



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS
DE MUCORMICOSIS ORAL. REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LAURA GRACIELA HERNÁNDEZ MOLINA

TUTOR: Dr. LUIS ALBERTO GAITÁN CEPEDA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Agradecimientos

No hay palabras suficientes para agradecerle al Dr. Luis Gaitán por todo el apoyo que me ha brindado a lo largo de estos meses. Gracias infinitas por su valioso tiempo, disposición, dedicación, conocimientos y empatía. Muchas gracias por haber aceptado ser parte de este proyecto porque en verdad me siento orgullosa y afortunada de contar con usted como guía.

A la Dra Dayanira Hernández por mostrarnos (no sólo a mí, sino a cada una de las personas que tiene la fortuna de cruzarse con usted) que las mujeres somos “todo poder”. Un verdadero ejemplo a seguir.

Tengo eterno agradecimiento hacia al Dr Pablo Crespo quién también me brindó su tiempo, disposición y conocimientos. Por uno de sus casos clínicos surgió la idea de este proyecto... *“Laurita, a veces tendrás que dejar tus horas de sueño para cumplir tu sueño”*.

Gracias a mis queridas Facultad de Odontología y Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de formar parte de su alumnado, por volverse mi segunda casa y otorgarme todos sus recursos a lo largo de mi formación. Siempre Orgullosamente UNAM.

Dedicado a ...

A mi abuela, mi amor eterno que me orilló al área de la salud con el fin de aportarle un granito de arena en el manejo de sus molestias y confió en mis criterios. Por su amor inmenso, su tiempo, cuidados y educación. Cada paso siempre será por y para ella.



A mi mami, el ser imparable que sin importar qué tan abrumador sea su día, siempre ha estado presente para escucharme, comprenderme, ayudarme, impulsarme. Representas mi andamio y mi ejemplo a seguir; gracias mamá por enseñarme que el amor, el carácter y determinación son los vehículos para alcanzar un objetivo. Gracias por ser mi amiga, por confiar en mí y nunca soltarme. Sin tu amor no sería posible la culminación de una etapa más. Gracias infinitas por todos los valores inculcados, por cada sacrificio, por cada lucha interna, por siempre mantenerte de pie, sobre todo, GRACIAS POR CADA MINUTO DE TÚ VIDA que me has dado y GRACIAS POR SER MI MADRE. Te amo.

A Alberto, quién ha traído a mi vida el verdadero significado de amistad, lealtad, confianza y honestidad. Gracias por ayudarme a descubrir a mi persona interna y por permitirme conocerte. Por supuesto que este logro debe ser compartido contigo al ser parte del proceso; por siempre creer, por no dejarme caer, por alentarme en cada segundo, por ser mi punto de referencia. Tú me haces ser valiente, tú eres mi persona.

A mi familia por acompañarme en cada etapa de mi desarrollo, pero en especial a mi tía Graciela, uno de los pilares de mi formación. Sin usted, sin su cariño quizá el escenario sería distinto. No sólo es una dedicatoria, es mi más grande agradecimiento por estar presente y por apoyarme incondicionalmente.

A mis amigos de carrera: Estela, Esme, Gio, Jen, Jackie, Ana, Rojo, César. Cada uno representa mis etapas más importantes dentro de odontología; reconozco no ser la mejor amiga, sin embargo, nunca dejaré de agradecerles la confianza que depositaron en mí para formar parte de su vida y que ustedes llegaron a la mía a enseñarme lo bonito de la misma.



INDICE

RESUMEN.....	V
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. REINO FUNGI.....	2
1.1 Antecedentes Históricos.....	2
1.2 Características generales de los hongos.....	5
1.3 Virulencia.....	6
CAPÍTULO II. MUCORALES.....	8
2.1 Subfilo Mucoromycota.....	8
2.2 Orden Mucorales.....	8
2.2.1 Características generales.....	8
2.2.2 Importancia.....	9
2.2.3 Reproducción.....	9
2.2.4 Ciclo de vida.....	11
CAPÍTULO III. MUCORMICOSIS.....	13
3.1 Antecedentes históricos.....	13
3.2 Definición.....	13
3.3 Etiología.....	13
3.3.1 Agentes Patógenos.....	14
3.3.1.1 Familia Mucoraceae.....	14
3.3.1.1.1 Género Rhizopus spp.....	14
3.3.1.1.2 Género Lichtheimia spp.....	14
3.3.1.1.3 Género Mucor.....	15
3.3.1.1.4 Género Rhizomucor.....	15
3.3.1.2 Familia Cunninghamellaceae.....	15
3.3.1.2.1 Género Cunninghamella.....	16
3.3.1.3 Familia Radiomycetaceae.....	16
3.3.1.3.1 Género Apophysomyces.....	16
3.4 Factores de riesgo.....	17
3.5 Patogenia.....	17
3.6 Cuadro clínico.....	20
3.6.1 Mucormicosis Rinocerebral.....	21
3.6.2 Mucormicosis Pulmonar.....	22
3.6.3 Mucormicosis Gastrointestinal.....	23
3.6.4 Mucormicosis Cutánea.....	23
3.6.5 Mucormicosis Diseminada.....	23



3.6.6 Mucormicosis no tan comunes/misceláneas.....	24
3.7 Diagnóstico.....	24
3.7.1 Diagnóstico diferencial.....	25
3.7.2 Imagenología.....	26
3.7.3 Diagnóstico de Laboratorio.....	26
3.8 Tratamiento.....	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
JUSTIFICACIÓN.....	31
OBJETIVO.....	32
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
Tipo de Estudio.....	33
Universo.....	33
Criterios.....	33
Variables.....	34
Técnica de recolección de datos.....	35
Material.....	35
RESULTADOS.....	36
Demografía.....	36
Género y Edad.....	38
Factores de riesgo.....	38
Manifestaciones clínicas.....	46
Tratamiento.....	49
Desenlace.....	50
Tabla de relación Factor/Tratamiento/Desenlace.....	51
DISCUSIÓN.....	58
CONCLUSIONES.....	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
ANEXO.....	68



RESUMEN

La mucormicosis es una rara infección causada por agentes saprófitos y ubicuos pertenecientes a la orden de mucorales. Progresar rápidamente de forma invasiva y extensiva culminando con la vida del afectado; su grado de letalidad está relacionado a un diagnóstico y tratamiento tardío. Personas con historial clínico de diabetes no controlada y neoplasias o alteraciones hematológicas suelen ser las más afectadas.

La cavidad oral es considerada la ventana del organismo. En diversas ocasiones se le ha restado importancia a su exploración, de tal manera que suelen ignorarse datos clínicos de enfermedades que llegan a manifestarse en esta región.

Es de nuestro interés identificar las características de mucormicosis oral que constantemente se presentan con la finalidad de concientizar al personal de salud sobre el papel que juega la inspección de tejidos bucales dentro de la atención a infecciones agresivas como mucormicosis.

Palabras clave: *mucormicosis, manifestaciones orales, factores de riesgo, diagnóstico temprano, tratamiento oportuno*



INTRODUCCIÓN

La Mucormicosis es una infección fúngica oportunista poco frecuente caracterizada por la manifestación y progresión aguda de sus datos clínicos. Estos son desencadenados por la angioinvasión de hongos pertenecientes a la orden de Mucorales que conducen a una necrosis en tejidos inoculados y adyacentes.

Se reporta un gran número de casos con desenlace letal debido a al diagnóstico erróneo y/o tardío ante un progreso rápido de la infección, adjuntando un manejo inadecuado.

Los patógenos aprovechan una decaída del sistema inmunológico en el organismo atacado. Esta carencia se deriva de principales factores como cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neoplasias y alteraciones hematológicas.

Estudios epidemiológicos recientes informan que a lo largo de los últimos 20 años su incidencia ha incrementado mundialmente. Europa y Asia muestran alto porcentaje de registros.

La infección llega a exteriorizarse en cavidad oral mediante ulceraciones pardas-negruzcas habitualmente en paladar duro, sin descartar afectación de los tejidos contiguos y que suelen asociarse a otro tipo de patologías; repercutiendo así de forma favorable para el desarrollo del hongo al no contar con un tratamiento específico que lo ataque.

Es necesario reconocer el comportamiento clínico y epidemiológico de Mucormicosis, ya que de ello depende el diagnóstico presuntivo guía para determinar el conjunto de acciones médicas que buscan preservar la vida del paciente.



CAPÍTULO I. REINO FUNGI

1.1 Antecedentes Históricos

En el año de 1665, el científico inglés Roberto Hook informó que al observar con ayuda de un microscopio la rodaja delgada de corcho encontró unidades estructurales pequeñas en forma de panal de abeja a las cuales llamó y “celdillas” o “células”. Entre 1673 y 1723, Antonio Van Leeuwenhoek escribió una serie de cartas a la Royal Society de Londres describiendo y dibujando la presencia de “animáculos dentro de gotas de lluvia, en sus heces y en material atrapado entre sus dientes ” vistos a través de lentes de aumento ¹. Ambos sucesos dieron paso a que Schleiden y Schwann en 1838 y 1839, propusieran la teoría celular: “todo ser vivo está compuesto por células” ^{1,2}.

Años atrás, Aristoteles (350 a.C.) organizó las especies de animales en dos categorías basadas en sus semejanzas en estructura y apariencia: *Enaima* (sangre roja) y *Anaima* (sin sangre roja). Carlos Linneo (1707-1778) sentó las bases de la clasificación de los seres vivos (SV) ordenándolos en categorías taxonómicas, que van de lo general a lo particular ³ (Cuadro 1).

Decidió asignar a cada especie un nombre único a partir de un sistema universal. La nomenclatura binomial o nombre científico de una especie está compuesto por los nombres del género y epíteto específico (adjetivo o modificador). El género inicia con mayúscula y el epíteto específico con minúscula, ambas en cursivas o subrayadas ^{3,4}.

Durante el año de 1969, Roberto Whittaker propuso un esquema de clasificación con cinco reinos considerando el tipo celular (procariontes y eucariontes), el nivel de organización (unicelular o pluricelular), el tipo de nutrición (autótrofa o heterótrofa) y el tipo de reproducción (sexual o

asexual). Antes de él, se consideraba que las bacterias y los hongos pertenecían al Reino Plantae. Conforme se conocieron más características de los hongos, fueron sacados de dicho reino y Whittaker incluyó el Reino Fungi³.

Cuadro 1. Categorías Taxonómicas⁴.
Mención y descripción de cada categoría

Categoría	Descripción
Dominio	Separa a los SV por sus características celulares
Reino	Divide a los SV por su naturaleza en común
Filo	Agrupar a los SV por su mismo sistema de organización
Clase	Divide en clases por las características más comunes que hay entre ellos
Orden	Agrupar a SV basándose en características comunes de algunos seres vivos dentro de una clase
Familia	Agrupación de SV con características comunes dentro de su orden
Género	Agrupar a los SV relacionados entre sí por medio de la evolución
Especie	Usada para referirse a un grupo de individuos que cuentan con las mismas características permitiendo la descendencia fértil entre ellos.

En 2002 Kendrick propuso dos Dominios (Procarionte y Eucarionte) y siete Reinos (Archeabacteria, Eubacteria, Protozoo, Chromista, Fungi, Plantae y Animalia)^{5,6} (Imagen 1). A su vez el Reino Fungi agrupa cuatro Filos (Chytridiomycota, Zygomycota, Basidiomycota y Ascomycota)⁶.

James et al.⁷ realizaron un análisis filogenético de las secuencias de 6 genes de especies fúngicas representativas de los diferentes grupos taxonómicos que integran dicho reino. Reorganizaron las categorías fúngicas (Imagen 2), destacando la supresión del Filo Zygomycota (excluida también en las nuevas clasificaciones) al demostrar que es un grupo polifilético (no tienen un antepasado común) y propusieron un nuevo esquema taxonómico basado en criterios moleculares⁸⁻¹². Por su parte, Hibbett et al.^{5,13} propusieron en 2007 una clasificación de alto

nivel filogenético basado en formas de reproducción sexuada y asexuada, morfología y estudios de biología molecular. Ambas clasificaciones no asignaron Filo al grupo de hongos pertenecientes a Zygomycota¹³.

Imagen 1. Clasificación Taxonómica de los Seres Vivos. Kendrick (2002). Se hace énfasis en la división del Reino Fungi (Desarrollo de imagen propio)

