

Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19

Risk factors of mortality in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and COVID-19.

Alejandra Quintero Bauman,¹ Juan Antonio Lugo Machado,² Noemi Sainz Fuentes,² Irene del Carmen Arellano Rodríguez,² Edwin Miguel Canche Martín,² José Roberto Reina Loaiza,² Oscar Said Rodríguez Quintana,² Pedro Alberto Rodríguez Romero²

Resumen

OBJETIVO: Identificar los factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo, efectuado en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral de enero de 2020 a octubre de 2022. Se aplicaron estadísticas descriptivas, para el análisis inferencial se utilizó U de Mann-Whitney y χ^2 de Pearson, así como razón de momios (RM) para determinar el riesgo; se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS: Se incluyeron 15 pacientes, de 60.87 años en promedio, 9 de ellos del sexo masculino. No se encontraron diferencias entre vivos y muertos en cuanto al sexo, localización de la mucormicosis, ni la gravedad de COVID-19. Se encontraron diferencias entre el número de comorbilidades ($p = 0.035$) y el tipo de tratamiento quirúrgico ($p = 0.039$). Al evaluar el riesgo de muerte y sexo se obtuvo una RM de 0.125 (IC95% 0.009-1.723), localización de la enfermedad: RM de 0.30 (IC95% 0.014-6.382), grado de enfermedad por COVID-19: RM de 10 (IC95% 0.584-171.202), estadio por tomografía: RM de 4.500 (IC95% 0.374-54.155), tipo de tratamiento quirúrgico: RM de 13.500 (IC95% 0.878-207.624).

CONCLUSIONES: Los factores asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19 fueron tener dos o más comorbilidades y el tipo de tratamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Mucormicosis; COVID-19; SARS-CoV-2; esteroides; diabetes mellitus; inmunosupresión.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the risk factors associated with mortality in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and COVID-19 infection.

MATERIALS AND METHODS: Observational, analytical, cross-sectional and retrospective study of patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis was made from January 2020 to October 2022. Descriptive statistics were applied, for the inferential analysis Mann-Whitney U and Pearson's χ^2 were used, as well as odds ratio (OR) to determine the risk, a value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

RESULTS: Fifteen patients were included, with an average age of 60.87, 9 males. No differences were found between the living and the dead for sex, location of the mucormycosis, or the severity of COVID-19. Differences were found between the number of comorbidities ($p = 0.035$) and the type of surgical treatment ($p = 0.039$). When evaluating the risk of death and sex OR was of 0.125 (CI95% 0.009-1.723), location of the disease: OR 0.30 (CI95% 0.014-6.382), degree of disease by COVID-19: OR

¹ Médico residente.

² Médico adscrito.

Servicio Otorrinolaringología, UMAE, Hospital de Especialidades núm. 2 Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

Recibido: 19 de diciembre 2022

Aceptado: 28 de abril 2023

Correspondencia

Juan Antonio Lugo Machado
otorrinox@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Quintero-Bauman A, Lugo-Machado JA, Sainz-Fuentes N, Arellano-Rodríguez IC, Canche-Martín EM, Reina-Loaiza JR, Rodríguez-Quintana OS, Rodríguez-Romero PA. Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19. Med Int Méx 2023; 39 (5): 734-742.

10 (CI95% 0.584-171.202), stage by tomography: OR 4.500 (CI95% 0.374-54.155), type of surgical treatment: OR 13.500 (CI95% 0.878-207.624).

CONCLUSIONS: The factors associated with mortality in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and COVID-19 were having two or more comorbidities and the type of surgical treatment.

KEYWORDS: Mucormycosis; COVID-19; SARS-CoV-2; Steroids; Diabetes mellitus; Immunosuppression.

ANTECEDENTES

La mucormicosis es causada por hongos de la orden de los Mucorales, del subfilum Mucormicotina, pertenecientes al filum Zigomicota. Los géneros más frecuentes asociados con esta enfermedad son *Rhizopus* y *Mucor*.¹

