

Mucormicosis cutánea primaria por *Rhizopus arrhizus* en un paciente inmunocomprometido. A propósito de un caso

Primary cutaneous mucormycosis due to *Rhizopus arrhizus* in an immunocompromised patient. About a case report

Camila Diez de Medina^{1,2}, Andrés Soto^{1,2}, Pablo Villegas³ y Cecilia Jeraldo³

¹Unidad de Infectología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Chile.

²Depto. Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Unidad de Anatomía Patológica, Hospital del Salvador, Chile.

Conflicto de interés: ninguno

Financiamiento: ninguno

Recibido: 26 de marzo de 2024 / Aceptado: 12 de julio de 2024

Resumen

La mucormicosis corresponde a una enfermedad fúngica invasora potencialmente mortal y que presenta una incidencia en aumento, principalmente en pacientes inmunocomprometidos onco-hematológicos y receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La forma cutánea primaria es una de sus presentaciones clínicas. Comunicamos el caso de un paciente de 21 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que desarrolló una mucormicosis cutánea primaria causada por *Rhizopus arrhizus*, confirmada por métodos moleculares e histología, y que evolucionó en forma favorable tras una resección quirúrgica amplia y terapia antifúngica con anfotericina B liposomal e isavuconazol.

Palabras clave: mucorales; mucormicosis cutánea; *Rhizopus arrhizus*; anfotericina B liposomal; isavuconazol.

Abstract

Mucormycosis corresponds to a potentially fatal invasive fungal disease that has an increasing incidence, mainly in immunocompromised onco-hematological patients and stem-cell transplant recipients. Skin involvement being one of its clinical presentations. We report the case of a 21-year-old patient, diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, who developed primary cutaneous mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus*, confirmed by molecular methods and histology, and who evolved favorably after a large surgical resection and antifungal therapy based on liposomal amphotericin B and isavuconazole.

Keywords: Mucorales; cutaneous mucormycosis; *Rhizopus arrhizus*; amphotericin B; isavuconazole.

Introducción

La enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos representa una entidad clínica relacionada con una alta morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos sometidos a quimioterapia por cáncer hematológico y receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH)¹. Su incidencia y epidemiología en Chile ha sido poco estu-

diada, aunque se ha reportado que el agente causal más frecuente es *Aspergillus* spp.², y representaría aproximadamente un 50% del total de los casos, según demostró un estudio reciente³.

Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un aumento progresivo de infecciones por hongos filamentosos no pertenecientes al género *Aspergillus*³. Dentro de estas se encuentra la mucormicosis, que corresponde a una infección causada por hongos del subphylum Mucoromycotina; siendo *Rhizopus* spp. el género más frecuente, y la

Correspondencia a:

Dr. Andrés Soto

andresfsoto@gmail.com

especie *Rhizopus arrhizus* (antes *R. oryzae*) la responsable de la mayoría de los casos⁴. Este hongo se encuentra en el ambiente, y es un agente oportunista que afecta principalmente a pacientes con diabetes mellitus (DM) de mal control metabólico e inmunocomprometidos⁴.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que desarrolló una mucormicosis cutánea (MC) primaria.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, de 21 años, sin comorbilidades conocidas, antecedentes de hospitalización, ni historia de trauma reciente. Consultó en su hospital de origen por un cuadro de un mes de evolución, de baja de peso, fiebre no cuantificada y síndrome hemorrágico. Por sospecha de una leucemia aguda, fue trasladado a nuestro centro, donde se confirmó una LLA-B común con cromosoma Philadelphia y CD20 negativos. Inició quimioterapia (QT) de inducción con protocolo 15-30, en base a dexametasona, vincristina, daunorrubicina y asparaginasa.

Presentó en forma precoz un episodio de neutropenia febril de alto riesgo de foco gastrointestinal, con signos de enterocolitis neutropénica. El estudio microbiológico resultó negativo, objetivándose sólo colonización rectal

por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. En ese momento, no presentaba al examen físico lesiones cutáneas, compromiso de mucosa oral, ni hallazgos específicos a la exploración cardiopulmonar. Fue tratado inicialmente con cefepime, que posteriormente se ajustó a piperacilina/tazobactam y amikacina.