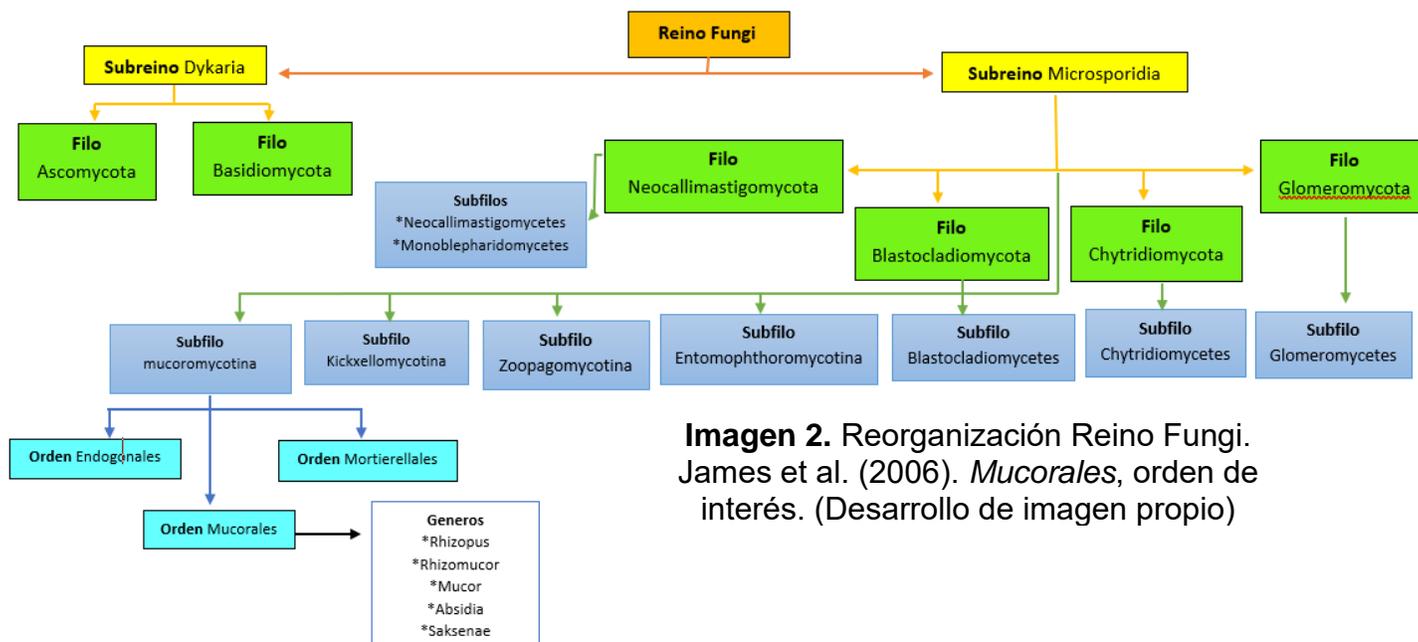
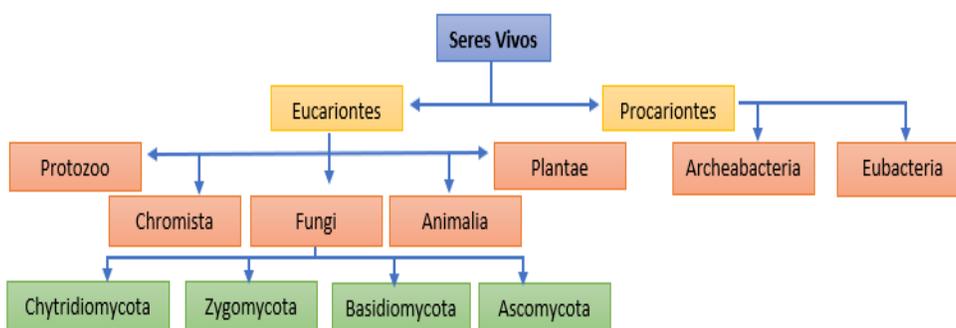
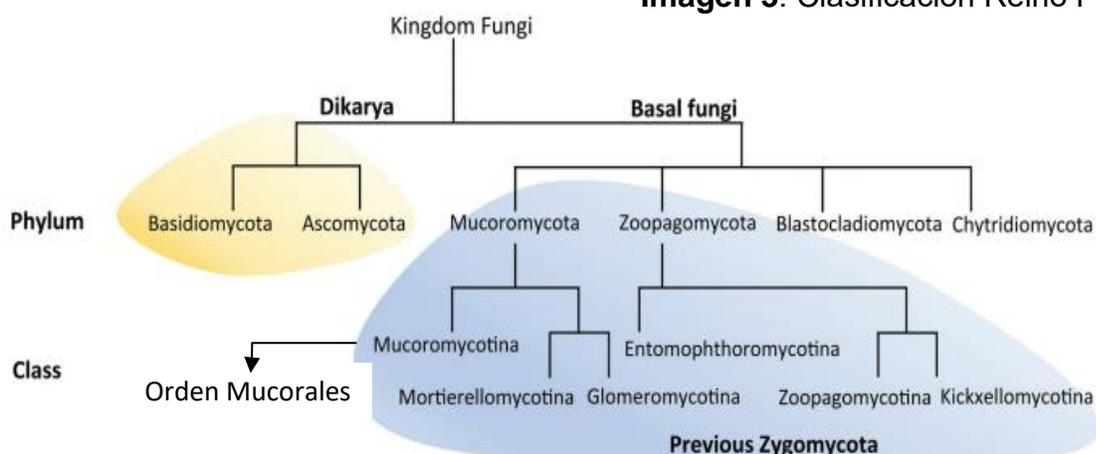


Imagen 2. Reorganización Reino Fungi. James et al. (2006). *Mucorales*, orden de interés. (Desarrollo de imagen propio)

En 2016, Mucoromycota ya es considerado un nuevo Filo (Imagen 3)^{14,15}.

Imagen 3. Clasificación Reino Fungi 2016^{14, 15}

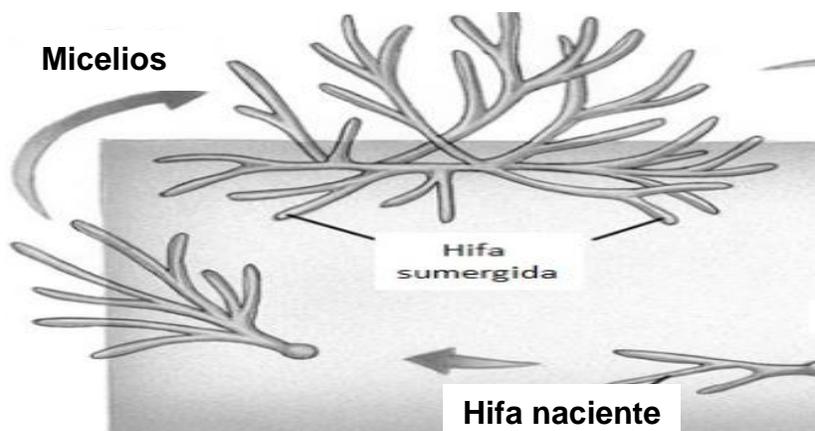


1.2 Características generales de los hongos

Los hongos son organismos eucariontes con núcleos organizados y membranas nucleares bien definidas; aerobios, heterótrofos, generalmente no motiles, aunque algunas especies están flageladas. Se reproducen por esporas sexuales y conidios asexuales. Tienen dos tipos de células: somáticas (con núcleos que llevan a cabo división mitótica) y reproductoras (realizan división celular por meiosis). Las células fúngicas poseen mitocondrias, sistema endomembranoso y cuerpos cisternales. Su membrana plasmática está organizada y contiene abundante cantidad de esteroides, sobre todo ergosterol. Tienen una pared celular que proporciona rigidez formada por polisacáridos, polipéptidos y quitina (esta última confiere propiedades antigénicas)^{5,6}.

Estos organismos están formados por estructuras filamentosas o elementos multicelulares considerados como su unidad funcional y reciben el nombre de hifas o filamentos. Al conjunto de ellas se les conoce como micelio o talo⁵. Representan la forma invasiva de los hongos patógenos (Imagen 4)^{9,16}.

Imagen 4. Estructuras fúngicas¹⁴.



Son acidófilos que crecen en un rango de 5.6 a 6.8 de pH, a una temperatura oscilante de 20° y 30°C, sin embargo los patógenos primarios y oportunistas crecen entre 35° y 40°C⁵.

Fundamentales en el mantenimiento de la biosfera por ser principales descomponedores de materia orgánica y así completar el ciclo de la materia y de la energía⁹. Se sospecha que el 0.4% del total de las especies fúngicas son hongos patógenos y oportunistas⁵.

1.3 Virulencia

La posibilidad de invadir los tejidos del organismo y producir una infección fúngica depende del grado virulencia del agente, su vía de invasión, inmunidad del huésped, el órgano afectado y la existencia previa/adjunta de otras infecciones o enfermedades. Las características de un hongo patógeno son¹⁷:

1. Capacidad de adherirse al estrato córneo o superficie de las mucosas



2. Capacidad de penetrar tejidos del huésped para facilitar el acceso a su "diana"
3. Facilidad de multiplicarse bajo las condiciones físico-químicas del huésped
4. Eludir mecanismo de defensa del huésped.

Es fundamental que causen daño tisular para considerarse patógenos ¹⁷.



CAPÍTULO II. MUCORALES

2.1 Subfilo Mucoromycota

Grupo de hongos o parásitos facultativos que no forman haustorios (proyecciones de una hifa que funcionan como órgano de penetración y absorción de alimento de otro tejido) y algunos forman ectomicorrizas (asociaciones simbióticas donde el hongo se introduce en espacio intersticial de células vegetales sin perforar pared celular para transferir nutrientes). El micelio es ramificado, escasamente septado, mayor o igual a 7 micras de espesor. La reproducción asexual ocurre por formación de esporangios (sacos que contienen esporas) principalmente a través de fragmentación y geminación. La reproducción sexual se da por meiosis mediante la unión de dos hifas morfológicamente iguales y sexualmente diferenciadas: una donadora y una receptora ^{5,13,18,19}.

2.2 Orden Mucorales

2.2.1 Características generales

Especies encontradas en suelos, aire, estiércol y materia orgánica (saprófitos, ubicuos y aerobios). Presentan un micelio ancho y escasamente septado o cenocítico; talo haploide y multinucleado. Paredes hifales compuesta por quitina, quitosán y ácido poligalacturónico (polímeros quelantes); sus esporas son termotolerantes ^{6,13,20,21}.

Poseen reductasas cetónicas activas, crecen en un medio húmedo con altas concentraciones de nitrógeno, hierro, glucosa y tiene actividad metabólica máxima en pH ácido ^{5,22}. Es común su crecimiento rápido, abundante y dimorfismo de algunas especies ^{13,21}.



2.2.2 Importancia

Son parásitos biotróficos o necrotróficos útiles para una variedad de aplicaciones: la producción y conservación de alimentos; aditivos alimentarios y de productos farmacéuticos (como el licopeno). En Asia, África y América del Sur se utilizan como cultivos iniciadores para la fermentación de productos a base de soja o arroz. El quitosano se ha aplicado para descontaminación del suelo y en la agricultura fomenta mecanismos de defensa en plantas, muestra actividad antiviral, bactericida y nematocida e incluso. También se ha solicitado como tratamiento en semillas para incrementar germinación y rendimiento de los cultivos ^{21,23}.

2.2.3 Reproducción

Un gran número son especies heterotálicas (talo sexualmente autoestéril) y pocas veces homotálicas (talo sexualmente autofertil). Las heterotálicas presentan dos tipos de cepas denominadas donador (+) y receptor (-) ^{13,24}.

La reproducción asexual se realiza por medio de esporangiosporas para formar esporangios multiesporados, merosporangios o esporangiolos e incluyen una columela (porción de esporangióforo dentro de esporangio) que cuenta como un carácter sinapomórfico (carácter homólogo compartido por todos los individuos de un taxón) para los Mucorales (Imagen 5); las esporangiosporas son unicelulares, no móviles ^{13,24}.

Los esporangios maduros tienen las paredes delgadas, se desintegran y liberan esporas multinucleadas trasladadas por el viento. En condiciones de humedad y temperatura apropiadas, germinan y forman un nuevo grupo de hifas ¹⁶.

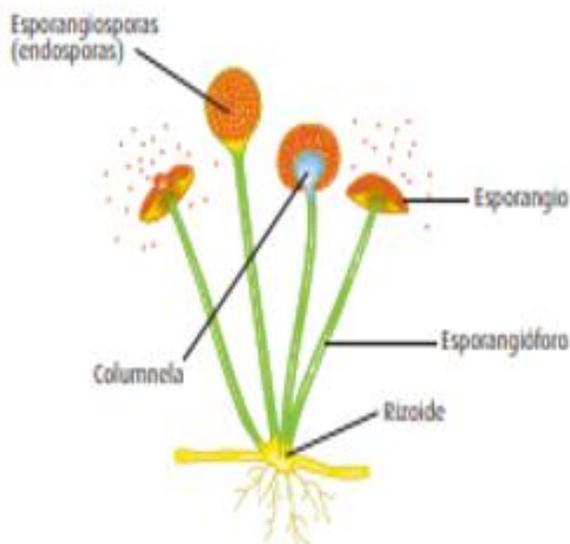


Imagen 5. Elementos estructurales de reproducción asexual⁵

Las características de reproducción asexual son el determinante taxonómico para diferir entre familias y especies ^{13,21}.

El resultado de una reproducción sexual es el desarrollo de cigosporas. La fusión de gametangios está vinculada a la acción del ácido trispórico; se produce con la síntesis cooperativa de dos talos compatibles. Cada tipo de apareamiento produce prohormonas (compuestos volátiles) que inducen el tropismo y se difunden hacia el talo opuesto, se metabolizan y son convertidas en hormonas activas que forman cigóforos. De esta forma originan un esporangio o a una hifa (Imagen 6) ¹³.

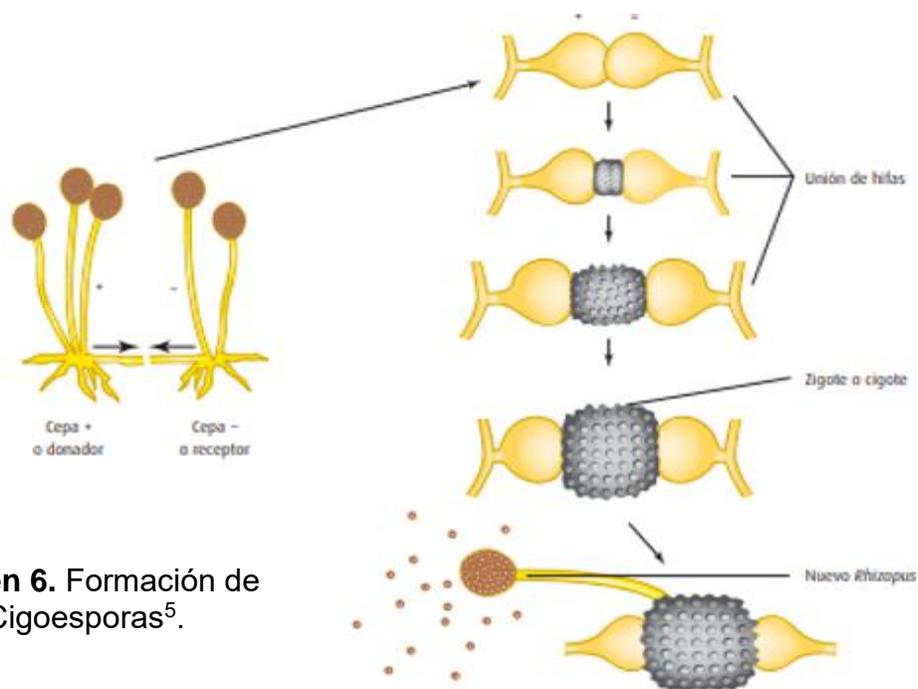


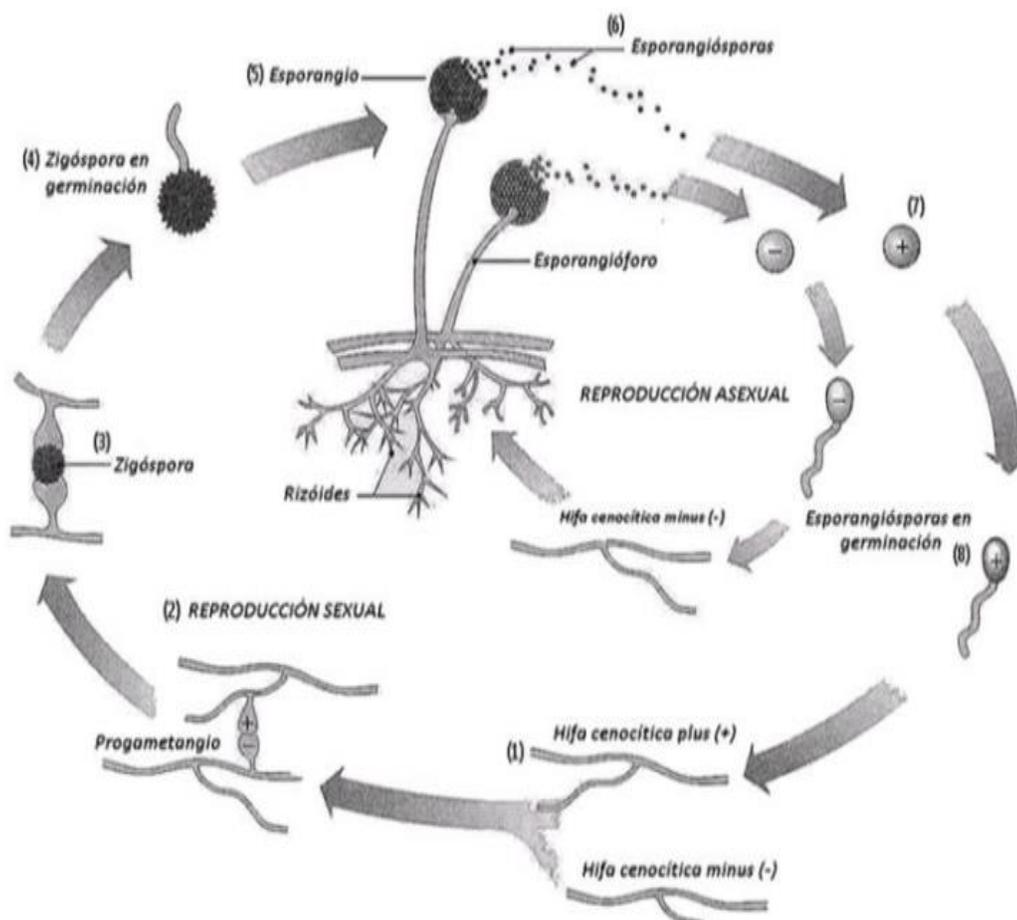
Imagen 6. Formación de Cigoesporas⁵.

