

Mucormicosis cutánea. Micosis insospechada potencialmente mortal: revisión de tema y reporte de caso clínico

Adriana Zamudio¹; María Camila Vargas²; Francisco Camacho³

RESUMEN

Las mucormicosis son infecciones que muestran un comportamiento agresivo y alta mortalidad producidas por hongos filamentosos aseptados que afectan principalmente a las personas inmunocomprometidas. La puerta de entrada al organismo se corresponde con las diferentes formas de presentación clínica. Se requiere de la sospecha diagnóstica temprana e iniciar rápidamente el tratamiento para mejorar el pronóstico.

Reportamos el caso de una mujer de 59 años, sin enfermedades asociadas, quien después de sufrir un traumatismo contuso presentó una extensa zona de necrosis localizada en la región frontal, con posterior diseminación por el compromiso ocular y sistémico que derivó en desenlace fatal. El diagnóstico se basó en los hallazgos clínicos, el examen directo con KOH tomado por aspiración del tejido ocular y la biopsia de piel, en los cuales se reconocieron hifas hialinas gruesas con extensa necrosis supurativa. A partir de este caso, se discuten las características más importantes de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad fúngica invasiva; Mucormicosis cutánea; Mucormicosis; Zigomicosis.

1. Médica residente de tercer año de Dermatología, Universidad de Cartagena, Departamento Clínico, Cartagena, Colombia.
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1268-5452>
2. Médica internista, Universidad de Cartagena, Departamento Clínico, Cartagena, Colombia.
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5420-2191>
3. Docente de Dermatología, Universidad de Cartagena, Departamento Clínico, Cartagena, Colombia.
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8385-6351>

Correspondencia: Adriana Zamudio-Barrientos; **email:** azamudiob@unicartagena.edu.co

Recibido: 08/06/21; **aceptado:** 19/09/21

Cómo citar: Zamudio, A; Vargas, MC; Camacho, F. Mucormicosis cutánea. Micosis insospechada potencialmente mortal. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 29(4): octubre - diciembre, 2021, 282-294. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1606>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

CUTANEOUS MUCORMYCOSIS, LIFE-THREATENING UNSUSPECTED MYCOSIS; CASE REPORT AND REVIEW

SUMMARY

Mucormycoses are infections with an aggressive behavior and high mortality caused by aseptate filamentous fungi that mainly affect immunocompromised individuals. The entrance gate of the fungus into the body corresponds to the different forms of clinical presentation. Early diagnostic suspicion and prompt initiation of treatment are required to improve prognosis.

We report the case of a 59-year-old woman, with no associated diseases, who after a blunt trauma presented an extensive area of necrosis located in the frontal region, with subsequent dissemination due to ocular and systemic involvement that resulted in fatal outcome. The diagnosis was based on clinical findings, direct examination with KOH taken by aspiration of ocular tissue and skin biopsy, in which thick hyaline hyphae with extensive suppurative necrosis were recognized. Based on this case, the most important characteristics of this disease are discussed.

KEY WORDS: Cutaneous mucormycosis; Invasive fungal disease; Mucormycosis; Zygomycosis.

INTRODUCCIÓN

Las mucormicosis son infecciones fúngicas producidas por hongos filamentosos aseptados, del orden de los mucorales, que tienen un comportamiento agudo y alta mortalidad y afectan, en su mayoría, a personas con alguna condición de inmunocompromiso. La puerta de entrada del hongo al organismo (inhalación, ingestión o inoculación) se corresponde con las diferentes formas clínicas de mucormicosis: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gástrica, diseminada y presentaciones poco frecuentes. Para el diagnóstico y el tratamiento se requiere de la demostración del hongo por diferentes métodos. La sospecha temprana y las intervenciones inmediatas pueden mejorar el pronóstico de los pacientes. Se presenta un caso clínico grave de esta enfermedad y se revisan sus aspectos más relevantes.

METODOLOGÍA

Reporte de un caso clínico y revisión narrativa de la literatura basados en series de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis de la información publicada entre el período 2000 y 2021. Términos de búsqueda: “zygomycosis”, “mucormicosis”, “cutaneous mucormycosis” y “invasive fungal disease”. Bases de datos consultadas: PubMed, Scopus y LILACS.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 59 años, ama de casa, residente en Cartagena de Indias, Colombia, sin antecedentes patológicos conocidos, que acude al Hospital Universitario del Caribe con un cuadro clínico de tres semanas de evolución consistente en cefalea y una herida en la región frontal izquierda subsecuente a un traumatismo contundente con el borde de una puerta de madera, con posterior aparición de tumefacción, eritema, calor y dolor asociados a fiebre sin respuesta a los analgésicos de venta libre (**Figuras 1 y 2**). En la exploración física se observa úlcera de 4 × 5 cm, bordes planos bien definidos, centro necrótico con eritema y edema perilesional que se extienden al globo ocular ipsilateral.