Los mucorales son patógenos oportunistas ya que afectan generalmente a personas con diabetes mellitus y cetoacidosis, malnutrición, inmunosupresión, neoplasias malignas hematológicas y sobrecarga de hierro.²⁻⁶ Las manifestaciones clínicas más frecuentes son rino-órbito-cerebrales, pulmonares, cutáneas, gastrointestinales y diseminadas.^{1,7,8} En la morfología característica bajo microscopia de mucor se observan grandes hifas (6 a 25 micras de diámetro), sin septos, con ángulos variables de hasta 90°, diferentes a otras especies.^{9,10,11} Las condicionantes para la infección por el hongo incluyen: hiperglucemia, concentraciones elevadas de hierro y acidosis (en particular cetoacidosis diabética).¹² Los estudios recientes han identificado receptores específicos a través de los cuales los Mucorales se adhieren al endotelio, los receptores de superficie GRP78 en la célula endotelial y CotH en la célula micótica, lo que facilita su endocitosis y angio-invasión. La sobreexpresión de estos receptores aumenta en estados de acidosis e

hiperglucemia, este mismo estado metabólico facilita la captación de hierro por el hongo al provocar la liberación de las proteínas de unión (transferrina).^{13,14,15}

A finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China, se reportaron los primeros casos de neumonía causados por un nuevo coronavirus, infección que se propagó rápidamente en todo el mundo.¹⁶ El virus que causa COVID-19 es el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), virus envuelto, cuyo genoma consiste en una única molécula de ARN de cadena de sentido positivo.¹⁷ La transmisión principal es por partículas respiratorias de persona a persona;¹⁷ se conocen dos receptores celulares para la entrada al huésped: el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), a través del dominio de unión al receptor de su proteína espiga, y el receptor de la proteasa celular TMPRSS2.¹⁸ El espectro de la infección sintomática varía desde una neumonía leve hasta neumonía grave con insuficiencia multiorgánica.¹⁹

Hace poco se informó aumento de los casos de mucormicosis entre pacientes con COVID-19. La prevalencia mundial de mucormicosis pre-COVID era de 0.14 casos por 1000 pacientes, actualmente es de 7 casos por 1000 pacientes,

con tasa de mortalidad general del 29.6%, que refleja ser menor a la tasa de mortalidad registrada en metanálisis de mucormicosis en tiempo pre-COVID. La mayor cantidad de los casos reportados provienen de la India.²⁰ De acuerdo con los datos arrojados por el metanálisis realizado por Prakash y su grupo, desde inicios de la pandemia hasta agosto de 2021 se encontró que el factor de riesgo más importante era la diabetes mellitus con o sin cetoacidosis, otros incluían insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria aguda, neoplasias hematológicas y terapia con corticosteroides.¹⁰ Otro estudio multicéntrico realizado en la India incluyó como factor de riesgo el trasplante de órgano sólido.²¹ La región rinoorbitaria es el sitio de mucormicosis observado con más frecuencia en la era de COVID, seguida de mucormicosis rino-órbito-cerebral y en tercer lugar la mucormicosis pulmonar.^{21,22} Entre los síntomas más frecuentes destacan la cefalea, dolor ocular, facial o dental, rinorrea negruzca o serosanguinolenta. El COVID-19 se clasifica como enfermedad leve-moderada (incluyendo pacientes con neumonía leve) en el 80% de los casos y el 14% padece una enfermedad grave.²³ La guía *Code Mucor: Guía para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de la mucormicosis rino-órbito-cerebral en el contexto de COVID-19*, publicada en *Indian Journal of Ophthalmology* en 2021, sugiere que debe sospecharse mucormicosis en todo paciente en tratamiento activo contra COVID-19 o, bien, en seguimiento, que manifiesta congestión nasal, mal olor, epistaxis, secreción nasal mucoide, purulenta, teñida de sangre o negra, etc. En relación con la gravedad y extensión de la enfermedad, puede estadificarse en 4 estadios; la *Guía Code Mucor* propone una estadificación de la mucormicosis rino-órbito-cerebral con síntomas y signos clínicos, evaluación y diagnóstico.²³ La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) instan a los servicios de salud a aumentar la sospecha clínica de mucormicosis en pacientes con COVID-19, especialmente aquéllos con diabetes