2.2.3 Ciclo de vida

La fecundación se produce cuando hifas cenocíticas de distinta polaridad (+) y (-) crecen cerca. Emiten prolongaciones abultadas (progametangios) que se aproximan y fusionan, dando origen a dos células apicales (gametangios). Los gametangios se fusionan y se produce cariogamia obteniendo núcleos diploides. Estos forman un cigoto de pared gruesa y verrugosa conocido como cigosporangio que contiene una única espora de resistencia llamada cigospora. Después de un periodo de maduración y reposo, la cigospora germina. En este proceso se desintegran los núcleos diploides hasta quedar uno solo, el que pasa por meiosis. De los cuatro núcleos haploides producidos, degeneran tres, y el restante pasa por varias divisiones mitóticas, originando así muchos núcleos haploides de la misma polaridad. La cigospora germina y forma una hifa en cuyo extremo se desarrolla un

esporangio al que migran los núcleos producidos por mitosis. Estos darán origen a esporangiosporas, las que al germinar producirán micelios (+) o (-). Como el ciclo lo establece, los esporangios maduros liberan esporangiosporas dando pie a la reproducción asexual (Imagen 7) ¹⁶.

Imagen 7. Ciclo de vida de un Hongo¹⁴





CAPÍTULO III. MUCORMICOSIS

3.1 Antecedentes históricos

En 1847 fue reportado el primer caso de mucormicosis en humanos por Sotyer, quien describió una mucormicosis pulmonar ⁵.

En 1855, Gottlob Friedrich H. Kurchenmeister comunicó sobre un caso de mucormicosis en un paciente con cáncer pulmonar. Nombró al patógeno como *mucor* y en su reporte dibujó hifas cenocíticas y esporangios ^{6,17}.

En 1884, Lichteim asiló los mucorales del pan. Estudió la enfermedad experimental en conejos e introdujo los términos *Mucor corymbifera* y *Mucor rhizopofomis* ^{6,17}.

Arnold Paltauf adecuó el término a *mycosis mucorina* en 1885 y describió el primer caso de mucormicosis rinocerebral ^{6,17,25}.

3.2 Definición

Mucormicosis es una infección fúngica rara, oportunista, aguda y agresiva; causada por especies de mucorales que en mayor parte de los casos es potencialmente mortal ^{11,22,25}.

3.3 Etiología

Sus esporas dispersas en el ambiente se instalan en mucosa oral, nasal, conjuntival, cutánea y gastrointestinal. La inoculación ocurre por inhalación, ingestión (alimentos contaminados), introducción percutánea (contacto directo del organismo con superficies descubiertas de piel y mucosas) y transmisión intravenosa (usuarios de drogas) ^{22,25-27}.



3.3.1 Agentes Patógenos

En el orden de Mucorales existen 11 géneros y aproximadamente 27 especies asociadas a infecciones humanas. El 80% de esta micosis es causada por *Rhizopus spp* (género mayormente asociado), *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Cunninghamella* ^{5,20,27}.

3.3.1.1 Familia Mucoraceae

Hongos heterotálicos u homotálicos. Presentan esporangióforos simples o algunas veces ramificados que emergen de un micelio aéreo. Esporangios multiesporados, columela presente, sin apófisis, paredes persistentes, lisos o equinulados. Esporangiosporas globosas o elipsoides, hialinas, lisas u ornamentadas. Cigosporangios globosos o subglobosos, color marrón ¹³.

3.3.1.1.1 Género *Rhizopus spp*.

Asociados al suelo, plantas y frutas; crecen en temperaturas altas. Se han requerido en procesos industriales para la producción de alcohol, ácido fumárico y ácido láctico. Colonias de crecimiento rápido, algodonosas, al inicio blancas y se tornan grisáceas o amarillentas. Presencia de estolones (hifas formadas encima del sustrato fijado al hongo) y rizoides pigmentados, esporangióforos aislados. Esporangio globoso con apófisis y columela que al colapsar adoptan forma de sombrilla. Esporangiosporas globosas u ovoides hialinas de color café *Rhizopus oryzae* tiene mayor distribución mundial; alta prevalencia en lugares tropicales y subtropicales. Más frecuente como agente causal de Mucormicosis ^{6,13,24}.

3.3.1.1.2 Género *Lichtheimia spp*.

Crece en sustratos como estiércol y pan. Colonias algodonosas, color blanco-grisáceas, crecimiento rápido a temperaturas entre 35 y 52°C.



Estolones arqueados con esporangióforos semi verticilados, hialinos o pigmentados. Rizoides escasos. Esporangios pequeños, globosos o piriformes y se sostienen por una apófisis con forma de embudo y columela cónica. Puede haber cigosporas color marrón ⁶. La especie *Mycocladius corymbifer* es agente etiológico de Mucormicosis ¹³.

3.3.1.1.3 Género *Mucor*

Se encuentran en el suelo y de crecimiento rápido en temperaturas de 10 a 40°C (20 a 35°C son óptimos). Uso comercial en países orientales para producción de tofu, queso chino o torta de soya. Colonias algodonosas blanco-amarillentas que cambian a oscuras con el desarrollo de esporangios grandes, globosos, sin apófisis y columela bien desarrollada; al romperse el esporangio queda un collarite conspicuo. Esporangióforos rectos simples o ramificados; esporangiosporas hialinas de color marrón, globosas, paredes lisas medianamente ornamentadas. *Mucor circinelloides* es la más frecuente ^{6,13}.

3.3.1.1.4 Género *Rhizomucor*

Se distingue de *Mucor* porque tiene rizoides y estolones poco desarrollados en la base de los esporangióforos y por ser termofílicos con crecimiento óptimo a 50°C. Sus tres especies son potencia patógena en animales y seres humanos ^{6,13}.

3.3.1.2 Familia *Cunninghamellaceae*

Crecimiento rápido o lento y micelio cenocítico. Algunos géneros presentan esporangiolos uniesporados, pedicelados; otros se presentan esporangios multiesporados, globosos, piriformes o en forma de mancuerna, con columela y apofisados. Los esporangióforos pueden ser ramificados o no y algunos presentan estolones y rizoides. Son principalmente heterotáticas y unas pocas homotáticas. Cigosporas en

promedio globosas, marrón. Su distribución se da mayormente en zonas tropicales ¹³.

3.3.1.2.1 Género *Cunninghamella*

Tienen crecimiento rápido, apariencia algodonosa y de color blanco a gris. El micelio es ramificado y cenocítico. Los esporangióforos son ramificados, cenocíticos o septados y terminan en vesículas fértiles; estas portan esporangiolos de pie corto, globosos, subglobosos a piriformes; los esporangiolos son uniesporados, acolumelados, lisos o espinosos. En su mayoría heterotálicas. Cigosporas globosas, una pared pigmentada y ornamentada. Se relacionan con implantación traumática o inmunosupresión. Aislados en zonas de clima mediterráneo o subtropical. Solo *Cunninghamella elegans* es patógena en seres humanos ^{6,13}.

3.3.1.3 Familia Radiomycetaceae

Presentan micelio abundante, cenocítico, ramificado, con presencia de rizoides y estolones que con el tiempo toman coloración oscura. Las colonias son algodonosas y de crecimiento rápido. Los esporangióforos pueden ser simples o ramificados, presentando esporangios o esporangiolos según el género ¹³.

3.3.1.3.1 Género *Aophysomyces*

Se ha asociado a implantación cutánea por politraumatismo o quemaduras; desarrollo en suelo y materia orgánica en descomposición en áreas rurales tropicales y subtropicales. Crecimiento rápido a 42°C; el micelio inicialmente blanco y evoluciona a marrón grisáceo; aéreo con hifas aéreas ramificadas, lisas, hialinas, cenocíticas. Los esporangióforos nacen simples en ángulo recto con las terminaciones de las ramas hifales; puede presentar estolones con un grupo de rizoides debajo. El



esporangio es terminal, único, piriforme con apófisis conspicua en forma de embudo o de campana, multiesporado, con columela hemisférica, presentan pared delgada, delicuescentes y puede observarse un pequeño collarete en la base de la columela. Las esporangiosporas subhialinas son oblongas con extremos redondeados de pared delgada y lisa. *Apophysomyces elegans* es la única especie aislada en mucormicosis en humanos ^{6,13}.

3.4 Factores de riesgo

Esta infección fúngica ocurre casi exclusivamente en huéspedes con compromiso sistémico como: diabetes mellitus no controlada (especialmente con cuadros de cetoacidosis), falla renal o hepática, terapia con agentes inmunosupresores, receptores de trasplantes de órganos, quimioterapia, leucemia, neutropenia, sobrecarga de hierro, desnutrición, politraumatismo, tratamiento con corticosteroides, abuso de drogas, sida, tuberculosis, quemaduras extensas ^{26,28-30}.

3.5 Patogenia

Se considera a los hongos avirulentos debido a la posible existencia de un factor sérico fungistático en el organismo que le provee resistencia natural ante sus infecciones. Su actuación oportunista se asocia a la alteración del mecanismo de defensa del huésped, especialmente la actividad de neutrófilos y macrófagos, sin embargo, este conserva un grado de inmunocompetencia ^{5,6}.

Normalmente los iones de hierro sérico libres son captados por proteínas séricas como la transferrina y ferritina. Un estado de cetoacidosis diabética proporciona un medio ácido que promueve el crecimiento de estas especies al disociar la unión entre el hierro y las proteínas, por ejemplo, la acumulación de cuerpos cetónicos como β -hidroxibutirato y



el bajo pH en los vasos sanguíneos disminuye la capacidad de la transferrina para quelar el hierro. El hierro sérico prolonga la supervivencia e intensifica la virulencia de los mucorales. Diabetes no controlada conlleva hiperglucemia durante la cetoacidosis diabética, es un escenario vinculado a disminución en la función fagocítica ^{5,6,11,25}.

Neoplasias en sangre son tratadas con citotóxicos potentes; alteraciones hematológicas como neutropenias no permiten la respuesta de defensa adecuada contra estos hongos. Los fagocitos y macrófagos actúan a partir de la síntesis y liberación de metabolitos oxidativo, péptidos catiónicos y defensinas ⁶.

En pacientes multitransfundidos se utilizan fármacos quelantes de iones hierro como la Deferoxamina. En este caso el hongo atrapa toda la molécula del medicamento actuando como un microorganismo sideróforo (transportador de hierro); así la molécula es convertida en un estimulante directo del crecimiento y adherencia fúngica ^{5,6,11}.

Las esporas instaladas en mucosas se desarrollan en tejidos profundos a través de angiоinvasión; llegan a secretar proteasas y toxinas que dañan el endotelio, adheriéndose a las proteínas de matriz endotelial (laminina y colágeno tipo IV). Crecen a lo largo de la lámina elástica interna de los vasos sanguíneos, perforan las paredes y producen trombosis, isquemia y necrosis consecutiva, facilitando diseminación hematológica. Esto se produce mediante el reconocimiento de la proteína reguladora de glucosa 78 (PRG78) del receptor del huésped. El ligando fúngico que invade al endotelio pertenece a la familia de proteínas de revestimiento de esporas. Este reconocimiento causa la muerte celular del huésped por inducción de la endocitosis del hongo mediada por



células endoteliales. Los hongos son capaces de secretar metabolitos antimitóticos para disminuir la respuesta inmunitaria contra ellos ^{6,25}.

La glucosa, el hierro y el β -hidroxibutirato propician el crecimiento del hongo e inducen la expresión de GRP78 y de proteínas de revestimiento de esporas ²⁵.

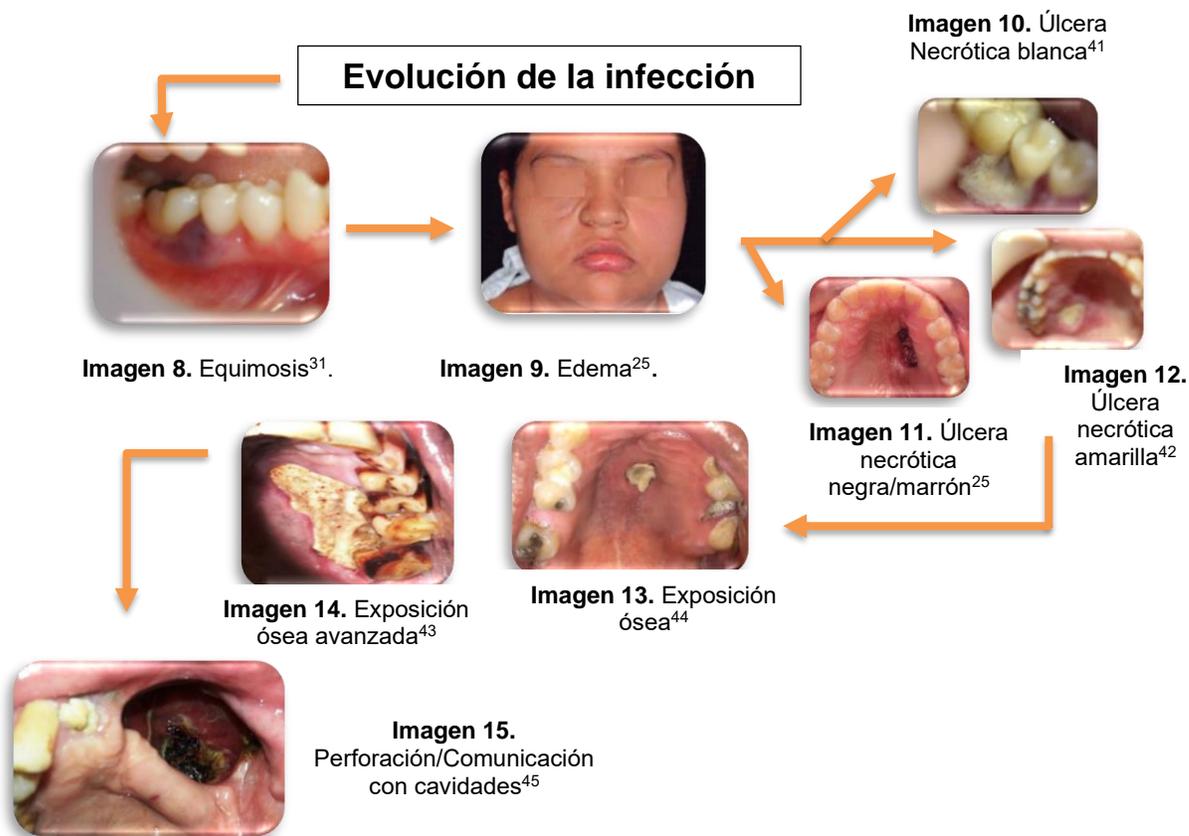
3.5 Cuadro clínico

No hay datos reportados de su periodo de incubación, sin embargo, sus manifestaciones son agudas. La fiebre es el síntoma más común (presente en 51% de los casos). Morfológicamente se describen datos iniciales de eritema con o sin edema, evolucionando a una lesión equimótica, isquémica y finalizando con una coloración parda y/o negruzca ^{6,11}.