La paciente es hospitalizada con impresión diagnóstica inicial de infección de piel y tejidos blandos tipo celulitis abscedada, para lo cual se inicia tratamiento con antibiótico de amplio espectro. Se solicitan paraclínicos de extensión y valoración por cirugía plástica, quienes teniendo en cuenta dicho diagnóstico, realizan desbridamiento quirúrgico y toman muestras para biopsia y cultivo, en los cuales se reporta extensa zona de necrosis y cultivo para hongos de micosis profunda negativos (**Figura 3**). Estudios complementarios reportan hemoglobina glicosilada en 5,7 %, VIH negativo y resonancia magnética cerebral donde se observa aumento del grosor, alteración de la morfología y señal



Figura 1. Fotografía tomada a la semana de sufrida la contusión, en donde se observa dermatosis localizada en el rostro, constituida por la presencia de equimosis central rodeada por una placa eritematosa, de bordes bien definidos y regulares, con extensión a ambas regiones frontales. Imagen aportada por los familiares de la paciente.



Figura 2. Fotografía tomada a las dos semanas de sufrida la contusión. Se observa un aumento del halo equimótico con centro necrótico. Imagen aportada por los familiares de la paciente.



Figura 3. Úlcera subsecuente al desbridamiento quirúrgico con bordes planos, bien definidos, eritema, edema y halo equimótico perilesional que se extienden al globo ocular ipsilateral.

de intensidad de los tejidos blandos periorbitarios izquierdos y prefrontales bilaterales, sin identificación de lesiones de la tabla ósea, meninges ni encéfalo en los cortes aportados (**Figura 4**).

En cuanto a la evolución, la paciente presenta deterioro del cuadro con anemia grave, con posterior requerimiento transfusional en múltiples ocasiones. Presenta signos de disfunción orgánica múltiple y requiere intubación orotraqueal. Se tomó nueva muestra por aspirado del tejido ocular para directo y KOH, en donde se observaron hifas anchas en forma de cinta, de 5 a 15 micras de diámetro, sin septos y con bifurcaciones en ángulo recto; biopsia de piel que muestra hifa con similares características asociadas a extensas zonas de necrosis supurativa y nuevo cultivo para hongos de micosis profunda reportado como negativo para crecimiento (**Figuras 5 y 6**). Teniendo en cuenta las características fenotípicas convencionales de las hifas encontradas en el KOH y en la biopsia de piel, se decide configurar el diagnóstico de probable mucormicosis cutánea diseminada. Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal en 5 mg/kg/día por vía intravenosa (IV) sin respuesta clínica favorable y con

persistencia de la fiebre con extensa zona de necrosis que comprometió más del 50 % del rostro (**Figura 7**). Ante la persistencia del deterioro clínico y luego de 38 días de hospitalización, finalmente la paciente fallece.

DISCUSIÓN

Los mucorales representan el orden más prominente dentro de los hongos zigospóricos, previamente clasificados en la clase de los zigomicetos. Dentro de los zigomicetos, los órdenes más relevantes, y que se relacionan con infecciones humanas y animales, son los *Entomophthorales*, los *Mucorales* y los *Mortierellales*⁽¹⁾, siendo los dos primeros los causantes más importantes de infecciones de gravedad variable en humanos, denominadas, respectivamente, entomofotoromicosis y mucormicosis⁽²⁾. Dentro del orden de los mucorales, los géneros *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor* y *Rhizopus* son los más importantes patógenos humanos⁽³⁾, cuyas esporas se encuentran usualmente en el suelo, heces de animales, materia inorgánica de otras fuentes y como patógenos oportunistas de plantas, animales y humanos^(4, 5). Estos hongos filamentosos tienen una