En el sexto día de la QT de inducción, evolucionó con una pequeña lesión cutánea papular violácea, de borde eritematoso y pruriginosa sobre la parrilla costal izquierda (Figura 1A), con rápido aumento de tamaño, y aparición de un centro necrótico ulcerado (Figura 1B, 1C), asociado a persistencia de la fiebre. Se ajustó la terapia antibacteriana a imipenem, amikacina y linezolid, y se agregó aciclovir, por sospecha de una infección herpética. Evolucionó con progresión del tamaño y la necrosis de la lesión en los días siguientes (Figura 1D). A las 48 h del ajuste antimicrobiano, se adicionó en forma empírica anfotericina liposomal 5 mg/kg/día y voriconazol. Los nuevos hemocultivos y la medición de galactomanano en suero fueron negativos, y el estudio con tomografía computada (TC) de senos paranasales (SPN), tórax, abdomen y pelvis no reveló alteraciones significativas.

En el día 8 de la QT, se realizó una biopsia incisional de la lesión (Figura 1E). La tinción de Gram, directa de hongos y de calcoflúor, cultivo corriente y cultivo de hongos fue negativo. El estudio histológico reveló tejido cutáneo con compromiso perivascular superficial



Figura 1. Lesión cutánea tipo placa eritemato-violácea con ulceración central y necrosis progresiva, secundaria a mucormicosis.

y profundo por elementos micóticos tipo hifas anchas y no septadas, positivas para la tinción ácido peryódico de Schiff (PAS) y Gomori-Grocott (Figura 2). Dada la sospecha de MC, se ajustó la terapia antifúngica a anfotericina B liposomal 10 mg/kg/día, asociado a isavuconazol 200 mg, tres veces al día, por dos días, como dosis de carga, seguidos de 200 mg, una vez al día, como mantención, suspendiéndose voriconazol, a pesar de lo cual progresó el compromiso cutáneo, con mayor extensión de la necrosis (Figura 1F a H).

Al noveno día, se efectuó una resección en losanjo con margen de 1 cm y aseo profuso (Figura 3). Posteriormente se instaló un sistema de cierre asistido al vacío (VAC) aspirativo. El estudio con tinciones de Gram y calcoflúor, cultivo corriente y cultivo de hongos fue nuevamente negativo. La histología de la lesión, con tinciones de Grocott y PAS, mostró en la dermis e hipodermis presencia de hifas grandes de contornos irregulares, no septadas, bifurcadas, visibles tanto en el intersticio como en el lumen de los vasos sanguíneos, sugerente de invasión vascular y perineural. (Figura 4). Dada la negatividad del estudio microbiológico, se realizó amplificación por reacción de polimerasa en cadena (PCR) y secuenciación de la región

espaciadora interna transcrita ITS (*internal transcriber spacer*) de la muestra del tejido, la que resultó positiva para *R. arrhizus*, con un 99% de identidad.

Dado dichos hallazgos, se definió suspender la terapia antibacteriana, y continuar con anfotericina B liposomal e isavuconazol, dado la extensión del compromiso cutáneo

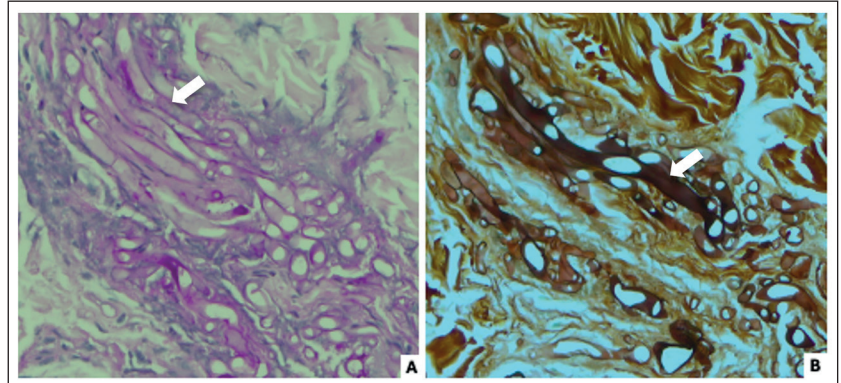


Figura 2. Histología de primera biopsia cutánea. **A)** tinción de hematoxilina-eosina. **B)** Gomori-Grocott (40x). Se aprecia infiltración de la dermis e hipodermis, por elementos fúngicos tipo hifas anchas y aseptadas, sugerentes de compromiso por mucorales.



Figura 3. Evolución de la lesión de pared torácica izquierda resecada en losanjo, con cierre posterior.

