

Vigilancia por laboratorio de mucormicosis asociada a COVID-19 en Colombia

Diana-Lizarazo^{1,2}, Carolina-Duarte^{1,3}, Julieth-Gamba^{1,4}, Patricia-Escandón^{1,5,*}

Resumen

Introducción: Ante la alerta epidemiológica emitida por la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) sobre mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM) el Instituto Nacional de Salud (INS) implementó la vigilancia nacional por laboratorio obligatoria para esta micosis.

Objetivo: Describir los hallazgos de la vigilancia por laboratorio de CAM en Colombia durante julio 2021 a enero de 2022.

Métodos: De acuerdo con los lineamientos emitidos por el INS, se realizó el diagnóstico de mucormicosis por histopatología y cultivo de pacientes que cumplían la sospecha clínica y previo diagnóstico de la micosis realizado por personal de los laboratorios de las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD).

Resultados: En Colombia se notificaron 16 casos de CAM, de los cuales 10 fueron confirmados y 6 descartados, provenientes de siete departamentos del país.

Conclusiones: Los resultados confirman la presencia de casos de CAM en nuestro país, haciendo énfasis en la necesidad de realizar una rápida intervención diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria derivada de la toma de acciones de prevención y control oportunas.

Laboratory-based surveillance of mucormycosis associated to COVID-19 in Colombia

Abstract

Introduction: Given the epidemiological alert issued by the Pan American Health Organization / World Health Organization (PAHO/WHO) on mucormycosis associated with COVID-19 (CAM), the National Institute of Health (INS) implemented mandatory national laboratory surveillance for this mycosis.

Aim: Describe the findings of CAM laboratory based surveillance in Colombia during July-December 2021.

Methods: In accordance with the guidelines issued by the INS, the diagnosis of mucormycosis was made by histopathology and culture in patients who met the clinical suspicion and prior diagnosis of the mycosis.

Results: In Colombia, 16 cases of CAM were reported, of which 10 were confirmed and 6 ruled out, from seven departments of the country.

Conclusions: Results confirm the presence of CAM cases in our country, emphasizing the need to carry out a rapid multidisciplinary diagnostic and therapeutic intervention derived from taking timely prevention and control actions.

Palabras clave: COVID-19, mucormicosis, diabetes mellitus tipo II, vigilancia en salud pública

Introducción

La mucormicosis es una enfermedad causada por un grupo de hongos oportunistas, categorizados como integrantes del subfilo Mucoromycotina (anteriormente clase Zygomycetes), dentro del orden Mucorales, del género *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella* y *Absidia*. Estos hongos son capaces de descomponer la materia orgánica que se encuentra en el ambiente, donde pueden persistir y ser adquiridos principalmente por vía respiratoria a causa de las esporas generadas por estos hongos, por ingestión de alimentos contaminados o por inoculación directa a través de un trauma¹⁻³.

Esta enfermedad ocurre con relativa frecuencia en pacientes con ciertas afecciones médicas predisponentes, como son la inmunosupresión y la cetoacidosis diabética². Estos hongos infiltran la lámina vascular desencadenando inflamación acompañada de infarto y necrosis⁴. También afectan cabeza, cuello, sistema respiratorio y nervioso central, tracto gastrointestinal y otras áreas del cuerpo. Los factores de riesgo principalmente asociados son el inmunocompromiso, la diabetes mellitus no controlada, especialmente la cetoacidosis diabética, neoplasias malignas hematológicas, trasplante de células madre hematopoyéticas, uso de corticosteroides, entre otros⁵.

1 Instituto Nacional de Salud, Grupo de Microbiología, Bogotá, Colombia,

2 <https://orcid.org/0000-0002-4956-4697>

3 <https://orcid.org/0000-0001-7596-8292>

4 <https://orcid.org/0009-0005-7290-6383>

5 <https://orcid.org/0000-0003-3029-118X>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pescandon@ins.gov.co

Avenida Calle 26 # 51-20, Bogotá, Colombia

Recibido: 12/02/2024; Aceptado: 13/05/2024

Cómo citar este artículo: D. Lizarazo, *et al.* Vigilancia por laboratorio de mucormicosis asociada a COVID-19 en Colombia. *Infectio* 2024; 28(3): 160-163 <https://doi.org/10.22354/24223794.1186>

Adicionalmente, en junio del 2021 la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) emitió una alerta epidemiológica sobre la mucormicosis asociada a COVID-19 en donde recomienda a los estados miembros preparar a los servicios de salud con el fin de minimizar la morbilidad y mortalidad por CAM⁶. Debido a que varios datos demuestran que la COVID -19 causa hiperglucemia en algunos pacientes, es un factor de riesgo principal para manifestar esta enfermedad⁵.