La vía de entrada, sitio anatómico y factor predisponente determinan las manifestaciones clínicas y su clasificación en 6 categorías ^{6,11}:

- Rino-cerebral
- Pulmonar
- Gastrointestinal
- Cutánea
- Diseminada
- No tan comunes

El cuadro 2 engloba al agente causal y el factor predisponente relacionados con el tipo de mucormicosis



3.5.1 Mucormicosis Rinocerebral

Presentación más frecuente sobre todo en pacientes diabéticos descompensados o con cetoacidosis y asociado a estados de neutropenia. Se expresa de 1 a 15 días, evolución aguda, 90% de mortalidad. La gran mayoría están causadas por *Rhizopus*. Vía de entrada es aspiración (inoculación en mucosa respiratoria). Por su letalidad y manifestación por región anatómica, se presentan las siguientes formas clínicas ^{5,22,32}:

- Rino-órbito-cerebral: esporas invaden ramas de arterias carótida y oftálmica a través de senos paranasales.



- Rino-maxilar: esporas invaden arterias esfenopalatina y palatina, generando trombosis y necrosis cerebral. Ingresan por paladar o faringe.
- Mixto: se inicia en paladar y senos paranasales, obteniendo casos rino-orbita y maxilo-cerebral.

Afectación en cornetes, meatos nasales, senos paranasales y órbita. Síntomas habituales; congestión nasal, rinorrea, epistaxis, distintas intensidades de dolor facial, cefalea, fiebre y malestar generalizado; al evolucionar la invasión se manifiestan ulceraciones nasales y necrosis de cornetes, edema facial perinasal o periorbitario, visión borrosa, quemosis palpebral, diplopía, proptosis y pérdida de visión ^{6,32}.

Frecuentemente en cavidad oral se presentan los primeros signos clínicos debido a la alta irrigación sanguínea de sus tejidos blandos; en su mayoría son úlceras palatales necróticas y delimitadas con bordes bien definidos ya sean blancas o negras. Llegan a ser afectadas áreas como el margen alveolar, labios, carrillos, lengua y mandíbula ^{32,33}.

Clínicamente se presentan tres estadios ⁵:

1. Puede iniciar con sinusitis. Edema unilateral y periorbital. Tabique nasal con mucosa eritematosa, ligeras zonas necróticas y hemorrágicas. El 20% de los casos reportan afectación palatina (zona necrótica de crecimiento rápido). Cefalea intensa y disminución de visión. Buen pronóstico si el diagnóstico es prematuro y con control de factores de riesgo.
2. Incrementa edema unilateral: extendiéndose y se torna bilateral. Fistula en párpados que drena material seropurulento y fétido. Midriasis y fijación pupilar. Letargia y disminución de reflejos



corneales. Necrosis en tabique nasal y senos paranasales diseminada. Intensificación de cefalea, letargo, delirio y fiebre moderada. Pronóstico favorable bajo el control de factores de riesgo y tratamiento adecuado.

3. Exacerbación de todos los datos clínicos. Edema persistente, fístula evolutiva a necrosis de gran extensión (afectación de párpado, tabique nasal y piel adyacente). Actividad osteolítica (paladar, esfenoides, etmoides). Avance fúngico presenta trombosis e infartos en vasos; disminuye función de pares craneales II, II, IV VI: proptosis, midriasis y ceguera. Progresivamente daña a pares craneales V y VII. Extensión e invasión del ojo por destrucción de placa cribiforme del etmoides dando celulitis orbitaria y oftalmoplejía. Dolor intenso, convulsiones, estado general letal. Triada sindrómica: senos paranasales, orbita y alteración del sistema nerviosos central (meningoencefalitis).

3.6.2 Mucormicosis Pulmonar

Mayormente en pacientes con neoplasias hematológicas, neutropénicos y en pacientes en tratamiento prolongado con corticoides. Evoluciona rápidamente y la mortalidad es alta (en promedio de 5 a 30 días). El microambiente rico en oxígeno estimula el crecimiento fúngico acelerando su progreso agudo. Comúnmente los casos se asocian a *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* y *Cunninghamella*. Una vez inhaladas las esporas, invaden paredes bronquiales y tejido peribronquial generando trombosis, cavitación, hemorragia e infarto pulmonar. Presencia de fiebre moderada, tos con expectoración, dolor torácico, hemoptisis y disnea La infección puede extenderse a la pleura, el pericardio, el diafragma y la



pared del tórax; la extensión por el mediastino medio engloba a la vena cava, arteria aorta, esófago y cuerpos vertebrales ^{5,22,32}.

3.5.2 Mucormicosis Gastrointestinal

Poco frecuentes y están asociadas con ingesta de esporangiosporas o con inoculación directa en cirugía abdominal. Tienden a ser causadas por *Rhizopus* y *Lichtheimia*. La sintomatología incluye fiebre moderada, distensión y dolor abdominal intenso y difuso, náuseas, vómitos, diarrea y hemorragia de tubo digestivo (hematoquecia, melena y/o hematemesis). En las fases avanzadas provoca perforación o rotura de la pared digestiva desencadenando peritonitis secundaria, o de trombosis vascular de vasos mesentéricos con isquemia intestinal. En recién nacidos llega a causar enterocolitis necrosante ^{5,6,32}.

3.5.3 Mucormicosis Cutánea

Puede ser primaria o manifestación secundaria de una mucormicosis diseminada. De forma primaria se asocia a inoculación directa por traumatismos, inserción de agujas y catéteres, heridas quirúrgicas, aplicación de vendajes contaminados o colonización de quemaduras. Tiene modalidad superficial (pústulas, úlceras), nodular por diseminación hematógena y gangrenosa. La afectación en piel y tejido celular subcutáneo sin tratamiento, propicia la extensión de una fascitis necrosante a tejido adiposo, musculo y hueso ^{6,32}.

3.5.4 Mucormicosis Diseminada

Foco de infección primario en fosas nasales o pulmón; secundaria a mucormicosis rinocerebral, pulmonar y cutánea mediante diseminación hematógena; 95% de letalidad. Genera lesiones trombóticas e infartos en vasos sanguíneos que irrigan estómago, bazo, hígado, corazón, meninges; cerebro y riñón son órganos afectados con mayor frecuencia.

Sintomatología depende del órgano dañado, sin embargo, hay afectación inicial neurológica, pulmonar o digestiva con presencia de microabscesos, úlceras y necrosis. Mayormente causadas por *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Saksenae* ^{5,6,32}.

3.5.5 Mucormicosis no tan comunes/misceláneas

El foco de infección primario está asociado a causas distintas de las ya mencionadas ⁵.

3.6 Diagnóstico

Aproximadamente el 50% de casos han sido diagnosticados post mortem. Los datos clínicos son inespecíficos; el diagnóstico definitivo está dado mediante un estudio histopatológico o cultivo de tejido infectado; debido a la velocidad del desarrollo de la infección, debe ser tratada antes de presentar los resultados confirmatorios ¹¹.

Cuadro 2. Relación Forma clínica-Agente causal-Factor predisponente⁶.

FORMA CLÍNICA	AGENTE CAUSAL	FACTOR PREDISPONENTE ASOCIADO
RINOCEREBRAL	<ul style="list-style-type: none"> <i>Rhizopus oryzae</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Cunninghamella bertholletiae</i> <i>Saksenaea vasiformis</i> <i>Apophysomyces elegans</i> <i>Mucor ramosissimus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes no controlada Neoplasias (neutropenia y quimioterapia)
PULMONAR	<ul style="list-style-type: none"> <i>Rhizopus oryzae</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Cunninghamella bertholletiae</i> <i>Rhizomucor pusillus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Trasplante de células madre/médula ósea Inmunosupresores
GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> <i>Rhizopus oryzae</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Rhizopodiformis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Malnutrición Pica Inmunosupresores
CUTÁNEA	<ul style="list-style-type: none"> <i>Rhizopus oryzae</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Cunninghamella bertholletiae</i> <i>Saksenaea vasiformis</i> <i>Apophysomyces elegans</i> <i>Rhizomucor pusillus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Trasplantes de órganos Inyección intravenosa de drogas
DISEMINADA	<ul style="list-style-type: none"> <i>Rhizopus oryzae</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Cunninghamella bertholletiae</i> <i>Saksenaea vasiformis</i> <i>Apophysomyces elegans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia con deferoxamina
MISCELÁNEA		Mucormicosis rinocerebral, cutánea, gastrointestinal, pulmonar

3.7.1 Diagnóstico diferencial

Se sospecha de infecciones granulomatosas subagudas o crónicas (micobacteriosis, nocardiosis, rodococosis, bartonelosis), micosis invasoras (aspergilosis, fusariosis, escedosporiasis) causadas por los hongos dematiáceos (microorganismos pardos de la tierra) o enfermedades neoplásicas o procesos inflamatorios proliferativos ^{11,32}

Hay enfermedades que se manifiestan de manera muy similar a cada una de las presentaciones de mucormicosis (Cuadro 3) ⁵.

Las manifestaciones orales inducen la conjetura de posible presencia de tumores malignos de glándulas salivales, necrosis óseas asociadas a osteomielitis bacteriana, herpes zóster, trauma o isquemia local crónica; afectación del margen alveolar tiene un diagnóstico presuntivo de gingivitis ulceronecrotizante, periodontitis ulceronecrotizante o ulceraciones traumáticas. El granuloma letal de línea media que es una variación de linfoma, la granulomatosis de Wegener y la sífilis terciaria tienen una presentación clínica similar que incluye la perforación palatal ³³⁻³⁵.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de acuerdo a la forma clínica de Mucormicosis⁵.

Mucormicosis	Diagnóstico diferencial
Rinocerebral	<ul style="list-style-type: none">• Granuloma letal de línea media• Linfoma centro-facial• Rinoscleroma• Sinusitis• Infecciones por anaerobios
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Bronquitis• Neumonía lobar o bronquial• Aspergilosis
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none">• Úlcera gástrica• Amibiasis• Salmonelosis
Cutánea y subcutánea	<ul style="list-style-type: none">• Úlceras necróticas por <i>Aspergillus</i>• Gangrenas infecciosas por micobacterias atípicas• Osteomielitis bacteriana• Infecciones por <i>pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Proteus spp.</i>• Fenómeno de Lucio• Pioderma gangrenoso• Dermatitis facticia• Loxoscelismo

3.7.2 Imagenología

Las radiografías no determinan magnitud y extensión de la enfermedad. La Resonancia Magnética precisa la localización del área afectada (cuadro 4) y la Tomografía por emisión de positrones detecta focos de actividad inflamatoria. Son sumamente útiles en casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral, pulmonar, digestiva y diseminada ante la indicación de un tratamiento quirúrgico ^{11,32}.

3.7.3 Diagnóstico de Laboratorio

Se toman muestras de exudados y secreciones nasales, esputo, lavados bronquiales y heces; son conservados en solución salina o infusión cerebro-corazón. La biopsia se lleva a cabo en tejido necrótico ^{5,6}.

Cuadro 4. Características imagenológicas según la forma de Mucormicosis³².

FORMA CLÍNICA	APARIENCIA DE LESIONES	HALLAZGOS DE IMÁGEN
Rinocerebral	Mucosa infiltrada con zonas necróticas	Engrosamiento de mucosas, opacidad de senos, destrucción de la pared ósea
Pulmonar	Invasión vascular y trombosis, necrosis y hemorragia	Infiltración, consolidación, nódulos, masas, cavitaciones, atelectasias, derrame pleural, signos del halo inverso y de la semiluna o del menisco, nódulos múltiples (>10)
Diseminada	Tromboembolias múltiples y necrosis	Zonas de reblandecimiento, nódulos subcutáneos con angionecrosis central, abscesos, masas nodulares intraabdominales mesentéricas o retroperitoneales, encefalitis, lesiones hipodensas cerebrales, con o sin captación en anillo

El medio de cultivo empleado es agar glucosado de patata, agar malta, agar harina de maíz o agar glucosado de Saboraud sin cicloheximida.



Propicia la identificación definitiva de la especie. Crecimiento rápido a 37°C dentro de las primeras 12 a 18 horas, pero alcanzan su maduración de 3 a 5 días. Se observan colonias vellosas, algodonosas, blanco-grisáceas, estructuras de reproducción asexual que llenan toda la caja de cultivo ^{5,6,11,32}.

El tejido biopsiado se aclara con hidróxido de potasio (KOH) del 10 al 30%. La tinción de hematoxilina-eosina evalúa cambios en tejidos, respuesta del huésped y morfología fúngica. Las tinciones con metenamina de plata de Gomori-Grocott permiten observar estructuras fúngicas de color oscuro o negro sobre un fondo verde claro. Microscópicamente se encuentran hifas anchas de 10-20 µm de diámetro, no tabicadas (cenocíticos) o pocos septos, ramificaciones irregulares en ángulo recto semejantes a cintas plegadas y retorcidas. Presente una reacción inflamatoria, edema, necrosis, cúmulos de polimorfonucleares, células plasmáticas y escasos eosinófilos, fenómenos de trombosis e infartos ^{5,6,11,32}.

Cuando no es posible el aislamiento de agentes etiológicos, se ha recurrido a técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR), especialmente en fracciones 18S r DNA ⁵. Se han empleado pruebas para detectar antígenos específicos péptido -L-fucomanano en muestras séricas con sensibilidad del 70% ²².

3.8 Tratamiento

Existen 4 principios generales ¹¹:

- 1) Diagnóstico temprano
- 2) Reversión / control de los factores de riesgo predisponentes primarios



3) Desbridamiento quirúrgico. Limita la propagación de la infección. La trombosis de vasos y necrosis hística puede hacer que no penetren los antimicóticos en el foco infeccioso ^{6,25}.

4) Tratamiento antifúngico por elección es anfotericina B intravenosa en dosis de 5-50 mg/kg de peso tres veces por semana; se fija a esteroides de la membrana, mayor afinidad por ergosterol. Genera poros que aumentan su permeabilidad. La presentación liposomal disminuye la toxicidad renal y tiene una mejor penetración en los tejidos ^{22,25,36}.

