dentro de los conductos alveolares. La radiología también tiene un rol clave en el seguimiento de los pacientes en tratamiento^{28,29}.

80

2. Diagnóstico micológico

La muestra clínica dependerá de la forma clínica:

- *Rino-órbito-facial*: moco nasal, lesión necrótica de paladar, costra necrótica de la mucosa nasal.
- *Pulmonar*: El lavado bronquioalveolar (BAL) y biopsia pulmonar.
- *Cutánea*: la escarificación de la lesión necrótica o la biopsia de piel.
- *Biopsias de otros sitios por punción dirigida por ecografía* (lesión hepática).

Se recomienda que el microbiólogo se encuentre en el mismo ámbito en el que se realiza el procedimiento, ya que el material puede ser tan escaso que podría deteriorarse en el traslado. La observación de una única gota de un material de punción puede ser lo que permita el diagnóstico^{24,29}.

El material obtenido por escarificación, por punción o biopsia se puede observar montado con solución fisiológica, agua destilada o HOK 20% al 40% o con calcoflúor (en este último caso será observado con microscopio de fluorescencia).

En la microscopía se pueden observar filamentos anfractuados, de 5-15 µm



de ancho, con áreas dilatadas y otras colapsadas, cenocíticas, aunque puede observarse algún tabique. Si se ven filamentos ramificados, la ramificación será en un ángulo de 90° y no en 45° como la visualizada en el género *Aspergillus*. Se requiere de un observador avezado para no confundir los filamentos de un hongo del orden mucorales con fibrina, pseudomicelios o en el caso de material cerebral, con axones²⁹.

Si el material es una biopsia, se recomienda no macerar ya que se destruyen los elementos fúngicos. En este caso se realizan improntas y se corta el material en pequeños trozos para su siembra.

La siembra del material se realiza en medios habituales sin cicloheximida como: agar Sabouraud glucosado, agar Sabouraud miel, agar lactrimel, etc., y se incuba a 28°C y 37°C. Después de dos a tres días de incubación, se puede observar el crecimiento de un hongo que es inicialmente blanco y llena rápidamente la placa o el tubo de cultivo. La coloración con lactofenol permitirá la identificación de la pertenencia a los mucorales. El arribo al género y la especie requerirá de mayor tiempo para lo que se recomienda la derivación de la cepa a un centro micológico de referencia para su identificación final.

La identificación requerirá de la observación de filamentos cenocíticos con la presencia de esporangios que diferencia a cada especie: rizoides, columelas, esporangiolos, etc. Es importante que el diagnóstico inicial permita presumir que el aislamiento corresponde a un *Rhizopus* por la presencia de rizoides en oposición al esporóforo que lleva el esporangio, este género es el más frecuentemente reportado y puede ser resistente al posaconazol. Si se trata de un *Mucor*, no presenta rizoides, se lo reporta como sensible al posaconazol. La presencia de esporangiolos (esporos individualmente contenidos dentro de una vesícula) podría corresponder a *Cunninghamella*, resistente a la anfotericina B, o a la presencia de un esporóforo largo que finaliza con una dilatación semejante a una copa de champagne alargada y que permite la presunción de un *Apo-physomyces* más vinculado a las mucormicosis por inoculación de los países tropicales como India o México. Más de 50% de los cultivos son negativos²⁹.

3. Anatomía patológica

El material que ingrese al estudio histológico puede ser observado con HE,



Grocott o PAS. Es importante la observación de la angio-invasión, así como recordar que, en muchas oportunidades, el patólogo solamente podrá informar de filamentos fúngicos y no siempre podrá discriminar entre un filamento cenocítico y uno tabicado³⁰.

4. Diagnóstico molecular

Las técnicas moleculares han permitido comprender mejor la epidemiología de la mucormicosis y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. La amplificación por PCR y la secuenciación se aplicaron primero para identificar mejor los aislados que crecían a partir de cultivos de biopsias o muestras de lavado broncoalveolar que se recogieron en pacientes con infección por *Mucorales*. Posteriormente, se utilizaron técnicas moleculares para identificar el hongo directamente a partir de los tejidos infectados o del lavado broncoalveolar, y ayudaron a identificar con precisión los hongos *Mucorales* en muestras de tejidos cuando los cultivos eran negativos. Sin embargo, estas herramientas requieren un muestreo invasivo (biopsia, lavado broncoalveolar), que no es factible en pacientes en mal estado en unidades de Hematología o Cuidados Intensivos. Muy recientemente, los procedimientos basados en la PCR para detectar ADN de *Mucorales* en muestras no invasivas, como plasma o suero, han demostrado su eficacia en el diagnóstico precoz de la mucormicosis en todos los pacientes, sea cual sea su estado clínico, y estos procedimientos se están convirtiendo en esenciales para mejorar la evolución de los pacientes³¹⁻³³. (Tabla 3).