Si hay sospecha de mucormicosis en un paciente, se aconseja realizar estudios de imágenes apropiados para registrar la extensión de la enfermedad. Después, se sugiere llevar a cabo el desbridamiento quirúrgico de la lesión y emplear anfotericina B liposomal en dosis elevadas como la primera opción de tratamiento⁷.

El objetivo de este estudio es describir los hallazgos de la vigilancia por laboratorio de mucormicosis asociada a COVID-19 en Colombia durante julio 2021 a enero de 2022.

Materiales y métodos

En 2021, el INS emitió una infografía técnica y un lineamiento nacional dirigidos al personal de salud, donde se resalta la obligatoriedad de notificar los casos de CAM a través del Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA)^{8,9}. Una vez establecida la sospecha clínica, se recomendó una rápida intervención diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria, procediendo con el diagnóstico por laboratorio que incluye estudio de imágenes, histopatológico y microbiológico. Para confirmar la sospecha clínica, estos estudios se realizaron en las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS). Una vez realizado este diagnóstico preliminar, los laboratorios de salud pública departamental o distrital (LSPD) enviaron al INS los cultivos presuntivos con previa identificación macro y microscópica, para su posterior confirmación por medio de examen microscópico y PCR universal (Panfungal)¹⁰, la cual amplificó las regiones ITS1 e ITS2 del ADN ribosomal; finalmente estos productos amplificados fueron secuenciados para la confirmación de género y especie.

Resultados

Entre julio 2021 a enero de 2022 se notificaron al INS 16 casos de CAM en Colombia; 10 casos (62,5%) confirmados y 6 casos (37,5%) descartados. Los 10 casos confirmados fueron notificados por los departamentos de Santander (3 casos), Norte de Santander (2 casos) y con únicos casos en Antioquia, Bolívar, Casanare, Córdoba y Valle del Cauca. La mayoría de los casos eran hombres (90%), con un rango de edad entre 31 y 63 años, y una media de 47,6 años; la condición final fue 6 vivos (60%) y 4 fallecidos (40%); sin embargo, no fue posible determinar si la mortalidad estuvo asociada con la mucormicosis.

El diagnóstico se realizó por histopatología en 2 casos, por cultivo en 2 casos, y combinación de estas dos técnicas en los 6 casos restantes.

Las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus tipo II controlada en 9 pacientes (90%) y diabetes no controlada en 1 paciente (10%). Así mismo, 4 pacientes (40%) habían recibido tratamiento con esteroides debido a la COVID-19. De igual manera, 9 casos (90%) de mucormicosis presentaron infección cerebral rinoorbital y 1 caso (10%) presentó mucormicosis pulmonar. En cuanto al tratamiento con antifúngicos se administró anfotericina B liposomal al 90% de los pacientes, el 10% no registro tratamiento.

De los 10 casos previamente confirmados por los LSPD, se enviaron 6 aislamientos al INS bajo el marco de la vigilancia nacional por laboratorio para su respectiva determinación de género y especie, a los cuales se les realizó estudio microbiológico mediante examen microscópico con tinción de azul de lactofenol (40x). Figura 1

La identificación molecular de los aislamientos reveló la circulación de especies como *Rhizopus microsporus* (2 casos), *Rhizopus oryzae* (2 casos), *Rhizopus delemar* (1 caso) y *Mucor indicus* (1 caso). Figura 1

Discusión

Aunque a nivel mundial el número de casos de mucormicosis asociada a la COVID-19 (CAM) fue considerablemente elevado, con más de 9000 casos en países como India (4), las notificaciones en Colombia fueron reducidas, con solo 10 casos confirmados a través de la vigilancia por laboratorio liderada por el INS. Debido a este suceso, es posible que se haya presentado un subregistro de los casos notificados de mucormicosis en el país, ya que para algunos pacientes no se recolectó la información solicitada según los lineamientos del INS, así como la dificultad para realizar un diagnóstico microbiológico o histopatológico en algunos departamentos del país, adicional a la ausencia de sospecha clínica.