mellitus, en tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores.⁸ Los casos de mucormicosis rino-orbitaria o rino-órbito-cerebral pueden categorizarse en posibles, probables o casos probados.²³ El tratamiento se basa en 3 pilares: desbridamiento quirúrgico, tratamiento antifúngico y la estabilización de los factores de riesgo.^{8,24,25} En caso de afectación orbitaria la inyección intraorbitaria de anfotericina B desoxicolato en una concentración de 3.5 mg/mL ha demostrado ser eficaz.^{26,27} Por lo anterior y ante el incremento de los casos de mucormicosis en nuestro hospital durante las últimas olas de la pandemia de COVID-19, nos dimos a la tarea de analizar una serie de casos con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de casos y controles, realizado en el Hospital de Especialidades núm. 2, Centro Médico Nacional del Noroeste (UMAE), de enero de 2020 a octubre de 2022. Se incluyeron en el estudio pacientes con diabetes mellitus que habían sido diagnosticados con las diferentes manifestaciones clínicas de mucormicosis rino-órbito-cerebral y enfermedad reciente de COVID-19 o antecedentes de haber recibido tratamiento contra esta enfermedad. Se consideraron los hallazgos clínicos, de laboratorio, radiológicos y de mortalidad, así como la edad y el sexo. Se excluyeron los casos con expedientes incompletos y los que no contaban con informe histopatológico o que resultaron ser diferentes a mucormicosis. Para fines de nuestro trabajo, se consideró caso al paciente con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19 que falleció, y control los casos que sobrevivieron.

Análisis de datos

Una vez capturadas las variables a través de una hoja de cálculo de Excel de Microsoft Office

2019 para Windows, se usó estadística descriptiva con medidas de tendencias central y de dispersión, para el análisis inferencial se empleó U de Mann-Whitney para variables numéricas y χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas; asimismo, usamos razón de momios (RM) para determinar el riesgo relativo, considerando significativo un valor de $p \leq 0.05$, usando la paquetería IBM SPSS versión 26 para Windows; realizamos gráficas, barras y cuadros para su ilustración.

RESULTADOS

De 26 casos registrados, se incluyeron 15 pacientes en el estudio, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. De éstos, el promedio de edad fue de 60.87 ± 12.55 años, el sexo predominante fue el masculino (9/15) [Cuadro 1]. De acuerdo con nuestro registro de mucormicosis rino-órbito-cerebral desde 2013, pudo observarse un pico mayor de casos desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2; la mayoría de los casos ocurrió en 2021 (Figura 1). De los 15 casos estudiados, 10 habían tenido infección reciente por SARS-CoV-2 confirmada, todos con tratamiento con corticosteroide; la manifestación clínica más frecuente fue infección de SARS-CoV-2 moderada en 7/15. Las combinaciones de comorbilidades se resumen en el Cuadro 2. En relación con el número de comorbilidades, 7/15 tuvieron 2, 4/15 tuvieron 3 o más y 2/15 solo una.

Todos los pacientes se sometieron a cirugía de debridación con o sin extracción del ojo, en los 15 casos se contaba con resultado histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina donde se describió la existencia de hifas no septadas en ángulos rectos compatibles con mucormicosis.

En cuanto a la hemoglobina glucosilada como marcador de control de diabetes mellitus tipo 2, se obtuvo una media de 11.15 ± 2.77 . Dos de 15 pacientes manifestaron cetoacidosis diabética.

Cuadro 1. Características clínicas, demográficas y de laboratorio (n = 15)

Característica	Núm.
Edad promedio \pm DE	60.86 \pm 12.55
Sexo	
Femenino	6
Masculino	9
Entidad federativa	
Sonora	10
Sinaloa	5
Ocupación	
Ama de casa	4
Pensionado	2
Campesino	2
Empleado	5
Maestro	1
Albañil	1
Síntomas	
Orbitales, nasales y orales	12
Cefalea	3
Localización clínica	
Nasal y oral	2
Rino-órbito-cerebral	13
Estadificación por tomografía	
Estadio III	11
Estadio IV	4
Desenlace	
Vivo	11
Muerto	4
Laboratorios	
Leucocitos	9.96 \pm 4.25
Neutrófilos totales	7.93 \pm 4.16
HbA1hc	10.86 \pm 2.74
Ferritina	761 \pm 3.254
VSG	46.5 \pm 20.8
PCR	76.48 \pm 61.7
Dímero D	962 \pm 348
Fibrinógeno	752 \pm 168.9

Fuente: Expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital de Especialidades núm. 2, UMAE, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México. Enero 2020-octubre 2022. VSG: velocidad de sedimentación globular; DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; HbA1hc: hemoglobina glucosilada.