**Tabla 3. Pruebas moleculares desarrolladas en estudios para el diagnóstico de mucormicosis.**

Muestras utilizadas	Método
Cultivos	MALDI-TOF MS Utilizando bases de datos de referencia comerciales o <i>in house</i> .
Tejidos	PCR semianidada dirigida al ADNr 18S , tiempo de respuesta de <48 horas PCR cuantitativa en tiempo real multiplex (qPCR) dirigida a la región ITS1/ITS2 con sondas específicas para <i>R. oryzae</i> , <i>R. microsporus</i> y <i>Mucor spp.</i> PCR acoplada a la espectrometría de masas por ionización de electrospray (PCR/ESI-MS) para muestras de tejido con microscopía
Lavado Bronquioalveolar	PCR seguida de un análisis de fusión de alta resolución (PCR/HRMA) S 100% E 93%
Muestras de Sangre	qPCR en tiempo real. Preceden en 3 días a la radiología, 3 horas de respuesta, S 81% a 92%. qPCR dirigida a fragmentos específicos del gen 18S rDNA.
Orina	Genes de las proteínas que codifican el recubrimiento de las esporas (Coth).
Investigar de Brotes	Técnica de secuenciación del genoma completo (WGS)

Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger AP. Molecular Strategies to Diagnose Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019 Mar 20;5(1):24. doi: 10.3390/jof5010024. PMID: 30897709; PMCID: PMC6463105.

VI. Tratamiento

El tratamiento de la mucormicosis es multimodal que incluye tratamiento antifúngico específico, cirugía agresiva y terapia adyuvante^{24,34-37}. (Tabla 4)

1. Antifúngicos

Anfotericina B en formulaciones Lipídicas

Anfotericina B liposomal (AMB-L) es el fármaco de elección para el tratamiento de la mucormicosis, su menor toxicidad y tolerancia permite usar mayores dosis. Está indicada cuando hay compromiso del sistema nervioso central. Anfotericina complejo lipídico es una alternativa de tratamiento en aquellos países que no tienen disponible AMB-L disponible.

La dosis sugerida es de 5 mg/kg de peso al día. Si no se dispone de formulación de anfotericina B lipídica, hasta obtenerla se deberá utilizar anfotericina deoxicolato, teniendo presente que en la actualidad las guías no recomiendan su uso por la alta toxicidad, la dosis recomendada es de hasta 1,5 mg/kg/día.



Isavuconazol (ISV)

Fue aprobado para el tratamiento de la mucormicosis en marzo de 2015³⁵. La aprobación de este medicamento se basó en un ensayo no comparativo, de un solo brazo, abierto, emparejado, de casos y controles (VITAL). En el estudio se incluyeron 149 pacientes, 37 con mucormicosis probada (86%) o probable (14%). En el estudio 21 pacientes recibieron tratamiento primario con ISV, 11 pacientes recibieron terapia de rescate con ISV y 5 lo recibieron porque fueron intolerantes a otros antimicóticos. Los controles se obtuvieron del registro Fungiscope y fueron tratados con anfotericina (67% liposomal, 12% de complejo lipídico, 21% de desoxicolato). Los pacientes tratados con isavuconazol y anfotericina tuvieron una mortalidad por todas las causas ponderada en el día 42 similar al 33% y al 41%, respectivamente. Los pacientes recibieron ISV durante una mediana de 84 días en comparación con 18 días para la anfotericina, lo que sugiere una mejor tolerancia en la rama de ISV³⁶. ISV tiene una excelente biodisponibilidad oral, está disponible en formulación intravenosa, que no contiene el agente solubilizante nefrotóxico ciclodextrina; el paso de vía intravenosa a oral no requiere ajuste de dosis; tiene interacciones mínimas CYP3A4, lo que reduce la necesidad de monitoreo sérico³⁹.

Dosis de carga: Cada vial para administración intravenosa contiene 200 mg de ISV (equivalente a 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio y cada cápsula dura de ISV es de 100 mg (equivalente a 186,3 mg de Isavuconazonio).