Existen una serie de factores que confluyen en los pacientes infectados por COVID-19 como son las enfermedades preexistentes como diabetes mellitus no diagnosticada o no controlada, hipoxia, inmunosupresión, estancias hospitalarias prolongadas, uso excesivo de corticosteroides, entre otros¹¹; esto favorece la aparición de co-infecciones o infecciones secundarias como son las micosis, dentro de las cuales presenta mayor prevalencia a nivel mundial es la mucormicosis asociada a la COVID-19 (CAM). Como se evidenció en los casos de CAM notificados a través de la vigilancia por laboratorio en Colombia, la mayoría de éstos presentaban diabetes mellitus tipo II. Se ha descrito que la hiperglicemia se asocia con una disminución de la actividad de los leucocitos polimorfonucleares y a una alteración de los mecanismos de defensa de muerte intra celular, sin dejar de lado la inmunosupresión de estos pacientes ligada a la disminución de la actividad de las células "natural killer", lo cual contribuye no solo al aumento de la severidad de la infección por COVID-19, sino también a la predisposición de adquirir in-

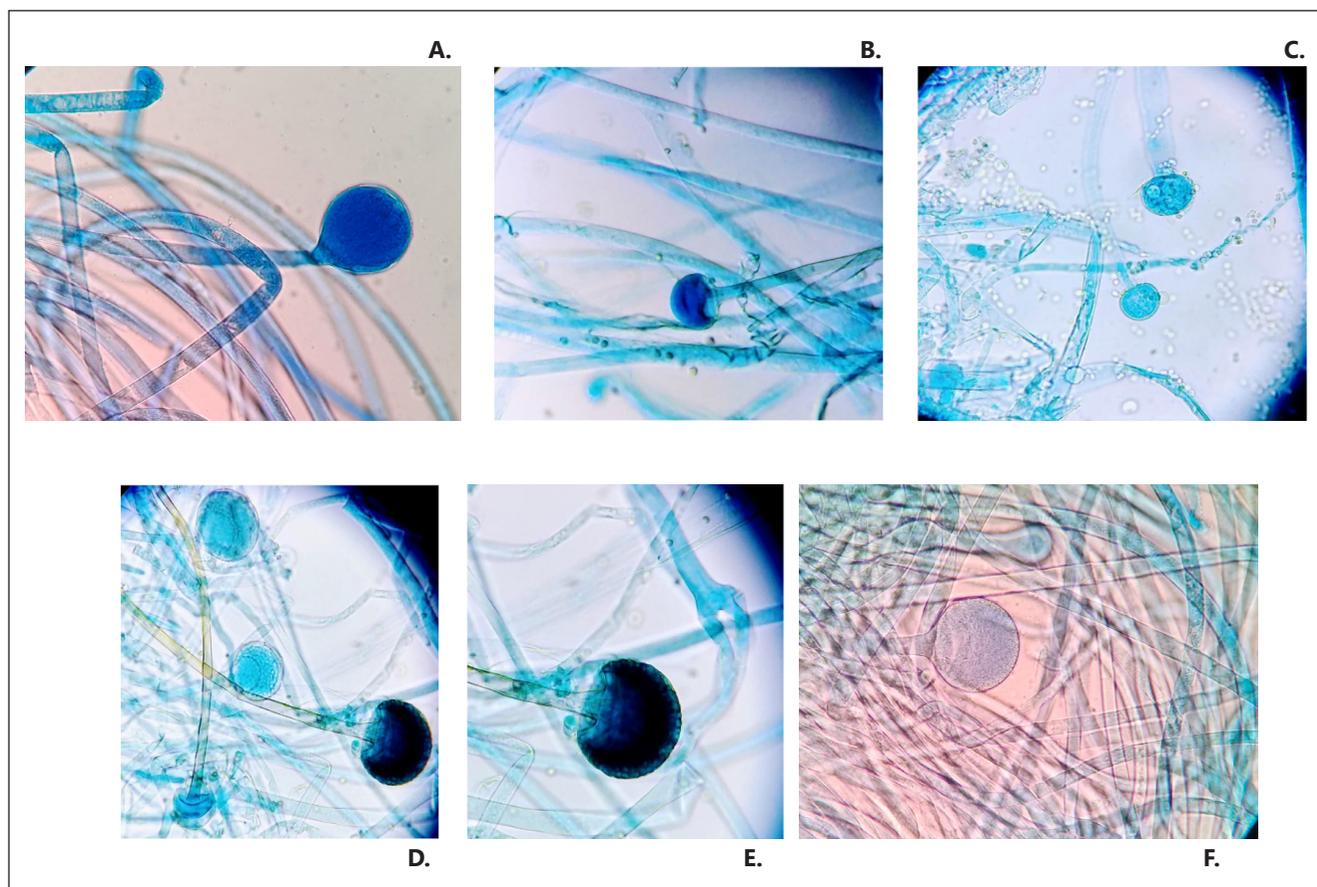


Figura 1. Estructuras micóticas compatibles con mucorales (hifas anchas, hialinas, aseptadas, en forma de cinta, que forman un ángulo de 90°). Tinción azul de lactofenol. Aumento 40X. Grupo Microbiología- INS. **A.** Aislamiento de *Rhizopus microsporus* recuperado de paciente en Antioquia. **B.** Aislamiento de *Rhizopus oryzae* recuperado de paciente en Bolívar. **C.** Aislamiento de *Mucor indicus* recuperado de paciente en Valle del Cauca. **D.** Aislamiento de *Rhizopus microsporus* recuperado de paciente en Santander. **E.** Aislamiento de *Rhizopus oryzae* recuperado de paciente en Santander. **F.** Aislamiento de *Rhizopus delemar* recuperado de paciente en Santander.