Oxígeno hiperbárico es un coadyuvante que inhibe el crecimiento fúngico y corrige la acidosis láctica, favoreciendo la acción oxidativa de la anfotericina B, aumentando la fagocitosis los factores de crecimiento y la angiogénesis ³².

Los triazoles alteran funciones enzimáticas al interferir con síntesis de ergosterol, lo cual permite acumulación de peróxido, daña la membrana celular e impide crecimiento y replicación celular. Isavuconazol y posaconazol son considerados como terapia complementaria, como terapia en caso de que anfotericina no sea aceptada por el paciente o bien, si hay sospecha de infección y aun no se tiene un diagnóstico confirmado ^{5,36}.

El empleo de interferón gamma o de factores estimulantes de colonias de granulocitos busca restitución o recuperación del número y la funcionalidad de los neutrófilos ^{6,32}.

Tratamiento antimicótico se mantiene hasta lograr involución de signos y síntomas clínicos de la infección, desaparición o estabilización de signos



radiográficos de enfermedad residual y curación/control de la inmunodepresión previa (condición predisponente) ¹¹.

El tratamiento antifúngico y quirúrgico agresivo combinado se asocia con una disminución de la tasa de mortalidad ^{11,25}.

Afectación intracraneal, hemiplejía, hemiparesia, afección de senos paranasales bilateral, úlceras palatinas, necrosis facial e invasión orbitaria intuyen un pronóstico malo ²⁵.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de mucormicosis oral mayormente reportadas en la literatura disponible de PUBMED en el periodo que abarca del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2020?



JUSTIFICACIÓN

A pesar de la existencia de diversas direcciones gubernamentales, programas epidemiológicos nacionales y organizaciones internacionales no hay cifras exactas sobre la incidencia y prevalencia de Mucormicosis. Sus características clínicas conducen a la obtención de un diagnóstico presuntivo, sin embargo, estas suelen ser parecidas a otro tipo de infección fúngica y/o bacteriana. La condición sistémica del paciente juega un papel importante para desencadenar dicha micosis, Una historia clínica bien detallada en conjunto de estudios de laboratorios (histopatológico, cultivo, PCR, entre otros) establecen el diagnóstico definitivo. Es labor del odontólogo general conocer estos antecedentes con el fin de prevenir acciones erróneas como automedicación y/o retraso del tratamiento por especialistas del área.



OBJETIVO

Identificar las características clínicas y demográficas de mucormicosis oral con el fin de obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno a partir de la revisión de la literatura registrada en PUBMED dentro del periodo del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2020.



MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Transversal descriptivo

UNIVERSO

276 artículos globales que presentaron asociación con los términos “mucormycosis and oral” registrados en la base de datos de PUBMED del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2020.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
Artículos que expusieron casos clínicos de Mucormicosis con afectación de cavidad oral tratados y publicados desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2020.	Artículos que publicaron casos clínicos de Mucormicosis con manifestaciones en cavidad oral tratados en años previos al año 2000	Artículos que no reportaron casos clínicos
	Metaanálisis de casos clínicos de Mucormicosis	Artículos que reportaron casos clínicos de micosis no asociadas a mucorales
	Artículos que reporten casos clínicos de Mucormicosis sin afectación de tejidos intraorales	Artículos sin acceso al texto completo

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	
EDAD	Tiempo de existencia desde su nacimiento	Horas de nacimiento - Sin límites	
GÉNERO	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	Masculino	
		Femenino	
REGIÓN GEOGRÁFICA	Extensión territorial delimitada por características comunes	África	
		América	
		Asia	
		Europa	
		Oceanía	
REGIÓN ANATÓMICA	Área corporal afectada	Reborde alveolar / Vestíbulo	Mandíbula/Maxilar
		Paladar duro	Lengua
		Mucosa Yugal	Piso de boca
		Orofaringe	
TIPO DE LESIÓN	Alteración morfológica y funcional	Eritema/Equimosis	Perforación de tejidos blandos y duros
		Ulceración blanca / parduzca / negra	Exposición ósea
FACTOR DE RIESGO (Estado de salud)	Característica que aumenta probabilidad de sufrir una enfermedad	Diabetes	Falla renal/hepática
		Inmunosupresión / Receptor de trasplante	Traumatismos
		Neoplasia /Alteración hematológica	Otras enfermedades sistémicas
		Uso de corticoesteroides	Inmunocompetente
TRATAMIENTO	Procedimientos que contrarrestan la lesión	Quirúrgico <ul style="list-style-type: none"> • Desbridamiento • Resección • Secuestrectomía 	Farmacológico
DESCENLACE	Resolución o fin de un suceso	Vive	
		Letal	
		Recidiva	
		Se desconoce	



TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó la búsqueda de reportes asociados a manifestaciones orales de Mucormicosis en la base de datos de PUBMED delimitada por el periodo abarcado del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2020 utilizando el boléano “AND”, generando así la frase “mucormycosis and oral”. Se ejecutaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación; posteriormente se utilizó una tabla (Anexo 1) para distribuir los datos de las variables expuestas en las publicaciones incluidas.

MATERIAL

Tabla de registros de datos (Anexo 1)



RESULTADOS

En la primera búsqueda se obtuvieron 276 artículos, de los cuales fueron seleccionados 98; a su vez, el texto completo de 9 de ellos no estaba disponible. Fueron 89 publicaciones las que cumplieron con los criterios de selección. Este listado aportó 105 casos clínicos en total.

Demografía

La mayor parte de los casos son provenientes de Asia (56 de 105, 53%), seguidos de Europa y América (21 y 20 de 105, 19%), África (8 de 105, 8%) y Oceanía no registró aportaciones. De acuerdo al número de reportes, India (42 de 105, 40%), Estados Unidos (18 de 105, 17%), Alemania, España, Grecia (4 de 105, 4%), Egipto e Israel (2 de 105, 2%) son los países más representativos (Tabla 1).

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS CLÍNICOS.

Se muestra la cantidad y porcentaje de registros por continente y país destacando la región con mayor actividad.

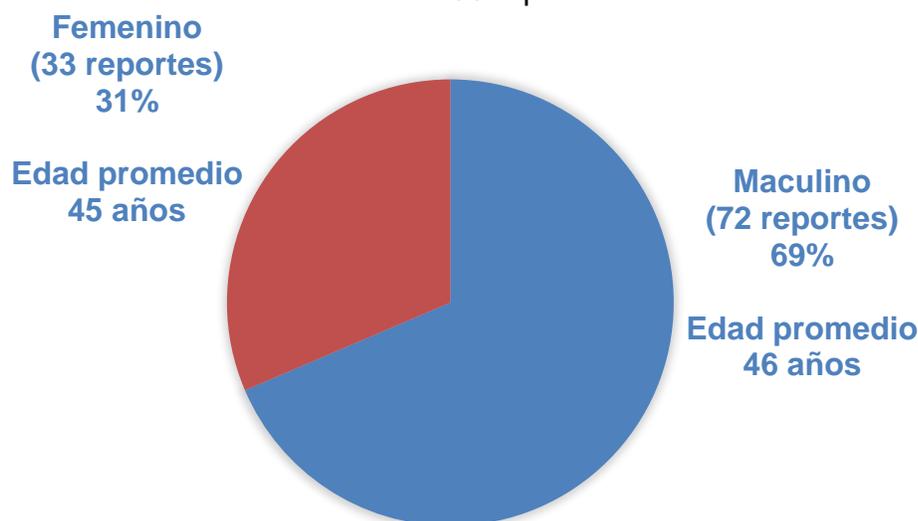
REGIÓN GEOGRÁFICA	PAÍSES CON CASOS REPORTADOS	PAÍS CON MAYOR REPORTE POR CONTINENTE
ÁFRICA 8 REPORTES (8%)	COSTA DE MARFIL: 1	ISRAEL EGIPTO % CONTINENTAL: 25% % REPORTES TOTALES: 2%
	EGIPTO: 2	
	ISRAEL: 2	
	ETIOPÍA: 1	
	MARRUECOS: 1	
	SUDÁFRICA: 1	
ÁMERICA 20 REPORTES (19%)	BRASIL: 1	ESTADOS UNIDOS % CONTINENTAL: 90% % REPORTES TOTALES: 17%
	CANADÁ: 1	
	ESTADOS UNIDOS: 18	
ASIA 56 REPORTES (53%)	BANGLADESH: 1	INDIA % CONTINENTAL: 75% % REPORTES TOTALES: 40%
	CHINA: 2	
	INDIA: 42	
	JAPÓN: 1	
	KOREA: 5	
	MALASIA: 1	
	OMÁN: 2	
	PAKISTÁN: 1	
TAIWÁN: 1		
EUROPA 21 REPORTES (19%)	ALEMANIA: 4	ALEMANIA ESPAÑA GRECIA % CONTINENTAL: 19% % REPORTES TOTALES: 4%
	CROACIA: 1	
	ESPAÑA: 4	
	FRANCIA: 1	
	GRECIA: 4	
	ITALIA: 3	
	REINO UNIDO: 2	
TURQUÍA: 2		
OCEANÍA 0 REPORTES	0	0
TOTAL	105 REPORTES	

Género y edad

Se observó que la edad promedio de afectación son los 46 años de edad en la población general incluida; hubo predilección por el género masculino (72 de 105, 69%) en comparación al género femenino (33 de 105, 31%) (Gráfico 1).

GRÁFICO 1. AFECTACIÓN DE GÉNERO Y EDAD PROMEDIO

Total: 105 reportes



Factores de riesgo

Es destacable que el desarrollo de Mucormicosis en cada uno de los 105 casos fue influido por la participación de más de un factor de riesgo. Se contabilizaron un total de 248 factores agrupados de la siguiente forma según la cantidad registrada de sus intervenciones: Neoplasias y alteraciones hematológicas sumaron un valor absoluto de 74 registros de 248 (30%), seguido de Diabetes y Cetoacidosis metabólica 60 de 248 (24%), Múltiples enfermedades crónico degenerativas 47 de 248 (19%), Asociación a extracciones dentales 24 de 248 (10%), Inmunosupresión medicamentosa y receptores de trasplantes 14 de 248 (6%), Inmunocompetentes 10 de 248 (4%), Falla Hepática y/o Renal 10 de 248

(4%), Usos de corticoesteroides 8 de 248 (3%) y Traumatismos 1 de 248 (0.4%). En las tablas 2 y 3 se muestra el desglose de cada grupo.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO O ESTADO DE SALUD.

Se desglosa el número de los factores de riesgo según su aparición, es decir, se presentó más de un factor en un solo paciente

FACTOR DE RIESGO/ESTADO DE SALUD					
SANO	DIABETES Y ACIDOSIS METABOLICA	INMUNOSUPRESION MEDICAMENTOSA Y RECEPTOR DE TRASPLATE	NEOPLASIAS/ ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y QUIMIOTERAPIA	FALLA RENAL/HEPÁTICA	FACTORES TOTALES
REGISTROS TOTALES: 10	REGISTROS TOTALES: 60	REGISTROS TOTALES: 14	REGISTROS TOTALES: 74	REGISTROS TOTALES: 10	248
TOTAL EN PORCENTAJE: 4%	TOTAL EN PORCENTAJE: 24%	TOTAL EN PORCENTAJE: 6%	TOTAL EN PORCENTAJE: 30%	TOTAL EN PORCENTAJE: 4%	
DESGLOSE EN NUMEROS					
	DIABETES NO CONTROLADA: 51	TOTAL DE TRASPLANTES: 8	NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS	FALLA HEPÁTICA: 5	
	ACIDOSIS: 9	TOTAL DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES: 6	LEUCEMIA LINFOIDE: 11	FALLA RENAL: 5	
			LEUCEMIA MIELOIDE: 19		
			LEUCEMIA SIN ESPECIFICAR: 1		
			LINFOMA: 2		
			MIELOMA: 1		
			ANEMIA APLASICA:3		
			ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS		
			NEUTROPENIA: 5		
			PANCITOPENIA: 2		
			QUIMIOTERAPIA:25		
			OTRAS NEOPLASIAS		
			POLICITEMIA 1		
			CARCINOMA HEPATICO:1		
			NERUROBLASTOMA: 1		
			GLIOMA CEREBRAL: 1		
			SX MIELODISPLASICO: 1		

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO O ESTADO DE SALUD.
Se desglosa el número de los factores de riesgo según su aparición, es decir, se presentó más de un factor en un solo paciente

FACTOR DE RIESGO/ESTADO DE SALUD				
USO DE CORTICOSTEROIDES	QUEMADURAS Y POLITRAUMATISMO	EXTRACCIONES DENTALES	OTRAS ENFERMEDADES	FACTORES TOTALES
REGISTROS TOTALES: 8	REGISTROS TOTALES: 1	REGISTROS TOTALES: 24	REGISTROS TOTALES: 47	248
TOTAL EN PORCENTAJE: 3%	TOTAL EN PORCENTAJE: 0.4%	TOTAL EN PORCENTAJE: 10%	TOTAL EN PORCENTAJE: 19%	
DESGLOSE EN NÚMEROS				
			HIPERTENSIÓN ARTERIAL: 15	
			INFECCIONES: 8	
			AFECCIONES CARDIOVASCULARES: 5	
			ENFERMEDAD RESPIRATORIA: 5	
			ENFERMEDAD AUTOINMUNE: 3	
			FUMADOR: 3	
			ANTECEDENTE MUCORMICOSIS: 5	
			TIROIDES: 2	
			HIPERCOLESTEROLEMIA: 1	

En términos más generalizados y de acuerdo a la distribución por región geográfica, Diabetes y cetoacidosis metabólica como factor de riesgo estuvo presente en 55 casos de 105 (53%) (Gráficos 11 y 12); de estos mismos se observó que, Asia presentó 35/105 (33%), Europa 10/105 (10%), América 6/105 (6%) y África 4/105 (4%) (Gráficos 2 y 3).