La dosis de carga es de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372,6 mg de isavuconazonio) cada ocho horas por seis dosis (48 horas) para luego continuar con dosis de mantención de 200 mg al día (equivalente a 372,6 mg de isavuconazonio) por una vez al día.

Posaconazol

Aprobado por FDA en el año 2014, ha demostrado ser efectivo en la profilaxis de infecciones invasoras por hongos filamentosos (aspergilosis y mucormicosis)⁴⁰. Los comprimidos de liberación prolongada son la formulación recomendada, ya que no tienen los problemas de absorción presentes en la suspensión oral. La formulación intravenosa usa como solvente a la ciclodextrina que es nefrotóxico por lo que se debe tener precaución en los pacientes con



insuficiencia renal. La monitorización terapéutica de fármacos debe considerarse en pacientes que usan fármacos inhibidores CYP450⁴¹.

Una revisión de 96 pacientes con mucormicosis tratados con posaconazol, observó respuesta completa en 62 (64,6%) pacientes, respuesta parcial en 7 (7,3%) pacientes y la estabilización de la enfermedad en 1 (1%) paciente, la mortalidad global fue de 24%⁴¹.

Combinación de Antifúngicos

El enfoque consiste en combinar la anfotericina liposomal (L-AMB) con otros agentes (caspofungina, posaconazol, isavuconazol y quelantes del hierro) con el objetivo de lograr sinergismo y que permitan reducir la dosis de L-AMB^{42,43}.

Existen pocos antifúngicos/formulaciones en fase de desarrollo (anfotericina oral, ibrexafungerp y fosmanogepix) para el tratamiento de las infecciones invasivas por mohos. Estos fármacos se encuentran en fase de estudio 2/3, y se necesitan más datos antes de utilizarlos en infecciones por Mucorales como terapia combinada⁴⁴.

Además de las combinaciones antifúngicas, algunos otros agentes terapéuticos se han incorporado con AMB-L con resultados dispares a lo largo de los años. La adquisición de hierro por parte del huésped es la clave de la patogénesis de *Mucorales*. Por lo tanto, la privación de hierro como complemento de los antifúngicos parece atractiva para lograr mejores resultados, pero aún los resultados no se han reflejado en los estudios⁴⁵.

2. Manejo quirúrgico

La resección quirúrgica de los tejidos necróticos es central en el tratamiento de la mucormicosis. El abordaje endoscópico se prefiere a la cirugía abierta en pacientes con enfermedad temprana y limitada con comorbilidades médicas significativas. La cirugía abierta se prefiere para enfermedad extensa e incluyen maxilectomía, resección craneofacial, etc. Los procedimientos deben repetirse las veces que sean necesarias.

Un estudio retrospectivo que analizó 30 casos propios y 225 de la literatura observó que la mortalidad de los pacientes tratados quirúrgicamente fue 11% frente al 68% de los tratados solo medicamento ($p=0,0004$)^{46,51}.



3. Terapias adyuvantes

Revertir la inmunosupresión es otro pilar importante en el tratamiento:

- Pacientes oncohematológicos, realizar esfuerzos para revertir la neutropenia con factores estimulantes de colonias y en casos seleccionados transfusiones de glóbulos blancos.
- Control glucémico y de la acidosis agresivamente en pacientes diabéticos.
- En individuos con inmunosupresión relacionada a corticoesteroides (enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos sólidos) considerar formas de inmunosupresión alternativa.

Otras terapias que pueden tener rol en el tratamiento de la mucormicosis son:

- Los quelantes del hierro, que actuarían reduciendo el hierro disponible y consecuentemente inhibiendo el crecimiento de los hongos. Deferasirox, no ha demostrado utilidad en pacientes oncohematológicos y con cáncer, pero parecería ser de utilidad en pacientes diabéticos con cetoacidosis donde el pH bajo aumenta los niveles de hierro no unido a tejidos promoviendo el crecimiento del hongo en los tejidos⁴⁷.
- El oxígeno hiperbárico, actuaría mejorando la función de los neutrófilos, inhibiendo el crecimiento de los hongos y mejorando la cicatrización de las heridas. Se ha propuesto como complemento del tratamiento quirúrgico y antifúngico para la mucormicosis, particularmente en pacientes diabéticos con sinusitis, o en la mucormicosis cutánea, pero no hay estudios controlados que avalen su eficacia

Dada la evidencia limitada, el beneficio relativo de las estrategias complementarias debe equilibrarse con el costo y el potencial de daño, en una base individual del paciente.