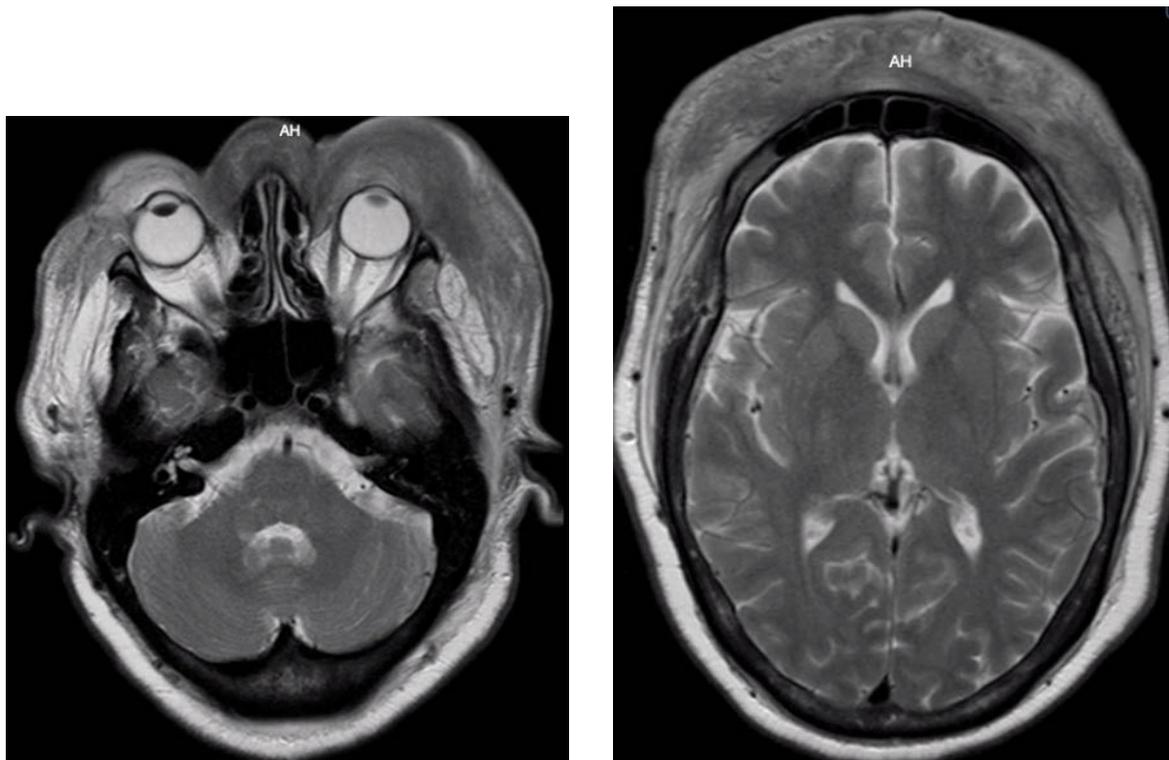


Figura 4. Cortes axiales de una resonancia potenciada en T2. Se observa aumento del grosor, alteración de la morfología y señal de intensidad de los tejidos blandos periorbitarios izquierdos y prefrontales bilaterales, sin identificación de lesiones de la tabla ósea, meninges ni encéfalo en los cortes aportados.

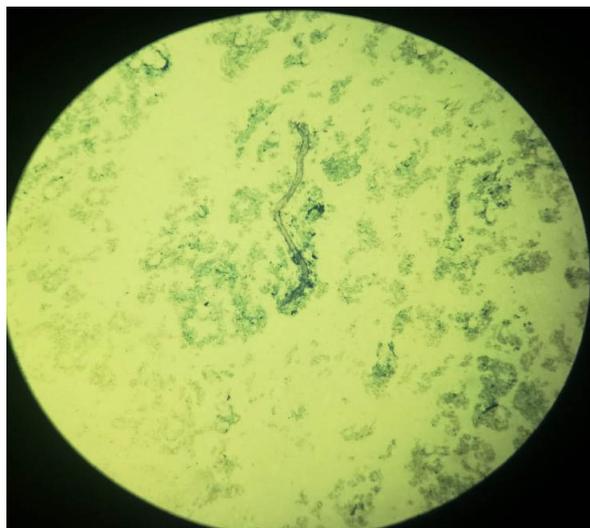


Figura 5. KOH y directo tomados por aspiración del tejido ocular. Hifas anchas en forma de cinta, de 5 a 15 micras de diámetro, sin septos y con bifurcaciones en ángulo recto.

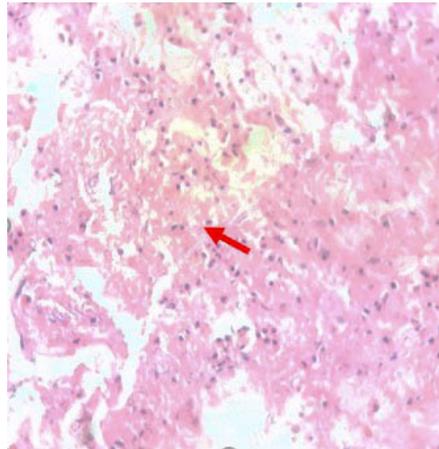


Figura 6. Biopsia de la paciente donde se reconocen hifas hialinas gruesas (flecha roja) con extensa necrosis supurativa. Hematoxilina-eosina 40x.



Figura 7. Extensa zona de necrosis que compromete más del 50 % de la superficie del rostro.

alta capacidad invasora y pueden diseminarse rápidamente a tejidos profundos.

Dependiendo de su presentación clínica y predilección anatómica, las mucormicosis usualmente se agrupan en seis síndromes primarios: 1) mucormicosis con compromiso sinusal (mucormicosis rinoorbital o rinocerebral); 2) mucormicosis pulmonar; 3) mucormicosis cutánea; 4) mucormicosis gastrointestinal; 5) mucormicosis diseminada; y 6) mucormicosis con

manifestaciones raras (endobronquial, endocarditis y absceso cerebral); estos síndromes pueden presentarse de forma aislada o pueden solaparse en un mismo paciente⁽⁶⁾. El caso clínico presentado se trata de una forma de mucormicosis, inicialmente con compromiso cutáneo aislado, pero con evolución hacia una forma cutánea diseminada con infección fúngica invasiva probada por los hallazgos basados en las características fenotípicas convencionales en el KOH de tejido ocular y la biopsia de piel.

EPIDEMIOLOGÍA

La mucormicosis corresponde a la tercera causa de infección fúngica invasiva más frecuente después de la candidiasis y la aspergilosis ⁽⁷⁾; sin embargo, sigue siendo una enfermedad poco frecuente, incluso en pacientes de alto riesgo, donde representa entre el 8,3 % y el 13 % de todas las infecciones fúngicas encontradas en necropsias de pacientes con neoplasias hematológicas ⁽⁸⁾. La incidencia y la prevalencia globales son difíciles de calcular dado que no es una enfermedad de notificación obligatoria y el riesgo varía acorde con la región estudiada; en series extranjeras se ha reportado una incidencia anual de 1,7 casos/1.000.000 de habitantes ⁽⁹⁾.