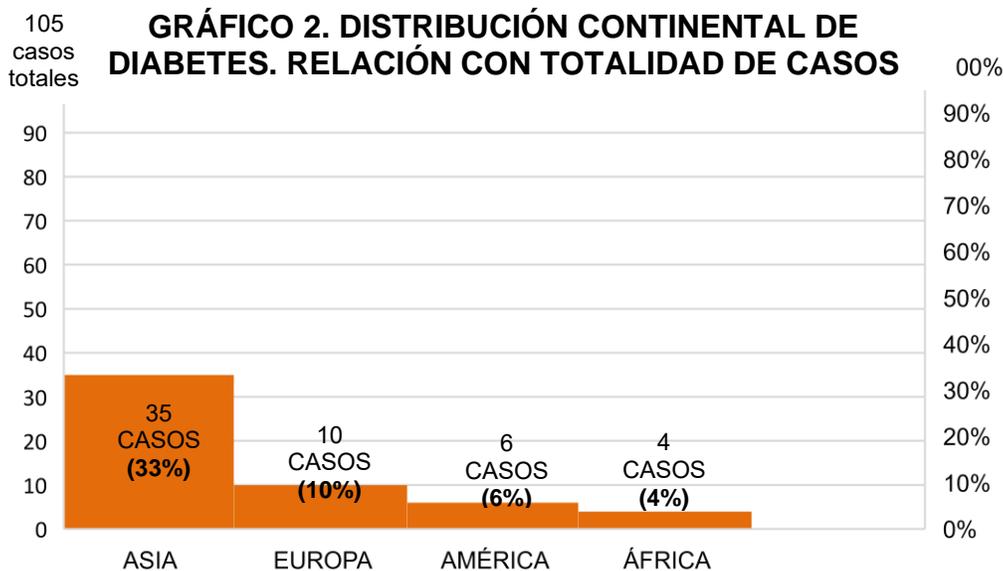
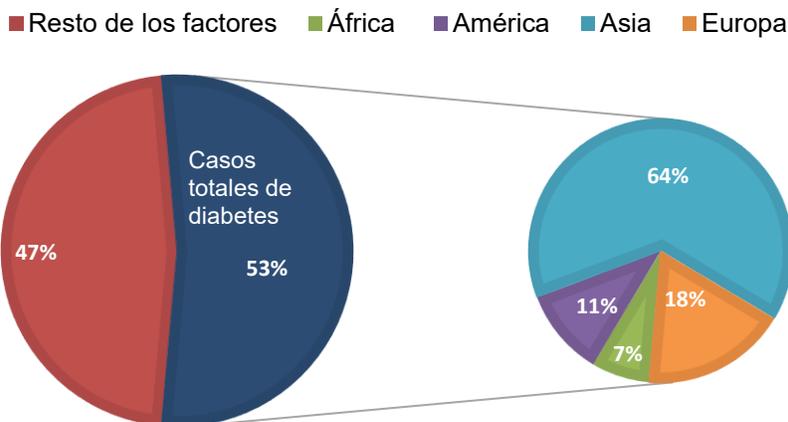


GRÁFICO 3. PORCENTAJE EN RELACIÓN CASOS TOTALES DE DIABETES. DISTRIBUCIÓN CONTINENTAL



Neoplasias y Alteraciones hematológicas es una condición sistémica que afectó a 34 pacientes de 105 (Gráficos 11 y 12), de los cuales 13/105 (12%) se encontraron en América, Asia tuvo 12/105 (11%), Europa 9/105 (9%) y África no reportó (Gráficos 4 y 5).

GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN CONTINENTAL DE NEOPLASIAS/ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS. RELACIÓN CON TOTALIDAD DE CASOS

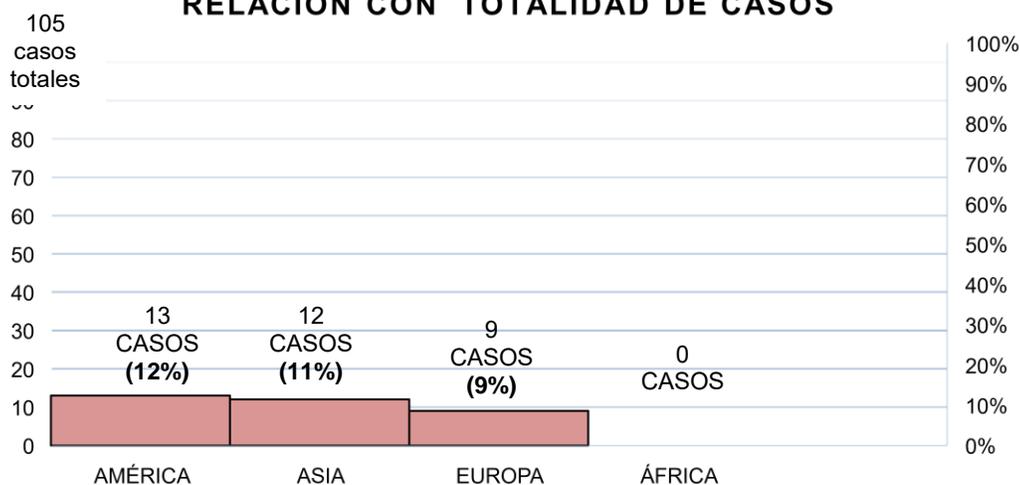
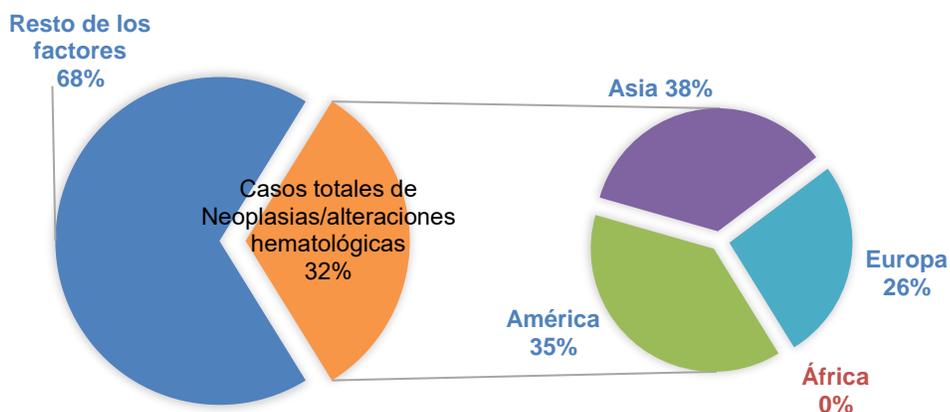


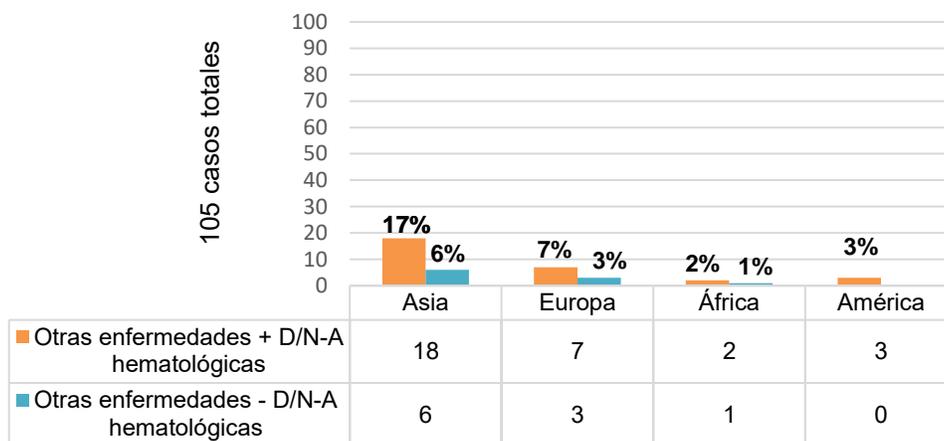
GRÁFICO 5. PORCENTAJE EN RELACIÓN CASOS TOTALES DE NEOPLASIAS/ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS. DISTRIBUCIÓN CONTINENTAL



Sobresalen los factores agrupados en “Otras enfermedades sistémicas” (todas aquellas que alteran la respuesta de defensa) con un total de 40

casos afectados de 105 (38%) (Gráficos 11 y 12); la subdivisión de este grupo está dada por todos los reportes que presentaron condiciones sistémicas con coexistencia de Diabetes/Neoplasias-Alteraciones hematológicas, aportando 30 casos de 105 (29%), donde Asia registró 18/105 (17%) (2 de ellos con antecedentes de un tipo de Mucormicosis), Europa 7/105 (7%), América 3/105 (3%) (un antecedente de Mucormicosis) y África 2/105 (2%). La segunda subdivisión muestra las condiciones sistémicas sin coexistencia de Diabetes/Neoplasias-Alteraciones hematológicas y registra 10 casos de 105 (10%), 6 de ellos provinieron de Asia (6%), Europa tuvo 3/105 (3%), África 1/105 (1%) y América no reportó (Gráfico 6).

GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN CONTINENTAL DE "OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS". RELACIÓN CON TOTALIDAD DE CASOS



Se asociaron 23 casos de 105 (22%) con extracciones dentales (Gráficos 11 y 12); Asia mostró 17 de 105 (16%), a su vez, 10 reportes tenían historia clínica de diabetes, 2 con leucemia y 5 inmunocompetentes; Europa registró 3 casos de 105 (3%), 2 casos con diabetes y 1 con leucemia; América 2 de 105 casos (2%) diagnosticados

con diabetes y África 1 caso de 105 (1%) con historia clínica de diabetes
(Gráfico 7,8 y 9)

GRÁFICO 7. CASOS ASOCIADOS A EXTRACCIONES DENTALES. PORCENTAJE EN RELACIÓN AL NÚMERO ABSOLUTO DE CASOS

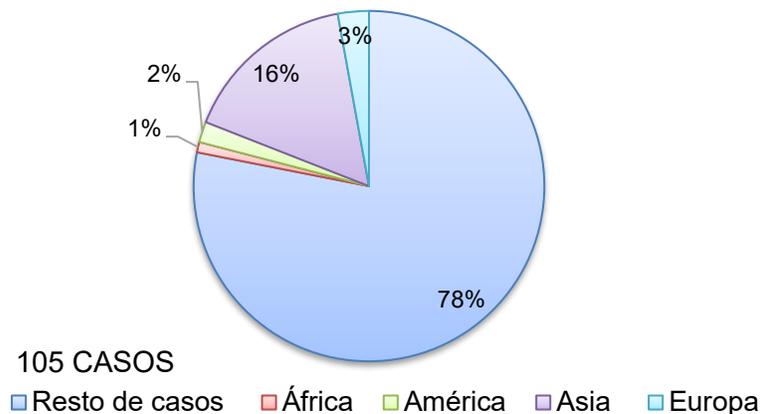


GRÁFICO 8. PORCENTAJE EN RELACIÓN AL TOTAL DE CASOS ASOCIADOS A EXTRACCIONES DENTALES

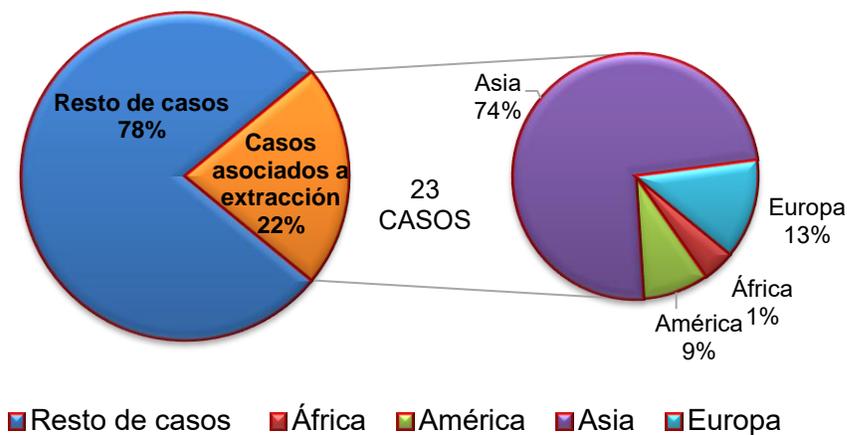
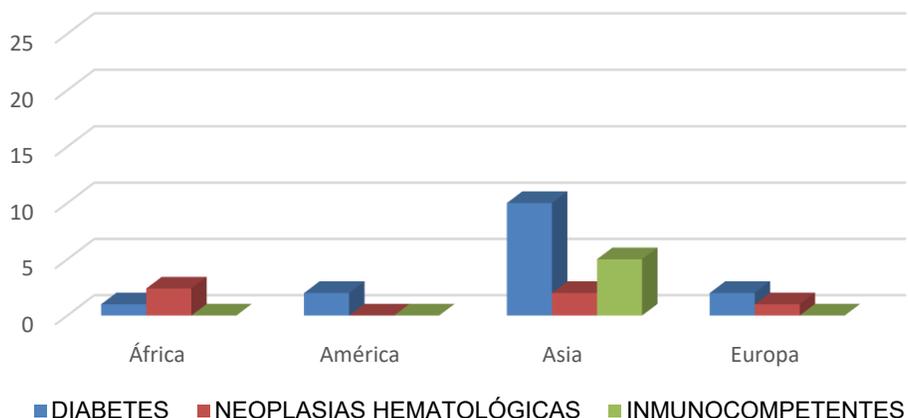


GRÁFICO 9. CASOS ASOCIADOS A EXTRACCIONES DENTALES Y CONDICIONES SISTÉMICAS. DISTRIBUCIÓN POR CONTINENTE

23 casos asociados a extracción dental



Pacientes considerados inmunocompetentes se reportaron en 10 de 105 (10%) casos (Gráficos 11 y 12); Asia informó 8 historiales clínicos de 105 (8%), América y África 1 de 105 (1%), Europa no mostró datos (Gráfico 10).

GRÁFICO 10. PACIENTES CONSIDERADOS INMUNOCOMPETENTES. PORCENTAJE EN RELACIÓN AL NÚMERO ABSOLUTO DE CASOS

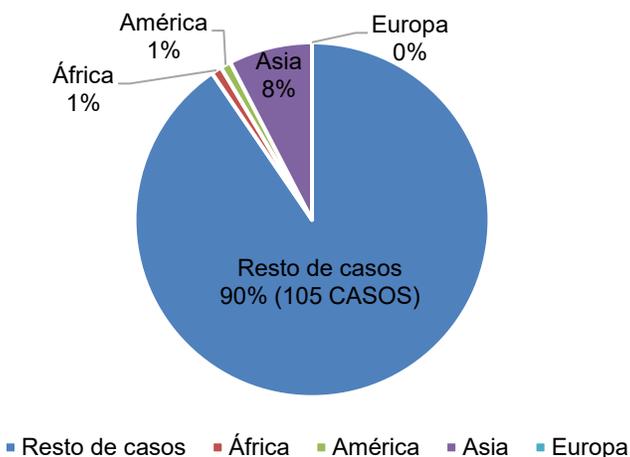


GRÁFICO 11. RELACIÓN PRINCIPALES AGRUPACIONES DE FACTORES DE RIESGO-TOTALIDAD DE REGISTROS POR REGIÓN GEOGRÁFICA

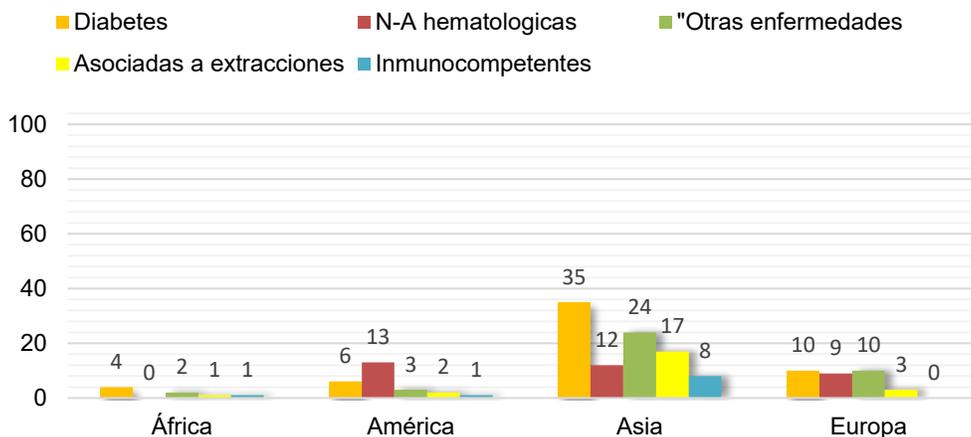
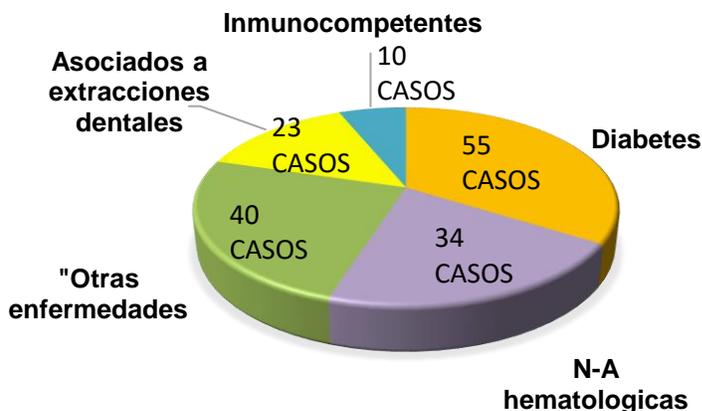


GRÁFICO 12. PRINCIPALES AGRUPACIONES DE FACTORES DE RIESGO. RELACION CON TOTALIDAD DE REGISTROS (105 CASOS)



Manifestaciones clínicas

Las lesiones clínicas no son absolutas, es decir, suelen presentarse en diversas formas y en múltiples zonas anatómicas dentro de un mismo paciente, Debido a ello se tomó en cuenta únicamente su número de menciones excluyendo el total de los casos en los que se manifestaron.