Tabla 4. Estrategias para el tratamiento de la Mucormicosis

Manejo Multimodal	Antifúngicos, Cirugía y Estabilización de las condiciones subyacentes.
Fase de Inducción	Anfotericina Liposomal (Ambisome): 5 mg/kg (mejor tolerada y el medicamento de elección en el tratamiento de la mucormicosis). Anfotericina B complejo Lipídico es una alternativa (Albecet): 5 mg/kg Anfotericina deoxicolato (no recomendada): 1,5 mg/kg Isavuconazol: En Pacientes que no toleran Anfotericina B liposomal, en pacientes refractarios a terapia con anfotericina liposomal y en pacientes con evolución favorable en que puede descalar a terapia oral. Dosis de carga de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372,6 mg cada 8 h por 6 dosis (IV/VO); continuando con dosis de mantención IV/oral de 200 mg día de isavuconazol (equivalente a 372, mg de isavuconazonio).
Fase de Consolidación y de Profilaxis secundaria Evaluación de la respuesta clínica y radiológica al tratamiento	Dosis de carga de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372,6 mg cada 8 h por 6 dosis (IV/VO); continuando con dosis mantención IV/oral de 200 mg día de isavuconazol (equivalente a 372, mg de isavuconazonio). Posaconazol en tabletas, 300 mg/d. Logrando niveles en sangre >1 mcg/mL.
Fase de Rescate No hay respuesta clínica y radiológica o progresión de la enfermedad	Considerar aumentar la dosis de Anfotericina B liposomal a 10 mg/kg/día. Considerar GM-CSF (250 µg/m ² /día) Considerar INF- (50 µg/m ²) 3 por semana Considerar transfusiones de Globulos Blancos. Considerar deferasirox si hay sobrecarga de hierro.

Adaptado de: Sipsas, N., Gamaletsou, M., Anastasopoulou, A., & Kontoyiannis, D. (2018). Therapy of Mucormycosis. *Journal Of Fungi*, 4(3), 90. doi: 10.3390/jof4030090
 Tissot, F.; Agrawal, S.; Pagano, L.; Petrikos, G.; Groll, A.H.; Skiada, A.; Lass-Flörl, C.; Calandra, T.; Viscoly, C.; Herbrecht, R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017, 102, 433–44



Bibliografía

1. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020 Nov 2;6(4):265. doi: 10.3390/jof6040265.
2. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):556-69. doi: 10.1128/CMR.18.3.556-569.2005.
3. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007 Nov;9(6):435-40. doi: 10.1007/s11908-007-0066-4.
4. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb;54 Suppl 1(Suppl 1):S8-S15. doi: 10.1093/cid/cir864.
5. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jan;25(1):26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
6. Dannaoui E. Antifungal resistance in mucorales. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Nov;50(5):617-621. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.010.
7. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019 Mar 21;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026.
8. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al; MucoCovi Network3. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis*. 2021 Sep;27(9):2349-2359. doi: 10.3201/eid2709.210934.
9. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):634-53. doi: 10.1086/432579.
10. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses*. 2019 Sep;62(9):730-738. doi: 10.1111/myc.12958.
11. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect*. 2009 Oct;15 Suppl 5:93-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02988.x.
12. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Sep;67(9):2268-73. doi: 10.1093/jac/dks189.
13. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebajo T, et al. Ne-