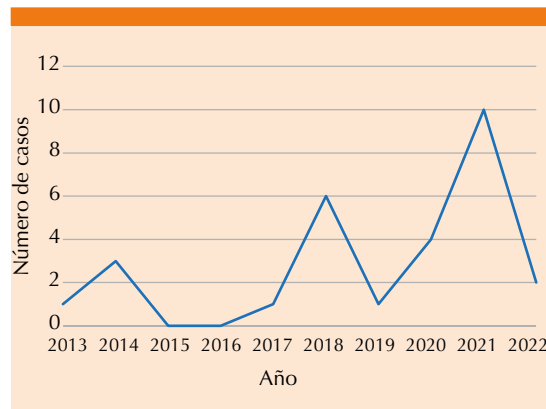


Figura 1. Distribución por año desde 2013-2022 de 28 casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral. Fuente: Expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital de Especialidades núm. 2, UMAE, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora. México. Enero 2020-octubre 2022.

Cuadro 2. Combinación de comorbilidades

Comorbilidades	Número
Diabetes mellitus más evento vascular cerebral	2
Diabetes mellitus sola	4
Diabetes mellitus más hipertensión	11
Diabetes mellitus más cardiopatía	2
Diabetes mellitus más enfermedad renal crónica	1

Fuente: Expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital de Especialidades núm. 2, UMAE, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora. México. Enero 2020-octubre 2022.

La localización más frecuente de mucormicosis fue rino-orbitaria en 10/15 y rino-órbito-cerebral en 5/15 (**Cuadro 3**), y el síntoma inicial más frecuente fue dolor regional en 7 pacientes. De los 15 pacientes estudiados, 11 sobrevivieron y 4 fallecieron.

Al usar la prueba U de Mann-Whitney para comparar diferencias entre los sujetos vivos y muertos, en el recuento total de neutrófilos entre vivos y fallecidos no se encontraron diferencias significativas con un valor de $p = 0.949$, ni he-

molglobina glucosilada ($p = 0.753$), dímero D ($p = 0.078$), PCR ($p = 0.753$), fibrinógeno ($p = 0.753$), ferritina ($p = 0.177$), edad ($p = 0.226$) ni leucocitos ($p = 0.753$). **Cuadro 3**

Cuadro 3. Análisis inferencial de las variables

Variable	Valor $p \leq 0.05$	
Diferencias entre fallecidos y vivos (U de Mann-Whitney)		
Recuento total de neutrófilos	0.949	
Hemoglobina glucosilada	0.753	
Dímero D	0.078	
Proteína C reactiva	0.753	
Fibrinógeno	0.753	
Ferritina	0.177	
Edad	0.226	
Leucocitos	0.753	
Diferencias entre fallecidos y vivos (prueba exacta de Fisher)		
Sexo	0.235	
Localización de la mucormicosis	0.47	
Gravedad de la COVID-19	0.154	
Estadio por tomografía	0.516	
Ocupación	0.215	
Número de comorbilidades	0.035	
Tipo de tratamiento quirúrgico	0.039	
Riesgo relativo	Razón de momios	IC95%
Sexo	0.125	0.009-1.72
Localización de la enfermedad	0.300	0.014-6.38
Grado de enfermedad por COVID-19	10	0.584-171.20
Estadio por tomografía	4.500	0.374-54.155
Tratamiento quirúrgico con o sin exenteración ocular	13.50	0.878-207.62

Fuente: Expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital de Especialidades núm. 2, UMAE, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora. México. Enero 2020-octubre 2022.