fecciones fúngicas invasoras como la mucormicosis¹². Se sabe que el aumento en los niveles de hierro, glucosa y número de cuerpos cetónicos en los pacientes con SARS-CoV2 inducen al incremento del receptor GRP78 y de la proteína de cubierta de esporas CotH3, lo cual favorece la acción de los mucorales que emplean el receptor GRP78 para la invasión celular¹².

En la región de América Latina se han reportado más de 200 casos de CAM según la literatura en países como México, Honduras, Perú, Brasil, Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay y recientemente en Colombia, la cual se suma Colombia con los diez casos reportados¹³⁻¹⁶.

Dado lo anterior, es necesario realizar una rápida intervención diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria, especialmente en la sospecha clínica de CAM en pacientes con diabetes mellitus o con tratamiento con inmunosupresores, en los cuales se debe realizar una evaluación clínica exhaustiva, un diagnóstico temprano y una instauración de terapia adecuada y rápida. Lo anterior va a repercutir en el desenlace del paciente, ya que es de importancia controlar condiciones de

base como la hiperglicemia, instaurar el tratamiento temprano con anfotericina B liposomal y realizar el desbridamiento quirúrgico del material necrótico, para contribuir así en el manejo satisfactorio de la mucormicosis en los pacientes cursando infección con COVID-19.

La mucormicosis asociada a la COVID-19 es una preocupación clínica significativa. Es por esto que los profesionales de la salud deben mantener una alta sospecha clínica especialmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes.

La importancia de la rápida identificación mediante estudios de imágenes, la implementación de un enfoque terapéutico y el uso de antifúngicos adecuados, son elementos cruciales para mejorar los resultados clínicos y dar a los pacientes una base sólida para abordar esta enfermedad de manera efectiva en el ámbito clínico.