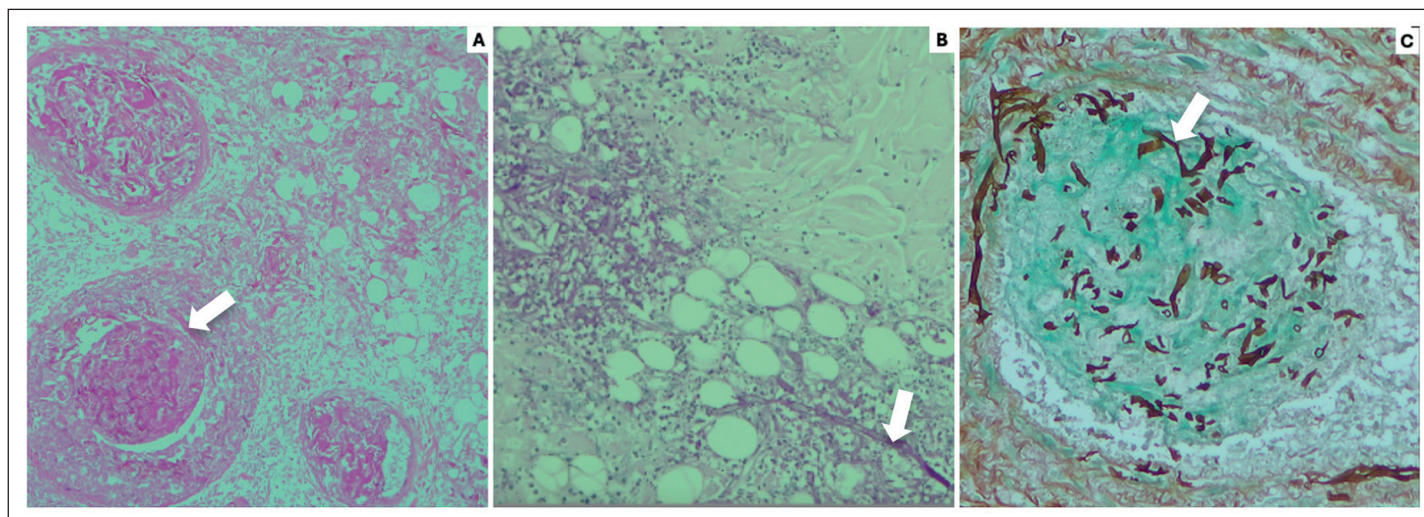


Figura 4. Histología de segunda biopsia cutánea. **A)** tinción de hematoxilina-eosina. **B)** PAS y **C)** Gomori-Grocott (10x). Se aprecia nuevamente infiltración por elementos micóticos tipo hifas, con extensos fenómenos de trombosis y angioinvasión.

y la sospecha inicial de una mucormicosis diseminada. Posterior a la resección de la lesión evolucionó en forma favorable, con resolución de la fiebre y logrando el cierre definitivo de la herida con un colgajo simple. El estudio de TC de SPN, tórax, abdomen y pelvis no reveló diseminación micótica profunda y la evaluación otorrinolaringológica desestimó la presencia de un compromiso rinosinusal. Se mantuvo 28 días con terapia antifúngica asociada, y posteriormente con isavuconazol oral, completando ocho semanas de tratamiento total. En su evolución, se confirmó remisión completa de la LLA, sin evidencia de recaída de la EFI.

Discusión

La mucormicosis es una infección micótica oportunista, que se relaciona con una alta letalidad, hospitalizaciones prolongadas y altos costos para los sistemas de salud, dada la complejidad y variabilidad de su presentación clínica, y la necesidad de múltiples intervenciones terapéuticas^{3,4}. Si bien es una EFI de baja frecuencia, con una incidencia nacional estimada de 0,2 casos por 100.000 habs, muy por debajo de la aspergilosis invasora (1,7 por 100.000 habs)⁵, se ha descrito un aumento global de casos en los últimos años, principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas y TPH. La mayor disponibilidad de QT, terapias inmunosupresoras y biológicas para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes, el aumento de trasplantes, así como una mejor capacidad técnica y sospecha diagnóstica, y el uso de profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos y con TPH, entre otros, podrían explicar el aumento global de su incidencia,

sobre todo en localizaciones diferentes a la rino-órbito-cerebral (ROC), principalmente pulmonares, cutáneas y formas diseminadas^{3,6,7}.