Al realizar análisis inferencial con prueba exacta de Fisher, no se encontraron diferencias significativas entre vivos y muertos en cuanto al sexo ($p = 0.235$), localización de la mucormicosis rinosinusal contra rino-orbitaria ($p = 0.47$), gravedad de COVID-19 ($p = 0.154$), estadio por tomografía ($p = 0.516$), ocupación ($p = 0.215$); sin embargo, sí encontramos diferencias entre el número de comorbilidades entre dos o menos y tres o más ($p = 0.035$) y el tipo de tratamiento quirúrgico endoscópico o combinado ($p = 0.039$). Al usar razón de momios para evaluar el riesgo, el sexo (RM 0.125; IC95% 0.009- 1.723), la localización de la enfermedad rino-orbitaria, rinosinusal o rino-órbito-cerebral (RM 0.300; IC95% 0.014-6.382), grado de enfermedad por COVID-19 (RM 10.000; IC95% 0.584-171.202), estadio por tomografía (RM 4.500; IC95% 0.374-54.155) y tipo de tratamiento quirúrgico (RM 13.500; IC95% 0.878-207.624. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección oportunista, potencialmente mortal, que afecta sobre todo a pacientes con enfermedades subyacentes, principalmente diabetes mellitus, y pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia. A pesar de su gravedad, no es una enfermedad de notificación nacional obligatoria, por lo que no se tiene un registro real del número de casos y de la prevalencia actual en nuestro país. Sin embargo, a nivel nacional y mundial se ha visto un crecimiento exponencial en el número de casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral desde inicios de la pandemia por COVID-19,^{22,23} como se señala en un pico mayor de incidencia de 2020 a 2022 de nuestro registro, números que pueden estar subestimados, por la mortalidad que por sí solo tuvo el SARS-CoV-2 en la era de prevacunación o, bien, la dificultad que se tiene para su diagnóstico, ya que no todos los niveles de atención médica en nuestro país cuentan con las pruebas histopatológicas y microbiológicas,

lo que dificulta aún más el diagnóstico oportuno y la derivación a tercer nivel.

Las características clínicas fueron similares a lo descrito en la mayor parte de las publicaciones, donde la obstrucción nasal y los síntomas oculares fueron las más comunes.²⁸⁻³²

En relación con la edad y el sexo, los datos fueron semejantes a los observados en la bibliografía.^{33,34} Nuestro hospital recibió mayores casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral durante la pandemia en relación con años previos. Todos nuestros pacientes tenían diabetes mellitus descontrolada, de acuerdo con la cifra de hemoglobina glucosilada, similar a lo descrito por Rabagliati y su grupo en su estudio retrospectivo de 16 casos, donde el factor de riesgo fue diabetes mellitus no controlada (hemoglobina glucosilada igual o mayor a 8).³⁵

La hipertensión arterial fue la otra comorbilidad acompañante a la diabetes, similar a lo descrito por Satish y su grupo.²⁸

En los hallazgos tomográficos se involucran los senos paranasales y la órbita con mayor frecuencia, similar a lo señalado por Satish y colaboradores²⁸ y por Mishra,³⁶ así como su manifestación en estadificación rino-orbital como la más común, donde los estadios avanzados eran los más comunes.³⁷ En cuanto a la relación con la administración de corticosteroides sistémicos, durante la infección por SARS-CoV-2, el estudio de Rabagliati y su grupo concluyó que los pacientes críticos con COVID-19 tienen ciertas características que podrían predisponerlos a la colonización fúngica y a mayor infección invasiva, como hipoxia severa, administración imprudente de antibióticos de amplio espectro más dosis altas de corticosteroides, entre otras, similares a las de nuestros casos con la administración indiscriminada de esteroides.³⁵

Moorthy y su grupo observaron que existe mayor tendencia a la aparición de "infecciones fúngicas

maxilofaciales angioinvasivas”, especialmente en pacientes con diabetes mellitus que fueron tratados por COVID-19 y hubo una fuerte asociación de aparición de mucormicosis con el tratamiento con esteroides; de manera similar, en un gran número de nuestros pacientes se confirmó la administración de esteroides para tratar la COVID-19.³⁸ Todos los casos se evaluaron con estudios histopatológicos que describían hifas no septadas en ángulos rectos, similar a lo descrito por Shekaran.³⁹ El manejo de nuestra serie de casos fue un abordaje de tratamiento multidisciplinario, después de la operación los pacientes permanecieron en medicina interna para su manejo médico y vigilancia. Todo el equipo estuvo formado por especialistas en medicina interna, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, neurólogos, patólogos clínicos, radiólogos y anestesiólogos, similar a lo que señala Gandhi.⁴⁰

El recuento de leucocitos promedio fue menor a lo encontrado por Sekaran y colaboradores en 30 casos, con un promedio de $11,469.23 \pm 5489.61$, igual que el recuento absoluto de neutrófilos; nosotros encontramos un promedio menor, comparado con $10,287.97 \pm 4998.11$ de ese mismo autor.³⁹

Se realizó un conteo de dímero D y ferritina para reconocer el estado de hipercoagulabilidad y el exceso de hierro sérico como factores de riesgo en la fisiopatología de la mucormicosis, encontrándose elevados en el total de pacientes; sin embargo, sin significación estadística para desenlace de la enfermedad. De acuerdo con Yesupatham y colaboradores,⁴¹ las concentraciones de ferritina sérica y dímeros plasmáticos pueden tener un papel predictivo significativo en la evaluación del riesgo de mucormicosis entre los pacientes con COVID-19.