Los resultados confirmaron la presencia de casos de CAM en Colombia durante el período 2021-2022. En general, es necesario crear conciencia sobre las enfermedades producidas

por hongos, no solamente en el contexto de la pandemia por COVID-19, sino en el marco del aumento global de las micosis debido a diversos factores, lo cual hace indispensable la urgencia de fortalecer el diagnóstico oportuno en los pacientes y por ende su tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. No aplica

Protección de poblaciones vulnerables. No aplica

Confidencialidad. No aplica debido a que no se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes

Privacidad. No aplica

Agradecimientos. Agradecemos al personal de la red nacional de laboratorios y a los clínicos y epidemiólogos de los hospitales participantes en Colombia

Contribución de los autores. D.L. Apoyo en la realización de las técnicas e infografía relacionadas con la vigilancia por laboratorio de mucormicosis asociada a COVID-19 en Colombia, participación en la edición, revisión del borrador y versión final del manuscrito.

J.G. Apoyo en la realización de las técnicas e infografía relacionadas con la vigilancia por laboratorio de mucormicosis asociada a COVID-19 en Colombia, participación en la edición, revisión del borrador y versión final del manuscrito.

P.E. Conceptualización del estudio, realización de metodología molecular de identificación de aislamientos, escritura del borrador y versión final del manuscrito

C.D. Implantación vigilancia por laboratorio de CAM, participación en todas las etapas de estudio, edición y revisión final del manuscrito.

Financiación. Instituto Nacional de Salud

Conflicto de intereses. Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ninguna índole.

Referencias

- Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-rhizopus, -mucor, and -lichtheimia species. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(2):411–45. doi: 10.1371/journal.ppat.1010858
- Duffy J, Harris J, Gade L, et al. Mucormycosis outbreak associated with hospital linens. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 May;33(5):472–6. doi: 10.1097/INF.0000000000000261.
- Bonifaz A, Córdova B. Mucormicosis y entomofetomicosis. In: González Á, Gómez BL, Tobón ÁM, Restrepo Á, editors. *Fundamentos de las micosis humanas.* 1^ª Ed. CIB Fondo Editorial; 2018.
- Ravani SA, Agrawal GA, Leuva PA, et al. Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Jun;69(6):1563–8. doi:10.4103/ijo.IJO_310_21
- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021 Jun;3(6):774–85. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta epidemiológica Mucormicosis asociada a la COVID-19. [Consultado 2022 Feb 28]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Singh AK, Singh R, Joshi SR, et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jul-Aug;15(4):102146. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.019.
- Ins.gov.co. [Internet]. Lineamiento Mucormicosis asociada con la Covid-19 (CAM). Colombia 2021. [Consultado 2022 Feb 28]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/comunicado-lineamiento-mucormicosis-asociada-con-la-covid-19-cam.pdf>
- Instituto Nacional de Salud. Mucormicosis: generalidades de una micosis en los tiempos de la COVID - 19. [Consultado 2022 Feb 28]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/mucormicosis-generalidades-sobre-una-micosis-en-tiempos-de-la-covid-19.pdf>
- White TM, Bruns T, Lee S, et al. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA for phylogenetics. In: Innis, MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ. Editors. *PCR protocols: a guide to methods and applications.* San Diego, CA, Academic Press; 1990.
- Singh AK, Singh R, Joshi SR, et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jul-Aug;15(4):102-146. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.019.
- Juyal D, Pal S, Negi N, et al. Coronavirus disease (COVID-19)-associated mucormycosis (CAM): The unholy triad of COVID-19, diabetes mellitus, and corticosteroid therapy. *J Family Med Prim Care.* 2023 Nov;12(11):2538-41. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1130_23.
- Rodríguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, et al. COVID-19 and mucormycosis in Latin America - An emerging concern. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Nov-Dec;44:102-156. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102156.
- Aparicio M, Tuculet B, Rivolier MG, et al. Mucormicosis asociada a COVID-19. Un caso en Argentina [COVID-19 associated mucormycosis. A case in Argentina]. *Medicina (B Aires).* 2022;82(2):304-307. Spanish. PMID: 35417397.
- Mejía-Santos H, Montoya S, Chacón-Fuentes R, et al. Notes from the Field: Mucormycosis Cases During the COVID-19 Pandemic - Honduras, May-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Dec 17;70(50):1747-9. doi: 10.15585/mmwr.mm7050a2.
- Lizarazo-Niño J, Cruz-Mojica P, Olarte-Ardila R, et al. Mucormicosis rino-orbito-cerebral angioinvasiva en dos pacientes diabéticos con COVID-19. *Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2732>.