Se estima que la frecuencia anual de mucormicosis en el mundo bordea los 900.000 casos, siendo India y China los países con mayor prevalencia, particularmente en pacientes con DM de pobre control metabólico. En cambio, en Europa y E.U.A, ocurre más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas y TPH⁵. Durante la pandemia por SARS-CoV-2, se reportó un aumento considerable de los casos, principalmente en países asiáticos, y particularmente en pacientes con COVID-19 grave, en terapia con altas dosis de corticosteroides y DM^{8,9}. En una revisión reciente de 10.335 pacientes con mucormicosis, las enfermedades subyacentes más comunes fueron DM descompensada (60%), COVID-19 (17%) y patologías hematológicas (16,4%)⁹, específicamente leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, TPH y LLA, durante la neutropenia. Otros factores de riesgo descritos son el trasplante de órganos sólidos (TOS), enfermedades autoinmunes bajo terapias inmunosupresoras, el uso de corticosteroides en altas dosis, grandes quemados y cirugías, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y el uso prolongado de azoles, entre otros^{5,10}.

Existen diversas formas clínicas de mucormicosis y habitualmente se asocian con la presencia de algunos factores de riesgo específicos, según las regiones geográficas. Es así, como los pacientes con DM mal compensados se presentan habitualmente con un compromiso ROC, y que representa la principal manifestación de la mucormicosis (40% de los casos). En pacientes con TPH, TOS y neoplasias hematológicas, el compromiso pulmonar

es más común que en los pacientes diabéticos, con 25% del total de los casos de mucormicosis, y adicionalmente presentan mayor riesgo de diseminación (OR 3,86; IC 95% 1,78-8,37)¹¹. Le sigue la presentación cutánea, con una prevalencia estimada de 20% respecto al total de casos de mucormicosis, debajo del compromiso ROC y pulmonar¹⁰. Por último, con menor frecuencia se encuentra el compromiso gastrointestinal y renal.

En el caso específico de la MC primaria, esta corresponde al compromiso de piel y tejidos blandos por mucorales, a través de inoculación directa, y no por diseminación hematológica (MC secundaria). Como se señaló anteriormente, representaría la tercera presentación clínica en orden de frecuencia luego del compromiso ROC y pulmonar en inmunocomprometidos, y la primera en inmunocompetentes^{9,10}. Respecto a las comorbilidades relacionadas con MC primaria, una revisión que incluyó 693 casos confirmados, las más comúnmente identificadas fueron DM (20%) y neoplasias hematológicas (16%), y específicamente 34 pacientes (5%) tuvieron LLA¹². En 40% de los casos no se identificó ninguna enfermedad o condición predisponente. En relación con el mecanismo de transmisión, 54% tenía el antecedente de trauma, entre los que se incluyeron cirugías y quemaduras, y 16% de los casos fue asociado a la atención de salud, principalmente por uso de dispositivos vasculares, electrodos y vendas o cintas adhesivas, entre otros¹². En 30% de los casos, no se identificó el modo de transmisión. La presentación clínica habitual consiste en una úlcera necrótica, que en la mayoría de los casos se inicia como un nódulo o pápula eritematosa, o como vesícula, similar a este caso. En cuanto al sitio de infección, aproximadamente 50% fue en extremidades y sólo 5% en el tórax¹². El diagnóstico diferencial incluye a otros hongos con capacidad de angioinvasión como *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, y *Scedosporium* spp. El ectima gangrenoso causado por *Pseudomonas aeruginosa* también podría simular una MC¹³. En nuestro caso clínico, no existía el antecedente de trauma, cirugía o quemadura reciente en la zona torácica, y al momento de la aparición de la lesión no había electrodos adhesivos. Se desconoce si en los días previos, antes de ser trasladado a nuestro centro, había presentado alguna lesión cutánea asociada por ejemplo, al uso de electrodos o cintas adhesivas. Sin embargo, por su localización en la pared torácica, los autores consideramos que la infección pudo estar relacionada a una puerta de entrada local que no se logró identificar.

La MC primaria ocurre por inoculación directa de esporas a la piel o tejido subcutáneo en el caso de un trauma local, que en condiciones normales serían fagocitadas por macrófagos y neutrófilos. La acidosis que se produce, por ejemplo, en pacientes con cetoacidosis diabética empeora la habilidad de la transferrina para fijar hierro, aumentando su forma libre y con ello empeorando la función de fago-

citos y aumentando la proliferación de hifas, invadiendo vasos sanguíneos y causando hemorragias, trombosis y necrosis¹⁴. En un 20% puede haber diseminación a otros órganos y sólo en 3% de los casos ocurre desde órganos profundos a la piel¹⁰. En Chile, existen tres casos publicados de MC primaria, dos en adultos, uno en un paciente internado por hantavirus y cuyo principal factor de riesgo fue el uso de metilprednisolona en altas dosis y el otro con una DM mal controlada y, un caso descrito en un niño con LLA en quimioterapia intensiva^{15,16}.