En la revisión que agrupa el mayor número de pacientes (929) desde 1940 hasta el 2003, el 65 % de los pacientes fueron hombres, la comorbilidad más asociada fue la diabetes *mellitus* (36 %), seguida por los cánceres hematológicos (17 %) y el trasplante de órganos sólidos (12 %). En todas sus formas, la mucormicosis alcanzó una mortalidad acumulada del 54,25 % y entre los géneros más implicados están *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*. Las formas más frecuentes de manifestación, en orden de importancia, fueron: rinocerebral, pulmonar y cutánea; esta última asociada a traumatismo como principal desencadenante (34 %). De la forma cutánea se sabe que es la principal forma de presentación en pacientes sin condiciones de base asociadas (50 %), que la gran mayoría estaba localizada en la piel (56 %), con extensión profunda a otros tejidos contiguos (24 %), diseminada a otros órganos distantes (20 %) y como manifestación en la piel por diseminación hematogena desde otros órganos (en solo el 3 % de los casos) ⁽¹⁰⁾. En la revisión más reciente sobre mucormicosis cutánea, basada en el reporte nacional de pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, la tasa de incidencia estimada para la mucormicosis cutánea fue de 0,43 casos por cada millón de personas al año; la mediana de edad para esta condición fue de 49,5 años (19-59); los cánceres hematológicos y el trasplante de órganos sólidos a menudo acompañados de infecciones de piel y tejidos blandos fueron las condiciones predisponentes más frecuentes ⁽¹¹⁾. Las tasas de mortalidad de la mucormicosis cutánea dependen del grado de extensión: para la infección localizada, varía del 4 % al 10 %, en infección profunda, del 26 % al 43 %, y en la enfermedad diseminada, del 50 % al 94 % ⁽¹²⁾.

Respecto a la epidemiología local en Suramérica, una revisión realizada entre el 2000 y el 2018 resaltó que

en el 83 % de los casos se utilizó el estudio histopatológico para establecer el diagnóstico, en el 53 % se usó la histopatología sumada al cultivo, y de todos, el 88 % de los casos fueron clasificados como casos probados, basados en las características fenotípicas convencionales. Parece también que existen diferencias en la epidemiología de la mucormicosis entre países desarrollados y en desarrollo, dado que en los países en desarrollo los precipitantes más frecuentes son la diabetes y el trauma ⁽¹³⁾. En Colombia, por ejemplo, durante el desastre natural ocurrido en Armero, se reportaron ocho casos de mucormicosis ⁽¹⁴⁾; se ha estimado, además, una tasa de incidencia anual de 0,2 casos de mucormicosis por cada 100.000 habitantes ⁽¹⁵⁾. Un estudio publicado en el 2018, y que incluyó 60 casos reportados entre 1961 y 2017, evidenció en nuestro país un subregistro importante; también notificó que las especies del género *Rhizopus* fueron los organismos más frecuentemente aislados y que los factores de riesgo son muy similares a los indicados por otros informes internacionales ⁽¹⁶⁾.

FACTORES DE RIESGO

Casi todos los pacientes con mucormicosis invasiva tienen alguna enfermedad subyacente que predispone a la infección e influye en la presentación clínica. Las enfermedades subyacentes más comunes son diabetes *mellitus*, particularmente los pacientes con cetoacidosis, neoplasias malignas hematológicas, trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos, tratamiento con deferroxamina, sobrecarga de hierro, VIH-sida, uso de drogas inyectables, ingesta de corticosteroides, traumatismos y quemaduras, desastres naturales, desnutrición, profilaxis con voriconazol, infecciones causadas por asistencia hospitalaria mediante vendajes, férulas y sitios quirúrgicos en donde la piel es el sitio de infección más frecuente ⁽¹⁰⁻¹³⁾. Actualmente también se han notificado algunos casos de mucormicosis asociados a la infección por coronavirus y algunos brotes específicos en India en pacientes masculinos, diabéticos en su gran mayoría, con la forma rinoorbital cerebral, que habían recibido tratamiento con corticosteroides recientemente como parte del manejo para la enfermedad por coronavirus ⁽¹⁷⁾; sin embargo, hasta el momento, la relación no es muy clara y se sugiere que el estado crítico de estos pacientes lleva a la coinfección y a las complicaciones causadas por los mucorales.

FISIOPATOLOGÍA

En el caso de la forma de presentación con compromiso cutáneo, la inoculación de esporas en el tejido subcutáneo ocurre por una alteración en la barrera natural de la piel, por traumatismos, mordeduras de animales, realización de tatuajes o en sitios de inyección⁽¹⁸⁾, con una posterior activación de mecanismos de inmunidad celular, proliferación fúngica y angioinvasión con diseminación hematogena; sin embargo, no solo las esporas vivas tienen potencial de generar destrucción tisular, también se ha sugerido que los componentes secretados por el hongo (micotoxinas) pueden ser tóxicos para las células endoteliales⁽¹⁹⁾ y que estas micotoxinas pueden producirse no solo por el hongo mismo, sino a través de bacterias intracelulares endosimbióticas del género *Burkholderia*⁽²⁰⁾, lo que sugiere que existe más de un mecanismo relacionado con la virulencia de estos microorganismos. Otro mecanismo de adquisición de la infección es la forma nosocomial. Dentro de los factores de riesgo hospitalarios se incluyen los accesos venosos contaminados, las heridas por quemaduras y las heridas posquirúrgicas.