Nuestra proporción de mortalidad en nuestro estudio fue del 26.7%, similar a lo reportado en la bibliografía, que va del 30 al 64.3%.^{32,42} En nues-

tra serie no se encontró asociación significativa entre localización de la mucormicosis, gravedad de COVID-19 ni estadio por tomografía, lo que difiere de otros estudios.^{43,44,45}

Debe reconocerse que nuestro estudio estuvo limitado por el diseño retrospectivo y la muestra de la población de estudio. Esto mismo dificulta sacar conclusiones que puedan extrapolarse a la población general.

Por otro lado, esta serie de casos representa una de las pocas series descritas en la región del noroeste de México, en el que se observó un incremento exponencial de casos en la epidemia de COVID-19, similar a lo ocurrido en algunas partes del mundo.

CONCLUSIONES

La mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada con infección reciente por SARS-CoV-2 es un problema subestimado. Las características clínicas de nuestra serie de casos son similares a lo encontrado por otras series; no obstante, gran parte de nuestros resultados no mostraron asociaciones o diferencias significativas, diferentes a otras series.

Limitaciones

Es un estudio retrospectivo que puede tener sesgos del registro de datos en los expedientes, grupos muy pequeños, sin métodos probabilísticos, que evitan la generalización de nuestros resultados.

Aspectos éticos

Este trabajo de investigación tuvo un protocolo que fue evaluado y autorizado por el comité de ética en investigación (CLEIS) y el comité de investigación en salud (CLIS) de nuestro nosocomio, número de registro: 2022-2602-069.

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Mexicano del Seguro Social, como institución aportadora de los casos, asimismo, agradecer a nuestras autoridades de este nosocomio por las facilidades para realizar esta investigación.

REFERENCIAS

- 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): 634-653. <https://doi.org/10.1086/432579>.
- Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis - from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 6: 60-6. doi: 10.1111/1469-0691.12566.
- 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. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
- 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): S23-34. doi: 10.1093/cid/cir866.
- Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: Results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1138-47.
- Nagalli S, Kikkeri NS. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. *Infez Med* 2021; 29: 504-12. doi: 10.53854/liim-2904-2.
- Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that infect humans. *Microbiol Spectr* 2017; 5 (3). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016.
- Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses* 2019; 62: 730-8. doi: 10.1111/myc.12958.
- Skiada A, Lass-Flörl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018; 56: S93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
- Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi* 2019; 5 (1): 26. doi: 10.3390/jof5010026.
- Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35: 435-52. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.009.
- Petrikos G, Tsioutis C. Recent advances in the pathogenesis of mucormycoses. *Clin Ther Excerpta Medica* 2018; 40: 894-902. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.009.
- Baldin C, Ibrahim AS. Molecular mechanisms of mucormycosis—The bitter and the sweet. *PLoS Pathog* 2017; 13. doi: 10.1371/journal.ppat.1006408.
- Roilides E, Antachopoulos C, Simitsopoulou M. Pathogenesis and host defense against Mucorales: The role of cytokines and interaction with antifungal drugs. *Mycoses* 2014; 57 (s3): 40-7. doi: 10.1111/myc.12236.
- 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. doi: 10.1097/00001432-200412000-00003.
- World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. 2020.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol* 2020; 5: 536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Hussain S, Riad A, Singh A, Klugarová J, Antony B, Banna H, et al. Global prevalence of COVID-19-associated mucormycosis (CAM): Living systematic review and meta-analysis. *J Fungi* 2021; 7 (11). doi: 10.3390/jof7110985.
- Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 2021; 27 (9): 2349-59. doi: 10.3201/eid2709.210934.
- Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses* 2019; 62: 730-8. doi: 10.1111/myc.12958.
- Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. 2021.
- Janjua OS, Shaikh MS, Fareed MA, Qureshi SM, Khan MI, Hashem D, et al. Dental and oral manifestations of COVID-19 related mucormycosis: diagnoses, management strategies and outcomes. *J Fungi* 2022; 8: 44. doi: 10.3390/jof8010044.
- Pippal SK, Kumar D, Ukawat L. Management challenge of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in Covid 19 era: a prospective observational study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surgery* 2022; 74 (Suppl 2): 3485-3491.; doi: 10.1007/s12070-021-02947-5.