El diagnóstico de la MC debe ser precoz, con el objetivo de evitar una extensión local mayor y así, limitar la resección quirúrgica, minimizar el riesgo de diseminación hematológica y mejorar la sobrevida¹⁷. La microscopía directa utilizando hidróxido de potasio (KOH) al 10%, es un método de diagnóstico rápido, sencillo y accesible, que permite detectar, mediante la observación al microscopio, elementos característicos de mucorales, como la presencia de hifas anchas y aseptadas; sin embargo, es de baja sensibilidad, aún más en muestras cutáneas, y es dependiente del nivel de entrenamiento del operador^{9,12,17}. Otra tinción de mayor utilidad y mejor rendimiento, factible de realizar en muestras de tejido, es el blanco de calcofluor, que requiere un microscopio de fluorescencia, recurso no siempre disponible. En este caso, ambas fueron negativas^{7,9}. En cuanto a los cultivos de hongos en muestras de tejido, se deben realizar siempre ante la sospecha en cualquier paciente con MC, y están fuertemente recomendados para la identificación y confirmación del género y especie, y para la realización de estudios de susceptibilidad *in vitro* a los antifúngicos, si se encuentra disponible^{12,17}. Los agentes de mucormicosis habitualmente crecen en medios de cultivo Sabouraud, entre los dos a cinco días de incubación. Sin embargo, su sensibilidad no es mayor de 50%^{7,12}, relacionada con la destrucción de hongos viables durante la homogeneización de las muestras, por el uso de antifúngicos contra mucorales previo a la toma de las muestras o por la aparición de géneros que requieren condiciones especiales para su crecimiento^{17,18}. La identificación de la especie es relevante para conocer la epidemiología y en particular, el curso clínico y pronóstico de la infección. Esto último es relevante, puesto que existen algunos géneros, como *Cunninghamella* spp, que se asocian a elevadas tasas de mortalidad¹⁹.

Por otro lado, la histología tiene un importante rol en el diagnóstico, permitiendo identificar elementos fúngicos en el tejido e invasión de vasos sanguíneos. Junto con los cultivos, permite confirmar el diagnóstico de mucormicosis, incluyendo de MC^{12,17}. Se pueden visualizar hifas anchas (6-25 µm) de paredes delgadas, en forma de cinta, aseptadas y con ramificaciones generalmente en ángulo recto¹⁷. Si bien, la tinción de rutina con hematoxilina y eosina puede mostrar la pared celular, existen tinciones

específicas como las de plata metanamina de Grocott-Gomori y PAS que permiten su identificación con mejor detalle y sensibilidad. Otro método útil es la inmunohistoquímica a través del uso de anticuerpos monoclonales contra *R. arrhizus*, que presenta una sensibilidad y especificidad cercana a 100%, según lo descrito¹⁸. Dado que la histopatología no permite precisar el diagnóstico microbiológico ni determinar el género implicado, se recomienda la realización de cultivos, tinciones, técnicas de biología molecular o bien, la combinación de estas, si es posible, junto a la histología^{17,18,20}.

Respecto a las técnicas moleculares, la amplificación del ADN fúngico con secuenciación de la región ITS, conocida como PCR fúngica universal, es de las técnicas moleculares más recomendadas para la identificación fúngica, con una sensibilidad descrita de hasta 80%²¹, aunque existe escasa información sobre su utilidad específica en MC. En este caso, permitió confirmar el diagnóstico micológico, en ausencia de un cultivo positivo. Existen experiencias recientes publicadas en mucormicosis de otras localizaciones sobre el rol de la biología molecular. En un estudio, la PCR semianidada que amplifica la región 18S del ADN ribosomal de los mucorales, mostró una sensibilidad cercana a 100% en pacientes con mucormicosis ROC vs. 54% con la PCR de las regiones ITS²². Por otro lado, el ensayo prospectivo MODIMUCOR, que evaluó el rol de la PCR cuantitativa *in house* en pacientes con mucormicosis de distintas presentaciones, incluyendo casos de MC, mostró una sensibilidad de 85% y especificidad de 90% en muestras de suero, con una mediana de cuatro días antes de la primera muestra micológica o histológica positiva²³. A pesar de estos últimos resultados, no existen estudios prospectivos ni ensayos clínicos que evalúen el rol de la biología molecular específicamente en MC.