Existen otros factores ampliamente estudiados que también pueden contribuir con la patogénesis del hongo, siendo de especial interés la relación entre los escenarios de sobrecarga de hierro y la mucormicosis⁽²¹⁾. Los hongos adquieren el hierro del huésped utilizando sideróforos (quelantes de hierro de bajo peso molecular) o permeasas de alta afinidad por el hierro, que permiten la utilización del hierro libre de huésped para el metabolismo fúngico⁽²²⁾. Por tanto, en situaciones en las cuales se aumente la disponibilidad de hierro libre, como en los escenarios de transfusiones sanguíneas múltiples, la cetoacidosis diabética –por la disminución en el pH, que facilita la disociación del hierro de la transferrina– y, en el pasado, la administración de deferoxamina en pacientes con hemodiálisis, también se aumenta la incidencia de infecciones fúngicas invasoras, especialmente por mucorales⁽²³⁻²⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mucormicosis cutánea es la tercera forma de presentación más frecuente (11 %-19 %) después de la forma rinocerebral (39 %) y la enfermedad con compromiso pulmonar (24 %) ^(10,26,27). La infección por hongos se presenta habitualmente con síntomas muy diferentes e inespecíficos. La lesión suele comenzar como una dermatosis localizada constituida por lesiones que

van desde pápulas, pústulas, placas, vesículas, ampollas, nódulos, úlceras, costras y escaras asociadas a eritema, edema, calor local, induración y dolor, en ocasiones con una configuración de tiro al blanco, o incluso lesiones anulares como en las tiñas. Si bien estas dos últimas son las manifestaciones menos frecuentes, las características sugerentes de una celulitis, un eczema o un pioderma gangrenoso sí son muy comunes, por lo cual la sospecha clínica es muy importante dado que el diagnóstico en la mayoría de los casos suele ser muy difícil. La presentación típica es una escara necrótica que se desarrolla rápidamente cuando el paciente ha sufrido un traumatismo previo, aunque en los pacientes inmunodeprimidos, una mácula eritematosa e inespecífica, aparentemente insignificante, puede ser la manifestación de una enfermedad diseminada ^(9,28-32).

Los brazos y las piernas son los sitios más frecuentes de manifestación, aunque cualquier zona de la piel puede verse afectada. Cuando compromete al rostro, puede extenderse a la órbita, lo que resulta en dolor, proptosis, oftalmoplejía, ptosis, conjuntivitis y ceguera. En estos casos, cuando el paciente sobrevive, se hacen necesarias las prótesis maxilofaciales, múltiples colgajos libres o un trasplante facial como opciones del tratamiento reconstructivo ^(9, 33, 34).

Se reconocen dos formas de mucormicosis cutánea: *primaria*, con una puerta de entrada exclusivamente cutánea, y *secundaria*, debida a localizaciones metastásicas de una mucormicosis rinocerebral, pulmonar o gastrointestinal ⁽³⁵⁾. A su vez, la mucormicosis cutánea se clasifica como *localizada*, cuando afecta solo la piel o el tejido subcutáneo; *de extensión profunda*, cuando invade músculos, tendones o huesos; y *diseminada*, cuando involucra a otros órganos no contiguos y se asocia a signos y síntomas generales de sepsis ^(10, 11, 26).

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse clínicamente mucormicosis cutánea en pacientes que tengan lesiones necróticas de rápida y agresiva evolución, en un paciente inmunodeprimido o inmunocompetente si previamente sufrió un traumatismo, quemadura, accidente o tiene una disrupción de la barrera cutánea, también si una herida no cicatriza adecuadamente, a pesar del uso correcto de antibióticos, o si aparecen mohos en sus bordes, similar a los mohos del pan ^(7, 36).

Para la aproximación al diagnóstico de la enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos, como los mucorales, puede utilizarse la definición actualizada y revisada de infección fúngica invasiva probada publicada en septiembre de 2020 por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y la Micosis, en la cual, para el caso de los mohos, se toman como posibles formas de diagnóstico probado la observación de las hifas o las levaduras en tejido mediante un estudio histopatológico o citopatológico, examen directo microscópico, cultivo de material estéril como sangre o amplificación del ADN del hongo por PCR cuando se observan previamente en el tejido por biopsia o aspiración, asociados todos a daño tisular, clínica o hallazgos radiológicos anormales compatibles con la infección micótica⁽³¹⁾.