- crotyzing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. N Engl J Med. 2012 Dec 6;367(23):2214-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204781.*
14. Dignani MC, Santander J, Refojo N, Abrantes R, Hevia A, Clara L, et al. Osteomielitis por Mucorales (OMM) Asociada a Artroscopia de Reparación de Ligamento Cruzado Anterior: Investigación Epidemiológica y Recomendaciones para su Prevención. 2018;25(3):92-99. Disponible en: <https://www.revistaartroscopia.com.ar/ediciones-anteriores/112-volumen-05-numero-1/volumen-25-numero-3/833-osteomielitis-por-mucorales-omm-asociada-a-artroscopia-de-reparacion-de-ligamento-cruzado-anterior-investigacion-epidemiologica-y-recomendaciones-para-su-prevencion>
 15. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis--from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jun;20 Suppl 6:60-6. doi: 10.1111/1469-0691.12566.
 16. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. p48. ISBN: 978-92-4-006024-1. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241>
 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 Apr 15;7(4):298. doi: 10.3390/jof7040298.
 18. McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope.* 1982 Oct;92(10 Pt 1):1140-3. PMID: 7132514.
 19. Ismail MH, Hodkinson HJ, Setzen G, Sofianos C, Hale MJ. Gastric mucormycosis. *Trop Gastroenterol.* 1990 Apr-Jun;11(2):103-5. PMID: 2219440.
 20. Riera F, Marangoni LD, Allende BL, Allende C, Minoldo E, Martinatto C, Paoletti OA, Bergallo C. Mucormycosis: revisión de casos y actualización. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 14 de diciembre de 2014; 71(4):192-8. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/11269>.
 21. Cocanour CS, Miller-Crotchet P, Reed RL 2nd, Johnson PC, Fischer RP. Mucormycosis in trauma patients. *J Trauma.* 1992 Jan;32(1):12-5. doi: 10.1097/00005373-199201000-00003.
 22. Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Mucormycosis: Una micosis emergente. *Medicina (B. Aires).* febrero 2012;72(1):23-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000100006
 23. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(suppl_1):i19-i28. doi: 10.1093/jac/dkx030.
 24. 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 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
25. Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, Parekh ND, Lombardi PJ, Hart EM. Pulmonary Mucormycosis: Risk Factors, Radiologic Findings, and Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2020 May-Jun;40(3):656-666. doi: 10.1148/rg.2020190156.
 26. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base*. 2009 Mar;19(2):117-25. doi: 10.1055/s-0028-1096209.
 27. Prabhakar A, Prabhakar N, Garg M, Kumar A. The Integral Role of Radiology in the Diagnosis and Management of COVID-19-Associated Mucormycosis Infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2022 Feb 9;106(4):1022-5. doi: 10.4269/ajtmh.21-1135.
 28. Joshi AR, Muthe MM, Patankar SH, Athawale A, Achhapalia Y. CT and MRI Findings of Invasive Mucormycosis in the Setting of COVID-19: Experience From a Single Center in India. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Dec;217(6):1431-1432. doi: 10.2214/AJR.21.26205.
 29. Garcia-Hermoso D. Diagnostic microbiologique des mucormycoses [Laboratory diagnosis of mucormycosis]. *Med Sci (Paris)*. 2013 Mar;29 Spec No 1:13-8. French. doi: 10.1051/medsci/201329s104.
 30. Ponnaiyan D, Anitha CM, Prakash PSG, Subramanian S, Rughwani RR, Kumar G, Nandipati SR. Mucormycosis diagnosis revisited: Current and emerging diagnostic methodologies for the invasive fungal infection (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Dec 5;25(1):47. doi: 10.3892/etm.2022.11746.
 31. Normand AC, Cassagne C, Gautier M, Becker P, Ranque S, Hendrickx M, Piarroux R. Decision criteria for MALDI-TOF MS-based identification of filamentous fungi using commercial and in-house reference databases. *BMC Microbiol*. 2017 Jan 31;17(1):25. doi: 10.1186/s12866-017-0937-2.
 32. Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger AP. Molecular Strategies to Diagnose Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019 Mar 20;5(1):24. doi: 10.3390/jof5010024.
 33. Hammond SP, Bialek R, Milner DA, Petschnigg EM, Baden LR, Marty FM. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol*. 2011 Jun;49(6):2151-3. doi: 10.1128/JCM.00256-11.
 34. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1216-24. doi: 10.1182/blood-2011-03-316430.
 35. Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options. *Ann Pharmacother*. 2016 Sep;50(9):747-57. doi: 10.1177/1060028016655425.
 36. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2018 Jul 31;4(3):90. doi: 10.3390/jof4030090.
 37. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-



444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
38. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinker SR, Oren I, Pappas PG, Ráčil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JH, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJGT; VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):828-837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
 39. Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist.* 2016 Dec 7;9:291-300. doi: 10.2147/IDR.S102207.
 40. Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis.* 2008 May 15;46(10):1626-7; author reply 1627-8. doi: 10.1086/587177.
 41. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol.* 2013 Aug;39(3):310-24. doi: 10.3109/1040841X.2012.711741.
 42. Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, Lewis RE, Lortholary O, Petrikos G, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how? *Clin Infect Dis.* 2012 Feb;54 Suppl 1(Suppl 1):S73-8. doi: 10.1093/cid/cir885.
 43. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with hematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Sep;22(9):811.e1-811.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.029.
 44. Johnson MD. Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Jun;35(2):341-371. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.005.
 45. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, Fredricks D, Brass EP. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Mar;67(3):715-22. doi: 10.1093/jac/dkr375.
 46. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1994 Apr;57(4):1044-50. doi: 10.1016/0003-4975(94)90243-7.
 47. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jul;11(7):515-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01170.x.