Se contabilizaron 142 lesiones clasificadas en 5 grupos. Las más comunes de acuerdo a su cantidad de aparición fueron úlceras necróticas (marrón/negro/amarilla) con 73 manifestaciones de 142 (51%), le siguen exposiciones óseas 31/142 (22%), perforaciones/comunicación entre cavidades (oronasal, oroantral) 17/142 (12%), eritema/equimosis 13/142 (9%) y por último úlceras blancas 8/142 (9%) (Tabla 3).

TABLA3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
ULCERA NECROTICA MARRÓN/ NEGRO/ AMARILLA	ERITEMA/ EQUIMOSIS	ULCERA BLANCA	PERFORACIÓN / COMUNICACIÓN	EXPOSICIÓN ÓSEA	MANIFESTACIONES TOTALES
TOTAL: 73 51% /142	TOTAL: 13 9% /142	TOTAL: 8 6% /142	TOTAL: 17 12% /142	TOTAL: 31 22% /142	142

Se dividieron 7 regiones anatómicas para observar la distribución de las manifestaciones clínicas; se esclareció que dichas lesiones perjudicaron en 147 ocasiones a los diversos tejidos intraorales. El mayor daño se encontró en el paladar duro con ligera predilección por el área posterior izquierda y representa el 44% de incidencia (64/147), con menor regularidad, pero misma importancia se muestra el reborde alveolar/vestíbulo con un 39% de afectación (58/147), lengua 8% (12/147), orofaringe 5% (7/147), piso de boca 2% (3/147), tuberosidad y mucosa yugal 1% (1/147) (Tabla 4).

TABLA 4. REGIONES ANATÓMICAS/ MANIFESTACIONES TOTALES 147

REGIÓN ANATÓMICA	SUPERIOR ANTERIOR	SUPERIOR POSTERIOR DERECHO	SUPERIOR POSTERIOR IZQUIERDO	SUPERIOR BILATERAL/ TOTAL	INFERIOR ANTERIOR	INFERIOR POSTERIOR DERECHO	INFERIOR POSTERIOR IZQUIERDO	INFERIOR BILATERAL TOTAL	TOTAL POR REGIÓN	% DE 147
Reborde Alveolares/Vestíbulo (CAV)	10	14	17	5	1	3	6	2	58	39%
Tuberosidad (T)		1	1						2	1%
Paladar duro (PD)	1	12	22	29					64	44%
Orofaringe (Paladar blando e Istmo de las fauces) (OF)		1		5			1		7	4%
Mucosa Yugal (MY)			1						1	1%
Piso de boca (PiB)								3	3	2%
Lengua (L)						1		11	12	8%

Tratamiento

Hablamos de una micosis creciente, pero aun considerada rara en la que no se tiene un “gold standar” en el tratamiento. Con base a lo observado se decidió organizar 4 variantes de tratamiento. La conjugación de un abordaje quirúrgico y farmacológico se llevó a cabo en 83 casos de 105 (79%), únicamente abordaje quirúrgico en 3/105 (3%), únicamente farmacológico 18/105 (17%) y un solo caso no recibió tratamiento. Los tratamientos quirúrgicos se dividen en resecciones, secuestrectomías y desbridamientos; en 36/105 casos clínicos (34%) se realizaron más de un tipo de intervención quirúrgica. La anfotericina fue el fármaco más empleado al registrarlo en 88/105 de los casos (84%), sin embargo, sobresale que en 48 casos de ellos (55% de 88 y 46% de 105), se utilizó otro fármaco como coadyuvante (Tabla 5).

TABLA 5. TRATAMIENTO	
QUIRURGICO	FARMACOLÓGICO
SOLO QUIRURGICO: 3 CASOS	SOLO FARMACOLOGICO: 18 CASOS
QUIRURGICO + FARMACOLOGICO: 83 CASOS	
SIN TRATAMIENTO: 1 CASO	
DESGLOSE	
Solo resección: 18 casos	Tratamientos con anfotericina: 88 casos
Solo secuestrectomia: 3 casos	Solo anfotericina b: 32 casos
Solo desbridamiento: 28 casos	Solo anfotericina b liposomal: 8 casos
Tratamientos combinados: 36 casos	Anfotericina con otros fármacos: 48 casos
Extracción dental: 1 caso	Sin anfotericina: 13 casos, de los cuales, 2 no se especifica

Desenlace

Se registraron 64 sobrevivientes de 105 (61%) y 34 fallecidos de 105 (32%). En este segundo rubro se debe mencionar que el 60% de los pacientes (20/34) murieron por falla multiorgánica directamente vinculada a Mucormicosis. Ningún caso reportó recidiva, mientras que el 7% de los registros restantes (7/105), no especificaron el desenlace del paciente (Tabla 6).

TABLA 6. DESENLACE				
LETAL		SOBREVIVE	RECIDIVA	NO ESPECIFICA
TOTAL REPORTADOS: 34	% DE LETALIDAD	TOTAL REPORTADOS: 64	TOTAL REPORTADOS: 0	TOTAL REPORTADOS: 7
ASOCIADOS A MUCORMICOSIS: 20	60%			
ASOCIADO A ANTECEDENTE MEDICO: 11	32%			
CAUSA DESCONOCIDA: 3	8%			

De acuerdo a los datos anteriores, en la tabla 7 se resumió la relación entre el factor de riesgo, tratamiento y desenlace de cada uno de los 105 pacientes registrados

TABLA 7. RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE

No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
1	NH, Alth, /QUIM	MAXILECTOMIA	POSA, ANF B	4 MESES	PCR, SHOCK HEMO			
2	DIAB, TRANS, NH	DESBRIDA	POSA, ANF B	15 DÍAS	ENF INJE VS HUES, FALLA REN			
3	NH, Alth, TRANS, QUIM, INMUNO	DESBRIDA	ANF B LIPO	1 MES	POST TRANPLANTE			
4	FH, CORTI	GLOSECT	ANF B LIPO, CASPOFUNGIN	1 MES	PROGRESION/ SHOCK SEPTICO O CARDIOGENI			
5	NH, Alth, QUIM	DESBRID	ANF B, CASPO	1 SEMANA	-			
6	NH/Alth, QUIM		ANF B LIPO, POSA	9 MESES	NEUMONIA			
7	NH, QUIM		ANF, POSA			X		
8	NH, Alth, QUIM		ANFB, POSA			X		
9	NH, QUIM	HEMIMANDIB, DESBRIDA	ANF			X		
10	NH, QUIM, CORTI	HEMIMAN, DESBRI	ANF B LIPO			X		
11	NH, QUIM	HEMIMAND	ANF B LIPO			X		
12	DIAB	DESBRI	ANF B			X		
13	NH, TRANS	EX OD INVO	ANF B. POSA, PREDNI			X		
14	NEUMO		ANF			X		
15	DIAB	DESBRI	ANF B LIPO, POSA					X

TABLA 7. DE RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE (CONTINUACIÓN)

No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
16	NH, ACTINO, QUIM	DESBRI, HEMIMAXI	ANF B LIPO, FLUXACILINA			X		
17	NH, TRANS, QUIM	RESECCION	ISOVUCONA	11 DIAS	CURSO AGRESIVO DE INFECC			
18	DIAB, CETOACI	DESBRI	PEROXI DE HIDRO, YODOPO, ANF B					X
19	NH, TRANS, INFECCEN, CORTI, QUIM, INMUNO	DESBRI, GLOSEC, MANDI	ANF B	24 HORAS	PROGRESO DE INFECC			
20	DIAB, HPT	DEBRID	ANF B LIPO			X		
21	INMUCOMP, ExtDen	MAXILEC	ANF B LIPO			X		
22	DIAB, ExtDen	DESBRI, MAXILEC	ANF B			X		
23	DIAB	SECUETREC, DESBR	ANF B			X		
24	DIAB, ExtDen	HEMIMAXI, DESB, CUR	ANF B			X		
25	DIAB, ExtDen	SECUETREC, DESBRI	ANF B			X		
26	NH, QUIM, TRANS	EXTRAC OD, HEMIMAXI, DESBRI	ANF B LIPO, POSA, CASPO	3 DIAS	PROGRESO DE INFECC			
27	NH, QUIM, TRANS		ANF B	1 SEMANA	PROGRESO DE INFECC, EDO SIS PX			
28	NH, QUIM, ExtDen	SECUETREC, EXTRAC OD	ANF B	2 MESES	LEUCEMIA			
29	NEB	SECUETREC, ExtDen, DESBRI	ANF B, AMPICI, SULBA, CLORHEXI	3 MESE	NEUROBLASTOMA			
30	DIAB, HPT, FH	DESBRI, HEMIMAXI	ANF B, AMPI, SULB			X		

TABLA 7. DE RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE (CONTINUACIÓN)								
No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
31	INMUCOMP, ExtDen	SECUESTREC						X
32	DIAB	DESBRI	ANF B, AMOX/CLAV			X		
33	DIAB, ExtDen	HEMIMAXI	VENOFER			X		
34	DIAB, CETOACID, HPT	MAXILE	ANF B, AMOX/CLA	3 DIAS	PROGRESION/ PARO C			
35	DIAB, HPT, FR	DESBRI	ANF B	7 MESES	FALLA R			
36	DIAB, FUM, ExtDen	DESBRIDAMIENTO	ENJUA PEROXI HIDRO, YODO, AMOXI/CLAVU, CLOROTRIMA, KETOCONA			X		
37	GLIOMA, DIAB, CORTI, QUIM		ANFB, ANFB LIPO, MIDAZOL, MICAFUNGIN	1 MES	PARO R			
38	DIAB, ExtDen	DESBRI, SECUESTREC	ANF B			X		
39	INMUCOMP, ERISPELA, ANT MUCOR	DESBRI,	ANF B, ITACONA			X		
40	DIAB, HPT	DESBRI	ANF B, METRONI	3 SEMANAS	PROGRESO INFECC			
41	DIAB, TUBERCULOSIS	DESBRIDAMIENTO	ANF B			X		
42	DIAB, CETOACI, FR, FH	DEBRI, EXCISION	CEFTRIA, ANF B, SOL SAL, CLORHE			X		
43	DIAB, ExtDen	SIN DATO						
44	NH, Alth, SINUSITIS	MAXILECTOMIA	ANTIFUNGICO	6 DÍAS	PROGRESION/ SHOCK SEPTICO			
45	NH, SINUSITIS, QUIMIO	HEMIMAXI	ANF B, POSA			X		

TABLA 7. DE RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE (CONTINUACIÓN)

No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
46	INMUCOMP, ExtDen	DESBRI, SEQUESTREC, OBTU CMUNI	ANF B			X		
47	INMUCOMP, ExtDen	SEQUESTRE, OBT COMUNI	AMOX/CLA, ANF B			X		
48	SX MIELO, NH QUIM INMUNO	DESBRIDA	MICAFUNGINA, METRO, ANF B LIPO			X		
49	DIAB, CX VAL CAR	HEMIMAXI	FLUCO, CEFOPERAZONA SULB, METRO			X		
50	DIAB, HPT, BC, HIPERTOF PROSTATICA	HEMIMAXI	ANF B	1 MES	PARO CARDIACO			
51	NH, AIH, QUIM	HEMIMAXI	ANF B LIPO, MICAFUNG			X		
52	DIAB, INSUCAR, FR, NEUMO NEUMOCOCCICA	DESBRI	ANF B LIPO	6 MESES	INFARTO AL MIOCARDIO			
53	DIAB, CETOACID, ExtDen	DESBRIDA, PALATOPLASTÍA	CEFT, METRO, ANF B			X		
54	DIAB		ANF B					X
55	DIAB, ANTE MUCOR	DESBRIDA, MAXILEC ANT	YODOPOV, PEROXI HIDRO, TAZOBACTAM, METROGIL, ANF B			X		
56	NH		CORTI, NISTATIN, POSA	INMEDIATA	PROGRESO INFECCIOSO			
57	DIAB	DESBRIDA	ANF B					X
58	DIAB, ExtDen	EXTIRPA HUESO NECRO	ANF B			X		
59	DIAB, ASMA, FUM	DESBRIDA	ANF B			X		
60	DIAB, HPT, FUM, ExtDen	HEMIMAXI	ANF B			X		

TABLA 7. DE RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE (CONTINUACIÓN)								
No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
61	NH, QUIM, ExtDen	MAXILECTO, DESBRIDA, EXTRAACION DENTAL	ANF B LIPO, YODOPOV, PEROXI, CLOREHXI			X		
62	DIAB, CETOACI, NH, ExtDen	DESBRIDA, EXTRACC DENTA	ANF B LIPO, PEROXI, CLOREHA			X		
63	DIAB, NH		QUIMIO, CLARITROMICINA, VANCOMI, POSA ANF B			X		
64	NH, ANTE MUCOR	HEMIMAXI, DESBRIDA, SECUESTRECTO	CORTI, ANF B LIPO	6 MESES	LEUCEMIA			
65	INMUCOMP, ExtDen	SECUESTRECTO, CIERRE DEFECTO	AMOXI/CLAVU, POSA			X		
66	DIAB, ANT MUCOR	MAXILECTO, DESBRIDA	ANF B			X		
67	CETOACI		ANF B LIPO			X		
68	SX RINOSINUSITIS PERSISTENTE	DEASBRIDA	CORTI, METRO, CEFTRI, CLORHEX, ANF B	2 DIAS	PROGRESION/FALLA MULTIORGÁNICA			
69	ENFER CASTLEMAN, QUIM	DEESBRIDA	YODOPOV, ITACONA, ANF B			X		
70	TRANS, INMUNO	HEMIMAXI	ANF B			X		
71	NH	DESBRIDA	POSA, BENCIDAMINA, ANF B	1 MES	PROGRESION/SEPTICEMIA			
72	SX DOWN, CETOACI		FLUCONAZOL			X		
73	INMUCOMP	HEMIMAXI	ANF B, VORICONAZOL			X		
74	CETOACI, ExtDen		ANTIBIOTICOTERAPIA SIN ESPECIFICAR	INMEDIATA	PROGRESION INFECCIÓN			
75	DIAB, FR, EPOC, CORTI	DEBRIDA, MAXILECTO	VANCOMICINA, GENTAMICINA, ANF B	2 DIAS	PROGRESION/FALLA MULTIORGÁNICA			