Debe tomarse la muestra de la biopsia idealmente del centro de la lesión, con el fin de incluir dermis y tejido celular subcutáneo, dado que los mohos con frecuencia invaden los vasos sanguíneos de estas zonas. En las biopsias pueden observarse extensas áreas de necrosis con la presencia de hifas aseptadas parecidas a cintas, con un ancho aproximado de 5 a 15 μm y ramificación irregular, que ocasionalmente ocurre en ángulos rectos. Estas estructuras son visibles con tinción de hematoxilina-eosina o mediante técnicas histoquímicas especiales tales como Grocott y ácido peryódico de Schiff (PAS), debiéndose plantear el diagnóstico diferencial con otros hongos filamentosos tales como *Aspergillus* spp.⁽²⁸⁾. Si bien la biopsia y el examen histológico de las lesiones tisulares son métodos que se utilizan para hacer un diagnóstico presuntivo, el cultivo de la muestra confirma la infección por hongos, pero en muchos casos, el hallazgo histopatológico de un organismo con una estructura morfológica típica de mucorales puede proporcionar la única evidencia de infección⁽³⁰⁾.

El uso de técnicas moleculares ha aumentado a lo largo de los años, pasando del 10 % entre 2000 y 2005 al 64 % entre 2011 y 2017, con lo cual se ha proporcionado una nueva comprensión de la epidemiología de la mucormicosis y se han mejorado las intervenciones terapéuticas. Métodos como la secuenciación del ADN basada en técnicas de PCR y la espectrometría de masas (MALDI-TOF) pueden utilizarse para la identificación del género y la especie cuando los cultivos son negativos a partir de muestras de tejido, hallazgo muy frecuente dada la baja sensibilidad del cultivo, con resultados negativos hasta en el 50 % de los casos. Para la implementación y estandarización de las pruebas

moleculares, la calidad de la técnica utilizada debe ser rigurosamente controlada y realizada en laboratorios con experticia en su ejecución, mejorando con esto la sensibilidad y la especificidad del resultado de la prueba. Por estas razones, sumadas a su costo, su uso aún no se ha generalizado en todos los medios⁽³⁷⁾.

En las guías globales para el diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis propuestas por la Confederación Europea de Micología Médica se sugiere, además, la realización de imágenes como tomografías y resonancias de las regiones anatómicas comprometidas con el fin de identificar el compromiso local o invasivo de la infección⁽³⁰⁾.

TRATAMIENTO

Debido a las dificultades para establecer un diagnóstico definitivo, muchos pacientes serán tratados empíricamente porque tienen factores de riesgo para infección, evidencia del agente infeccioso o síndromes clínicos compatibles. El tratamiento de la mucormicosis incluye tres pilares fundamentales: la terapia antifúngica, el control de las enfermedades y comorbilidades predisponentes y el desbridamiento quirúrgico. La elección de la terapia antifúngica es limitada dada la reducida susceptibilidad de los mucorales a muchos agentes antifúngicos. Sin embargo, con la llegada del posaconazol y el isavuconazol, los médicos ahora tienen acceso a una gama más amplia de opciones terapéuticas⁽³⁸⁾.

La anfotericina B liposomal intravenosa en 5 mg/kg/día es el fármaco de elección para el tratamiento inicial (recomendación fuerte a favor); el posaconazol y el isavuconazol, que también podrían ser eficaces como terapia de primera línea (recomendación moderada a favor), se administran como terapia progresiva en pacientes que no han respondido inicialmente a la anfotericina, cuya respuesta es parcial o si la enfermedad se estabiliza y se decide desescalar a tratamiento oral⁽³⁰⁾. Al desescalar la terapia a posaconazol oral, se prefiere el uso de comprimidos de liberación retardada, 300 mg cada 12 horas el primer día, seguidos de 300 mg una vez al día, tomados idealmente con alimentos, dado que la presentación en suspensión tiene limitaciones con la biodisponibilidad. Debe comprobarse la concentración sérica mínima de posaconazol después de una semana de tratamiento; se sugiere una concentración mínima $>1 \mu\text{g/mL}$, aunque se prefieren concentraciones más altas en infecciones

Puntos clave

- La mucormicosis es una infección fúngica que tiene un comportamiento agudo y agresivo que se asocia a altas tasas de mortalidad. Dependiendo de la puerta de entrada, existen diferentes formas clínicas de manifestación, entre ellas la cutánea.
 - La forma de contagio se ve favorecida por la disrupción de la barrera cutánea, que permite que las esporas presentes en madera, algodón, tierra, excrementos de animales, alimentos y vegetación en descomposición inoculen la piel.
 - La presentación clínica es polimórfica y depende mucho del estado inmunitario del paciente, con producción de infecciones diseminadas asociadas a necrosis rápidamente progresivas, en especial en pacientes con inmunocompromiso.
 - Puede comprometer cualquier parte del cuerpo, incluso el rostro, aunque los brazos y las piernas son los sitios principales de manifestación.
 - Corresponde a la tercera causa de infección fúngica invasiva más frecuente después de la candidiasis y la aspergilosis, y es producida por mohos aseptados del orden mucorales, de los cuales las tres especies más importantes son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*.
 - El diagnóstico se realiza al visualizar el agente causante mediante examen directo, histopatología o cultivo micológico. Actualmente las pruebas moleculares como la secuenciación del ADN por PCR y la espectrometría de masas (MALDI-TOF) cobran más relevancia.
 - Tres pilares constituyen la base para el tratamiento: la terapia antifúngica, el control de los factores predisponentes y el desbridamiento quirúrgico.
-