En una revisión de 580 casos de MC confirmados, más de 95% fueron diagnosticados por histología y cultivo, y sólo 2% por histología y PCR del tejido. En 209 (34%) se identificó *Rhizopus* spp, de los cuales, en 78 casos el agente fue *R. arrhizus*¹².

La mortalidad descrita para la MC según su localización es cercana a 20% cuando se presenta en forma localizada, 40% cuando es extendida por contigüidad y 70% en la infección diseminada. Ello depende en gran medida, del grado de inmunocompromiso de base. Una revisión sistemática reciente, reportó que la letalidad estimada para los pacientes con MC tratados sólo con cirugía fue de 46%, en los que sólo recibieron antifúngicos de 36%, mientras que en los tratados con ambas estrategias fue de aproximadamente 29%¹².

Con respecto al tratamiento farmacológico de la mucormicosis, no hay estudios controlados que evalúen la efectividad de los antifúngicos habitualmente utilizados, excepto por algunos no aleatorizados. Ello se debe a la baja frecuencia global de esta infección, y

que está asociada a múltiples condiciones de riesgo y especies causales¹⁴. Tampoco existen recomendaciones específicas en las guías clínicas recientes para la MC, aunque estas no difieren según el tipo de compromiso o ubicación anatómica, a excepción de su duración, mayor en inmunocomprometidos¹⁷. Las recomendaciones actuales indican que anfotericina B liposomal en altas dosis, entre 5 y 10 mg/kg, es el tratamiento de elección para la mucormicosis de cualquier ubicación, con un alto grado de recomendación y calidad de evidencia moderada¹⁷. Su uso en dicha posología se asocia con mejor sobrevida y tasa de cura clínica, con respecto a dosis menores a las descritas^{9,24,25}. Si bien tiene menor toxicidad que anfotericina B deoxicolato, puede aumentar los niveles de creatinina, pero esta alteración es habitualmente reversible^{9,26}. Otras alternativas de tratamiento, como isavuconazol, el ensayo clínico VITAL realizado en 37 pacientes con mucormicosis, y que incluyó casos de MC tratados solo con dicho fármaco por una media de 84 días, demostró una sobrevida no inferior a los tratados con anfotericina B a los 42 días, con una mortalidad de 33 y 39%; respectivamente²⁷. Isavuconazol tiene una significativa menor frecuencia de hepatotoxicidad e interacciones farmacológicas, respecto a otros azoles¹⁷. Su uso se recomienda para la continuación del tratamiento en pacientes clínicamente estables y resueltos quirúrgicamente, por vía oral, o como monoterapia en caso de efectos adversos graves asociados a anfotericina (por ejemplo, nefrotoxicidad o alteración electrolítica)^{9,17}. Posaconazol, en comprimidos de liberación prolongada, es otra opción de ajuste a vía oral, sin embargo, dicha presentación farmacéutica no está disponible en Chile. La suspensión oral de posaconazol tiene un grado de recomendación marginal para el tratamiento de la mucormicosis, dada su baja biodisponibilidad oral^{9,17}.

Existen datos limitados en relación a la combinación de antifúngicos para el tratamiento inicial de la mucormicosis, aún menos para el caso específico de la MC. Las guías de tratamiento sólo la recomiendan débilmente para casos refractarios y cuadros progresivos¹⁷. En un análisis de 106 pacientes con neoplasias hematológicas y mucormicosis no se logró demostrar que una terapia inicial combinada mejore la sobrevida²⁸. Sin embargo, en un estudio reciente, la combinación de anfotericina B con azoles fue beneficiosa en pacientes con mucormicosis, con una mortalidad global de 6,6 vs. 31,5% ($p \leq 0,001$) con anfotericina B sola⁹. En el caso presentado, se decidió el uso de un tratamiento asociado, dado el riesgo de diseminación hematogena, por la sospecha inicial de un compromiso profundo y por la rápida progresión del cuadro.