26. Safi M, Ang MJ, Patel P, Silkiss RZ. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) and associated cerebritis treated with adjuvant retrobulbar amphotericin B. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 19. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100771.
27. Lee AS, Lee PWY, Allworth A, Smith T, Sullivan TJ. Orbital mycoses in an adult subtropical population. *Eye (Basingstoke).* 2020; 34 (9): 1640-7. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0733-3>.
28. Satish D, Joy D, Ross A, Balasubramanya. Mucormycosis coinfection associated with global COVID-19: a case series from India. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2021; 7 (5).
29. Fouad YA, Abdelaziz TT, Askoura A, Saleh MI, Mahmoud MS, Ashour DM, et al. Spike in rhino-orbital-cerebral mucormycosis cases presenting to a tertiary care center during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8. doi: 10.3389/fmed.2021.645270.
30. Ashour MM, Abdelaziz TT, Ashour DM, Askoura A, Saleh MI, Mahmoud MS. Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature. *J Neuroradiol* 2021; 48 (5). doi: 10.1016/j.neurad.2021.05.007.
31. Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol* 2021; 65 (4). doi: 10.1007/s10384-021-00845-5.
32. Pakdel F, Ahmadiakia K, Salehi M, Tabari A, Jafari R, Mehrrparvar G, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses* 2021; 64 (10). doi: 10.1111/myc.13334.
33. Guzmán-Castro S, Chora-Hernandez LD, Trujillo-Alonso G, Calvo-Villalobos I, Sanchez-Rangel A, Ferrer-Alpuin E, et al. COVID-19-associated mucormycosis, diabetes and steroid therapy: Experience in a single centre in Western Mexico. *Mycoses* 2022; 65 (1): 65-70. doi: 10.1111/myc.13383.
34. Soni S, Namdeo Pudake R, Jain U, Chauhan N. A systematic review on SARS-CoV-2-associated fungal coinfections. *J Med Virol* 2022; 94: 99-109. doi: 10.1002/jmv.27358.
35. Rabagliati R, Rodríguez N, Núñez C, Huete A, Bravo S, García P. Covid-19-associated mold infection in critically ill patients, Chile. *Emerg Infect Dis* 2021; 27 (5). doi: 10.3201/eid2705.204412.
36. Mishra N, Mutya VSS, Thomas A, Rai G, Reddy B, M. AA, et al. A case series of invasive mucormycosis in patients with COVID-19 infection. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2021; 7 (5). <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20211583>.
37. Yadav H, Sen S, Nath T, Mazumdar S, Jain A, Verma P, et al. Analysis of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis patients in a tertiary care center in Northern India. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70 (6): 2163-8. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_340_22.
38. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids—an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg* 2021; 20 (3). doi: 10.1007/s12663-021-01532-1.
39. Sekaran A, Patil N, Sabhapandit S, Sistla SK, Reddy DN. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: an epidemic in a pandemic. *IJID Regions* 2022; 2. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.009>.
40. Gandhi A, Narula A, Chandra S, Agarwal D, Mehta A, Nayak S, et al. Battling the emerging epidemic of rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) in COVID-19 pandemic: an interventional study. *Int Ophthalmol* 2022; 43 (5): 1571-1580. doi: 10.1007/s10792-022-02556-3.
41. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products in COVID-19. *Curr Drug Targets* 2022; 23 (17): 1593-1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900.
42. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (4). doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.019.
43. Riad A, Shabaan AA, Issa J, Ibrahim S, Amer H, Mansy Y, et al. COVID-19-associated mucormycosis (Cam): Case-series and global analysis of mortality risk factors. *J Fungi* 2021; 7 (10). doi: 10.3390/jof7100837.
44. Zirpe K, Pote P, Deshmukh A, Gurav SK, Tiwari AM, Suryawanshi P. A retrospective analysis of risk factors of COVID-19 associated mucormycosis and mortality predictors: A single-center study. *Cureus* 2021; 13 (10): e18718. doi: 10.7759/cureus.18718.
45. Bhatt K, Agolli A, H. Patel M, Garimella R, Devi M, Garcia E, et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries* 2021; 9 (1): e126. doi: 10.15190/d.2021.5.