graves. Cuando se administra isavuconazol, se necesitan dosis de carga de 200 mg durante las primeras 48 horas, cada 8 horas, durante 6 dosis, seguidas de 200 mg por vía oral una vez al día, comenzando 12 a 24 horas después de la última dosis de carga ^(10,39). La decisión de usar posaconazol o isavuconazol por vía oral o intravenosa depende de qué tan enfermo esté el paciente, si pudo administrarse un ciclo inicial de anfotericina B y si el paciente tiene un tracto gastrointestinal funcional ^(39,40). La duración del tratamiento no está establecida debido a que esto depende de la resolución de los signos y síntomas de la infección, así como de una resolución de los signos radiográficos de la enfermedad activa y una reversión de la inmunosupresión subyacente, condición que no es posible en algunos pacientes, por lo que requieren terapias indefinidas. Podría considerarse cambiar la terapia intravenosa a una oral cuando dichas condiciones estén resueltas, y

esto suele tomar varias semanas en la mayoría de los casos. La anfotericina B desoxicolato se reserva para casos en los que otras opciones terapéuticas no están disponibles, dado que tiene mayores efectos adversos y menor tolerabilidad ⁽³⁰⁾.

Es necesario un enfoque multidisciplinario que incluya una corrección médica de los trastornos metabólicos subyacentes, como la hiperglucemia, la acidosis metabólica, la eliminación de fármacos contribuyentes y la corrección de la inmunosupresión, que predisponen al paciente a la infección por hongos; también una realización de imágenes diagnósticas, como tomografía y resonancia magnética, para valorar el compromiso local o invasivo de la enfermedad ⁽³⁰⁾. Debe considerarse el desbridamiento quirúrgico agresivo y seriado de los tejidos afectados tan pronto como se sospeche el diagnóstico de cualquier forma de mucormicosis;

este desbridamiento suele resultar mutilante e incapacitante. El tratamiento, por tanto, debe ajustarse según el paciente, las características clínicas, la progresión de la enfermedad, la tolerabilidad y la toxicidad de los agentes terapéuticos ^(41,42).

PRONÓSTICO

A pesar del diagnóstico temprano y el desbridamiento quirúrgico agresivo, las tasas de mortalidad para la mucormicosis son muy altas; por lo tanto, se requiere de una sospecha clínica anticipada y un manejo multidisciplinario médico, quirúrgico, radiológico y de laboratorio que permita dar al paciente un abordaje más integral. Se ha asociado una mejor supervivencia en las diferentes revisiones clínicas cuando hay un inicio temprano de la terapia antifúngica, dado que retrasos mayores o iguales a seis días después del diagnóstico para la anfotericina B resultan en un aumento de casi el doble en la mortalidad a las 12 semanas después del diagnóstico. Respecto al compromiso cutáneo, sin bien las estadísticas son más favorables, no son menos despreciables (mortalidad del 31 %) ^(12,28).

Las condiciones que incrementan el riesgo de mortalidad son las infecciones diseminadas (68 %), las formas pulmonar y rinoorbitocerebral y las infecciones causadas por especies de *Cunninghamella* (71 %), mientras que el uso de agentes antifúngicos en combinación con la cirugía se ha asociado a un mejor desenlace ⁽³²⁾. Es importante contar con una guía clínica fácilmente disponible y que permita reconocer los patrones clínicos de la enfermedad y asegurar un diagnóstico y tratamiento eficaces, para optimizar la supervivencia de los pacientes ⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONES

Por sus características, el caso presentado corresponde a una infección fúngica invasiva por mucormicosis de tipo cutánea, diseminada y subsecuente a un traumatismo contundente, que representa el único factor de riesgo para que se desarrollara la enfermedad en esta paciente. Si bien no son frecuentes los casos en los que no existe una condición patológica de base aunque se desarrolle una infección diseminada con desenlace fatal, de acuerdo con la revisión bibliográfica presentada, se sabe que el trauma y la mucormicosis cutánea son, respectivamente, el factor de riesgo y la forma de manifestación más importantes en pacientes inmunocompetentes. Nuestra paciente debutó con síntomas de

infección de piel y tejidos blandos con posterior escara necrótica que, junto con la ausencia de antecedentes personales de importancia, configuró un reto en el diagnóstico diferencial de la enfermedad durante su etapa inicial. Son pocos los casos reportados en la literatura con compromiso de rostro y órbita.

Además de la clínica y las imágenes como la tomografía y la resonancia magnética, usadas en este caso inicialmente para caracterizar el compromiso local, el hallazgo de características morfológicas típicas de las hifas de los mucorales son actualmente la principal forma de diagnóstico. Se considera ideal obtener cultivos positivos que permitan clasificar el orden, el género y la especie correspondientes. En nuestro medio, el costo de las pruebas por amplificación del ADN por PCR limita el acceso a un método diagnóstico más preciso.