La duración del tratamiento debe ser prolongada. Se recomienda un mínimo de ocho a 12 semanas, como fue en este caso, y hasta seis meses, dependiendo de la gravedad clínica, la extensión del compromiso y las comorbilidades

de base^{17,25}. Sin embargo, en las guías clínicas no hay recomendaciones específicas en MC. Se debe considerar el uso de profilaxis secundaria, para disminuir la posibilidad de recurrencia, en base a posaconazol o isavuconazol, en pacientes hematológicos que volverán a ser sometidos a quimioterapia con riesgo de neutropenia, aunque ello tiene un bajo nivel de evidencia^{17,25}. En general, se recomienda prolongar la terapia antifúngica hasta resuelta la inmunosupresión subyacente y lograr una resolución clínica completa, por lo que debe ser definida en forma individualizada¹⁷.

El desbridamiento quirúrgico es parte de la piedra angular del tratamiento, sumado a la terapia antifúngica y se recomienda fuertemente en el caso de la MC, el cual tiene el objetivo de mejorar la sobrevida y favorecer la cura clínica. Estos casos deben tratarse mediante desbridamiento radical con márgenes libres de infección¹⁷. Por otro lado, como tratamiento adyuvante, se debe controlar la hiperglicemia y la cetoacidosis diabética, y reducir rápidamente las dosis de corticosteroides e inmunosupresores hasta su discontinuación, o reducirlas al mínimo posible^{17,25}. Además, las guías plantean considerar el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos para aumentar la respuesta contra la infección fúngica, en pacientes hematológicos con neutropenia, pero como una recomendación débil¹⁷.

Específicamente respecto a la MC, la revisión sistemática ya mencionada documentó que en 70% de los casos el tratamiento incluyó antifúngicos y cirugía. En 81% de los casos se utilizó anfotericina B, seguida por posaconazol (12%), isavuconazol (1%) y caspofungina (1%), ya sea solos o en combinación¹².

Por último, es reconocido que el ambiente hospitalario

es una fuente común de riesgo de adquirir infecciones en pacientes oncológicos, particularmente durante el período de neutropenia. Y si bien las recomendaciones están basadas principalmente en la prevención de aspergilosis invasora, en dichos pacientes se deben utilizar insumos estériles en contacto con piel y mucosas, y deben ser manejados en unidades de ambiente protegido, que estén libres de conidias de hongos filamentosos, y que cuenten con sistemas de presión positiva en su interior y filtros de aire de alta eficiencia (HEPA, *high efficiency particulate air*), que permitan lograr más de 12 recambios de aire por hora, con el fin de minimizar el riesgo de mucormicosis^{29,30}.

Conclusiones

Presentamos el caso de un paciente con una LLA con diagnóstico de MC primaria por *R. arrhizus*, confirmada por pruebas moleculares e histología. Requirió un abordaje médico-quirúrgico, y tuvo una evolución favorable tras la terapia antifúngica inicialmente combinada y un posterior curso de isavuconazol oral, la resección quirúrgica abierta y la recuperación de la neutropenia posterior a la QT.

La mucormicosis es una EFI emergente, con una frecuencia en alza, principalmente en hospederos inmunocomprometidos con presentaciones clínicas que incluyen desde el compromiso ROC hasta formas diseminadas. En particular, la MC debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas necróticas y de rápida progresión, principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas.

Referencias bibliográficas

- 1.- von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely O A, Kurzai O. Invasive Fungal Infection. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 271-8. doi: 10.3238/arztebl.2019.0271.
- 2.- Rabagliati R, Bertin P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. Rev Chilena Infectol 2014; 31: 721-8. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600013>.
- 3.- Valenzuela P, Legarraga P, Rabagliati R. Epidemiología de la enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en el período 2005 a 2015, en un hospital universitario en Santiago, Chile. Rev Chilena Infectol 2019; 36: 732-41. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600732>.
- 4.- Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel) 2019; 5: 26. doi: 10.3390/jof5010026.
- 5.- Alvarez Duarte E, Denning D W. Serious fungal infections in Chile. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36: 983-6. doi: 10.1007/s10096-017-2925-8.
- 6.- Reid G, Lynch J P 3rd, Fishbein M C, Clark N M. Mucormycosis. Semin Respir Crit Care Med 2020; 41: 99-114. doi: 10.1055/s-0039-3401992.
- 7.- Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update. J Fungi (Basel) 2020; 6: 265. doi: 10.3390/jof6040265.
- 8.- Patel A, Agarwal R, Rudramurthy S M, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. and MuCoCovi Network. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. Emerg Infect Dis 2021; 27: 2349-59. doi: 10.3201/eid2709.210934.
- 9.- Siger L S M, Denning D W. A systematic review of the therapeutic outcome of mucormycosis. Open Forum Infect Dis 2023; 11: ofad704. doi: 10.1093/ofid/ofad704.
- 10.- Roden M M, Zaoutis T E, Buchanan W L, Knudsen T A, Sarkisova T A, Schaufele R L, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 634-53. doi: 10.1086/432579.
- 11.- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee W L, Slavin M A, Kong D C M, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
- 12.- Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Pavleas I, Daikou E, Petrikos G. Global cutaneous mucormycosis: a systematic review. J Fungi (Basel) 2022; 8: 194. doi: 10.3390/jof8020194.
- 13.- Walsh T J, Gamaletsou M N, McGinnis M