Es importante, entonces, considerar este caso y la revisión de la literatura realizada para mejorar el abordaje de las lesiones asociadas a necrosis, especialmente en pacientes sin compromiso inmunológico, ya que el diagnóstico y tratamiento oportunos mejoran la sobrevida y el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol.* 1 de abril de 2019;57(Supplement_2):S245-56.
2. Mendoza L, Vilela R, Voelz K, Ibrahim AS, Voigt K, Lee SC. Human Fungal Pathogens of Mucorales and Entomophthorales. *Cold Spring Harb Perspect Med.* noviembre de 2014;5(4).
3. Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(4):217-21.
4. Kerstin Voigt; Paul M Kirk. Fungi: Classification of Zygomycetes: Reappraisal as Coherent Class Based on a Comparison between Traditional versus Molecular Systematics. En: *Encyclopedia of Food Microbiology.* Boston: Elsevier; 2014.
5. Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:2-9.
6. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.* marzo de 2016;30(1):143-63.

7. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(SUPPL. 1):23-34.
8. Suzuki Y, Togano T, Ohto H, Kume H. Visceral Mycoses in Autopsied Cases in Japan from 1989 to 2013: Incidence of Cases with Mucormycetes is Increasing. 2018;59(4):10.
9. Jundt JS, Wong MEK, Tataro AM, Demian NM. Invasive Cutaneous Facial Mucormycosis in a Trauma Patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(9):1930.e1-1930.e5.
10. 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;41(5):634-53.
11. Kato H, Foster CM, Karri K. Incidence, predisposing conditions and outcomes of cutaneous mucormycosis: A national database study. *Mycoses.* 2021;64(5):569-72.
12. Skiada A, Rigopoulos D, Larios G, Petrikos G, Katsambas A. Global epidemiology of cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(6):628-32.
13. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019;62(9):730-8.
14. Patiño JF, Castro D, Valencia A, Morales P. Necrotizing soft tissue lesions after a volcanic cataclysm. *World J Surg.* 1991;15(2):240-7.
15. Alvarez-Moreno CA, Cortes JA, Denning DW. Burden of fungal infections in Colombia. *J Fungi.* 2018;4(2):1-13.
16. Morales-López S, Ceballos-Garzón A, Parra-Giraldo CM. Zygomycete Fungi Infection in Colombia: Literature Review. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12(4):149-54.
17. Mrittika Sen SL, Lahane TP, Parekh R, Santosh G Honavar. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol.* 2021;Volume 69(Issue 2).
18. Chambers CJ, Reyes Merin M, Fung MA, Huntley A, Sharon VR. Primary cutaneous mucormycosis at sites of insulin injection. Vol. 64, *Journal of the American Academy of Dermatology.* United States; 2011. p. e79-81.
19. Bouchara JP, Oumeziane NA, Lissitzky JC, Larcher G, Tronchin G, Chabasse D. Attachment of spores of the human pathogenic fungus *Rhizopus oryzae* to extracellular matrix components. *Eur J Cell Biol.* mayo de 1996;70(1):76-83.
20. Partida-Martinez LP, Hertweck C. Pathogenic fungus harbours endosymbiotic bacteria for toxin production. *Nature.* octubre de 2005;437(7060):884-8.
21. Ibrahim AS, Kontoyiannis DP. Update on mucormycosis pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis.* diciembre de 2013;26(6):508-15.
22. Howard DH. Acquisition, transport, and storage of iron by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev.* julio de 1999;12(3):394-404.
23. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes.* diciembre de 1982;31(12):1109-14.
24. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, Schneider YJ, Crichton RR. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxyypyridinone chelators have no effect. *Kidney Int.* marzo de 1994;45(3):667-71.
25. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. *In vitro and in vivo animal studies.* *J Clin Invest.* mayo de 1993;91(5):1979-86.
26. Skiada A, Petrikos G. Cutaneous zygomycosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2009;15 Suppl 5:41-5.
27. Spellberg B, Edwards JJ, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2005;18(3):556-69.
28. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):26-34.
29. Balasopoulou A, okkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe _ saving Treatments. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):1.
30. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, 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):e405-21.
31. Shields BE, Rosenbach M, Brown-Joel Z, Berger AP, Ford BA, Wanat KA. Angioinvasive fungal infections impacting the skin: Background, epidemiology, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):869-880.e5.

32. Long B, Koyfman A. Mucormycosis: What emergency physicians need to know? *Am J Emerg Med.* 2015;33(12):1823-5.
33. Vulsteke JB, Deeren D. Cutaneous mucormycosis. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(2):0-1.
34. Arnáiz-García ME, Alonso-Peña D, del Carmen González-Vela M, García-Palomo JD, Sanz-Giménez-Rico JR, Arnáiz-García AM. Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(11):434-41.
35. Tapia E O, Chahín A C, Concha F C. Mucormycosis cutánea primaria: a propósito de dos casos. Revisión de la literatura. *Rev Chil Infectol.* 2011;28(3):269-73.
36. Ruiz CE, Arango M, Correa AL, López LS, Restrepo A. Fascitis necrosante por *Apophysomyces elegans*, mohó de la familia Mucoraceae, en paciente inmunocompetente. *Biomédica.* 2004;24(3):239.
37. Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger AP. Molecular strategies to diagnose mucormycosis. *J Fungi.* 2019;5(1):1-8.
38. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Chen SCA, et al. Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(5):589-97.
39. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):828-37.
40. Van Burik JAH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Erratum: Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: A retrospective summary of 91 cases (*Clinical Infectious Diseases* (April 1, 2006) 42 (e61-e65)). *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):1376.
41. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018;56(March):S93-101.
42. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): Emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(6):517-25.