- R, Hayden R T, Kontoyiannis D P. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1: S55-60. doi: 10.1093/cid/cir868.
- 14.- Alqarhi A, Kontoyiannis D P, Ibrahim A S. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1254919. doi: 10.3389/fcimb.2023.1254919.
 - 15.- Tapia O, Chahín C, Concha C. Mucormycosis cutánea primaria: a propósito de dos casos. Revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28: 269-73. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000300012>
 - 16.- Täger M, Zaror L, Martínez P. Mucormycosis cutánea en un paciente inmunocomprometido. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 101-7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000100017>.
 - 17.- Cornely O A, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen S C A, Dannaoui E, Hochhegger B, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
 - 18.- Jung J, Park Y S, Sung H, Song J S, Lee S-O, Choi S-H, et al. Using immunohistochemistry to assess the accuracy of histomorphologic diagnosis of aspergillosis and mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1664-70. doi: 10.1093/cid/civ660.
 - 19.- Gomes M Z, Lewis R E, Kontoyiannis D P. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-*Rhizopus*, -*Mucor*, and -*Lichtheimia* species. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 411-45. doi: 10.1128/CMR.00056-10.
 - 20.- Hayden R T, Qian X, Procop G W, Roberts G D, Lloyd R V. In situ hybridization for the identification of filamentous fungi in tissue section. *Diagn Mol Pathol* 2002; 11: 119-26. doi: 10.1097/00019606-200206000-00009.
 - 21.- Buitrago M J, Aguado J M, Ballen A, Bernal-Martínez L, Prieto M, García-Reyne A, et al. Efficacy of DNA amplification in tissue biopsy samples to improve the detection of invasive fungal disease. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E271-7. doi: 10.1111/1469-0691.12110.
 - 22.- Zaman K, Rudramurthy S M, Das A, Panda N, Honnavar P, Kaur H, et al. Molecular diagnosis of rhino-orbito-cerebral mucormycosis from fresh tissue samples. *J Med Microbiol* 2017; 66: 1124-9. doi: 10.1099/jmm.0.000560.
 - 23.- Millon L, Caillot D, Berceanu A, Bretagne S, Lanternier F, Morio F, et al. Evaluation of serum mucorales polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of mucormycoses: The MODIMUCOR Prospective Trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 777-85. doi: 10.1093/cid/ciab1066.
 - 24.- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll A H, Skiada A, et al. 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. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
 - 25.- Portillo V, Neofytos D. Duration of antifungal treatment in mold infection: when is enough? *Curr Opin Infect Dis* 2023; 36: 443-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000972.
 - 26.- Lanternier F, Poiree S, Elie C, García-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al; French Mycosis Study Group. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3116-23. doi: 10.1093/jac/dkv236.
 - 27.- Marty F M, Ostrosky-Zeichner L, Cornely O A, Mullane K M, Perfect J R, Thompson G R 3rd, et al; VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 828-37. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
 - 28.- Kyvernitakis A, Torres H A, Jiang Y, Chamilos G, Lewis R E, Kontoyiannis D P. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 811.e1-811.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.029.
 - 29.- Rabagliati R, Catalán P, Rabello M, Ajenjo M C, Zubieta M. Parte II. Variables del ambiente hospitalario que inciden en el riesgo de infecciones de pacientes con cáncer y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos: Diseño, procesos asistenciales, calidad microbiológica del aire y agua. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36: 126-38. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200126>.
 - 30.- Stemler J, Mellinghoff S C, Khodamoradi Y, Sprute R, Classen A Y, Zapke S E, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 1813-26. doi: 10.1093/jac/dkad143.