TABLA 7. DE RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE (CONTINUACIÓN)

No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
76	DIAB, HPT, ExtDen	DESBRIDA	AMPICI, SULB, ANF B	14 DIAS	PROGRESIÓN/ FALLA MULTIORGANICA			
77	TRANS	DESBRIDA	CASPOFUNGINA, ANF B			X		
78	ANT MUCOR CRONICA	DESBRIDA	FUCONAZOL			X		
79	INMUCOMP, TRAUMA	DESBRIDA, EXTRACCION DENTAL	ANF B			X		
80	HPT, Alth, CORTI	MAXILECTOMIA	ANF B, POSA, ISAVUCONA			X		
81	INFECCIÓN FUNGICA		ANF B, CLOR K, CITRA k, ITRACONAZOL			X		
82	INMUCOMP, SINUSITIS PERSISTENTE	SECUESTRECTOMÍA	CEFALEXINA PENI BENZA, METRO, YODOPOV			X		
83	DIAB, ExtDen	HEMIMAXILECTOMIA	ANF B, POSA			X		
84	INMUCOMP	DESBRIDAMIENTO, MAXILECTOMIA	ANF B, FLUCONAZOL	2 MESES	DESCONOCE			
85	DIAB, HPT, NH, QUIM	DESBRIDAMIENTO, RESECCION TERCIO INFERIOR FACIAL AGRESIVA	ANF B			X		
86	DIAB	SECUECTRECTOMIA, DESBRIDAMINETO	ANF B			X		
87	DIAB	DESBRIDAMIENTO	ANF B			X		
88	PRECLAMPSIA, FR	DESBRIDAMIENTO	ANF B	3 DÍAS	AFECTACION CEREBRAL/ PROGRE INF			
89	NH		ANF B	2 DIAS	PROGRESIÓN INFECCION			
90	DIAB	RESECCION TEJIDO NECROTICO	ANF B, CLORANFENICOL, ENOXAPARINA			X		

TABLA 7. DE RELACIÓN FACTOR/ TRATAMIENTO/ DESENLACE (CONTINUACIÓN-FINAL)								
No. De CASO	FACTOR	TRATAMIENTO		DESCENLACE				
		QUIRURGICO	FARMACOLOGICO	LETAL (A PARTIR DE QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO)	CAUSA	SOBREVIVIR	RECIDIVA	NO REFIERE
91	DIAB, HPT, NH, QUIM	DESBRIDAMIENTO, DRENAJE	ANF B, POSACONAZOL	9 DIAS	SE DESCONOCE			
92	DIAB, CETOACI, ExtDen	DESBRIDAMIENTO, SINUSTOMÍA	CEFTRIAXONA, NAFCILINA, METRO	7 DÍAS	PROGRESION DE IINFECCION			
93	DIAB	DESBRIDAMIENTO	ANF B LIPO			X		
94	NH, QUIM		ANF B	1 SEMANA	PROGRESION DE IINFECCION			
95	DIAB, CETOACI, ExtDen		ANF B	10 DIAS	PROGRESION INFECCION			
96	NH	DESBRIDAMIENTO	ANTIBIOTICOTERAPIA SIN ESPECIFICAR			X		
97	DIAB, HPT, HIPOTIROIDISMO	MAXILECTOMÍA, EXTRACCION DENTAL	ANF B, VARICONAZOL			X		
98	DIAB, HPT, NH, QUIM	SECUESTRECTOMIA, EXTRACCIONDENTAL	ANF B, POSA, ENJUAGUE CLORHEXI			X		
99	ANTECEDENTES DE NEUMONIA	DESBRIDAMIENTO, SECUESTRECTOMIA				X		
100	DIAB	DESBRIDAMIENTO	ANF B			X		
101	DIAB	DESBRIDAMIENTO, HEMIMAXILECTOMIA	OXIGENO HIPERBARICO, ANF B			X		
102	DIAB, HIPOTIROIDISMO	ANTROSTOMÍA, DESBRIDAMIENTO	ANF B			X		
103	DIAB, HPT, ExtDen	DESBRIDAMIENTO, SECUESTRO	NO REFIERE					
104	DIAB, EVC, INSUCAR, OZAENA		CEFTRIA, POSA, ANFB			X		
105	NH, QUIM		POSACONA, CASPOFUNGINA, ANF B	2 SEMANAS	PROGRESION/FALLA RESPIRATORIA			

ABREVIATURAS DE TABLA 7: NH: Neoplasia hematológica; HPT: Hipertensión arterial; DESBRI: Desbridamiento; AMOX/CLAV; Amoxicilina con Clavulánico; AlH: Alteración hematológica; ExtDen: extracción dental; CUR: Curetaje; CEFT: Ceftriaxona; QUIM: quimioterapia; NEB:Neuroblastoma; MAXILEC: Maxilectomía; ITACONA: Itraconazol; DIAB: Diabetes; INMUCOMP: Inmunocompetente; GLOSEC: Glosectomía; CLOR K: Cloruro de potasio; TRANS: Trasplante; FR: Falla renal; YODOPO: Yodopovidona; CITRA K: Citrato de potasio; INMUNO: medicación inmunosupresora; FUM: fumador; SECUESTREC: Secuestrectomía PENI BENZA: Penicilina benzatínica; FH: Falla hepática; ANTMUCOR: Antecedentes de mucormicosis; CLORHE: Clorhexidina; HEMIMAXI: Hemimaxilectomía; CORTI: Corticoesteroides; SxMIELO: Síndrome mieloide; PCR: Paro cardiorrespiratorio; HEMIMAND; Hemimandibulectomía; NEUMO: Neumonía; CX VAL CAR: Cirugía de válvula cardíaca; OBTU CMUNI: Obturación de la comunicación; ANF B: Anfotericina b; ACTINO: Actinomicosis; BC: Bronquitis crónica; SULB: Sulbactam; ANF B LIPO: Anfotericina b liposomal; CETOACI: Acidosis metabólica; INSUCAR: Insuficiencia cardíaca; PEROXI HIDRO: Peróxido de hidrógeno; POSA: Posaconazol; INFEC EN: Infección enterococos; EVC: enfermedad cardiovascular; METRO: Metronidazol; FLUCO: Fluconazol.



DISCUSIÓN

Tanto a nivel nacional como internacional, no hay datos estadísticos exactos que determinen el número de afectados por mucormicosis. Prakash²⁷ realizó un estudio en 2019 donde destaca que la incidencia de mucormicosis y la población susceptible van en aumento.

Nuestra información recabada proveniente de 105 casos reportados desde distintas partes del mundo ha expuesto que el promedio de afectación está en hombres que cursan la cuarta década de vida.

Observamos que la tendencia de los factores de riesgos está influenciada por la ubicación geográfica, hábitos sociales y actividades económicas. Como antecedentes sabemos que un clima húmedo y cálido son favorecedores del desarrollo de mucorales, lo cual nos lleva entender el por qué Asia abanderado por India al ser regiones tropicales dedicadas principalmente a la agricultura, registraron alta participación en comparación al resto de los continentes. Debemos agregar que India es un país en desarrollo del cual se espera una pobre actuación por parte de su sistema de salud en cuestión de prevención y control de enfermedades crónico degenerativas, por ello en conjunto con su fisiopatología, diabetes encabeza la lista de factores predisponentes en gran parte de la región asiática. De esta manera, coincidimos con los resultados publicados por Jeong³⁷ y Prakash²⁷ en 2018 y 2019 respectivamente.

La suma de casos de neoplasias y alteraciones hematológicas fue representativa en América, tomando en cuenta que 18 de sus 20 registros, procedían de Estados Unidos. Esperábamos participación de Latinoamérica bajo los mismos argumentos expresados ante la situación



asiática, sin embargo, fue solo Brasil el que publicó un caso asociado a sinusitis crónica.

Por parte de Europa, si bien ocupa el segundo lugar en la lista de mayor incidencia con 21 casos de 105, estos se distribuyen entre 8 países, exponiendo que no hay alta concentración de pacientes en un solo territorio. Es destacable el mantenimiento de una constante pequeña y similar entre los múltiples factores de riesgo

Una realidad es que los mucorales son agentes ubicuos oportunistas en espera de alteraciones en el sistema inmunológico del huésped, por lo tanto, cualquier condición sistémica que disminuya niveles de células de defensa actúa como factor predisponente para desencadenar esta micosis. Así detectamos que pacientes inmunocompetentes no son excluidos de presentar daño derivado de la acción de dicho grupo de hongos. La demostración está en que 10 casos de 105 registraron pacientes sin enfermedades sistémicas, pero cursaron por traumatismos y 5 de ellos reportaron intervenciones quirúrgicas dentales que condujeron a la aparición de úlceras de progresión aguda y malestar general. Otro dato importante a resaltar es que 23 casos de 105 se relacionaron con extracciones dentales, no solo provenientes de pacientes sanos, sino que también 15 de ellos indicaron la presencia de diabetes no controlada. Sospechamos de la posible inoculación directa mediante inyecciones, instrumental quirúrgico contaminado y heridas cutáneas expuestas. Podemos agregar en este apartado que en 30 casos se reportó la coexistencia de diabetes no controlada, neoplasias/alteraciones hematológicas y otras enfermedades crónicas degenerativas que exacerbaron la presencia de mucormicosis.

La región de cabeza y cuello está altamente vascularizada, por lo tanto, no es difícil suponer que son áreas gravemente afectadas. Autores^{38,39}



mencionan que posterior a la inhalación de esporas, la inoculación ocurre en la fisura pterigopalatina por medio del foramen esfenopalatino dando lugar al principal reservorio de especies de mucorales y conducto de diseminación. Por la relación anatómica con dichos vasos, observamos que el 44% de las lesiones reportadas en nuestro estudio pertenecían al paladar, seguido del reborde alveolar y vestíbulo. Las lesiones ulceronecrosadas y exposición ósea fueron las más comunes, fungiendo como indicativo de que los pacientes se encontraban en un estadio de diseminación moderada.

El pronóstico está directamente relacionado con el tratamiento adecuado y aplicado tan pronto como sea posible, precedido por un diagnóstico presuntivo o idealmente el definitivo. Contabilizamos que 83 casos fueron tratados conjuntamente a nivel quirúrgico y farmacológico. Como cualquier infección, la atención se basa en la eliminación del foco de infección para darle la oportunidad al fármaco que ejecute lo mejor posible su mecanismo de acción. Corroboramos que anfotericina b fue el medicamento de elección, aplicada inicialmente por vía intravenosa en dosis de 1.0-1.5 mg/kg/día. Una vez estabilizada la progresión de la infección y/o el diagnóstico definitivo se recurrió a la aplicación de otros fármacos como antimicóticos, antibióticos, bacteriostáticos en 48 casos con el propósito no contribuir a la posible nefrotoxicidad desencadenada por la anfotericina o para atacar infecciones primarias.

Jeong³⁷ reportó que la mucormicosis diseminada tiene alto grado de mortalidad (68%) en contraste a las otras variantes como la rino-cerebral con el 42%. En México, Méndez⁴⁰ realizó un estudio en 2016 en el que evidencía que el 17% de su población estudiada fue afectada por mucormicosis, de los cuales, el 93% eran del tipo rino-cerebral y de ellos el 45% murió. De acuerdo a nuestros datos, el desenlace letal está



representado en el 32% de los casos, de los cuales el 60% se relacionan directamente con la evolución de mucormicosis y quienes fallecieron en promedio dentro de la primera semana a partir de que recibieron tratamiento. El grado de mortalidad observado en nuestro análisis es cercano a las referencias previas, ya que, las manifestaciones orales se encuentran comúnmente en el tipo rino-cerebral.



CONCLUSIONES

Rectificamos que la base de una intervención apropiada en cualquier enfermedad es una historia clínica que involucre tanto interrogatorio como exploración detallados. En múltiples casos incluidos en el estudio se expuso el desconocimiento de la presencia de algunas enfermedades sistémicas, desconocimiento de la existencia de mucormicosis como enfermedad produciendo nula sospecha de la misma a pesar de las lesiones expresadas o bien la exploración oral ocurrió hasta que el paciente mostró obstrucción de vías aéreas.

Como ya se había mencionado en el texto, el pronóstico depende de la actuación temprana que a su vez está ligada con la sospecha o certeza del padecimiento. Hoy conocemos que mucormicosis es angioinvasiva, característica que propicia cierto grado de gravedad y que es estimulada por las condiciones del medio en el que se establece, por ello no sólo debemos enfrascarnos en el tratamiento para contrarrestarla, sino, incluir atención preventiva abarcando desde el factor de riesgo mediante un enfoque multidisciplinario.

Debido a la agudeza de su presentación es poco probable identificar una infección de mucormicosis en sus estados iniciales los cuales advierten un pronóstico alentador, sin embargo, esto no exime la responsabilidad de cualquier personal de salud, especialmente los pertenecientes del área odontológica a examinar meticulosamente los tejidos intraorales sin limitarse a únicamente revisión dental. La aparición de úlceras evolucionadas en días con antecedentes de diabetes, neoplasias, receptores de órganos, traumatismos por mencionar algunos, son datos que deben alertarnos por la posible invasión de mucorales.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tortora G, Funke B, Case C. Introducción a la Microbiología. 9a ed. Médica Panamericana. Médica Panamericana; 2006.
2. López J, Moreno E, Museo Virtual de la Ciencia del CSIC. La vida en la Tierra [Internet]. España. 2006 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://museovirtual.csic.es/salas/vida/vida6.htm#>
3. UNAM. Historia de la clasificación de los seres vivos [Internet]. México. 2013 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://objetos.unam.mx/biologia/diversidadSeresVivos/historia.html>
4. Meloni D. Módulos de estudio para ingreso a medicina: biología [Internet]. Primera Ed. Argentina: Universidad Nacional de Santiago del Estero; 2015. Available from: <https://www.unse.edu.ar/archivos/2 Mdulo Biologa.pdf>
5. Bonifaz A. Micología Básica. 4a ed. McGraw-Hill. 2014.
6. Arenas R. Micología médica ilustrada. 4ta ed. Mexi: McGraw-Hill Interamericana; 2011.
7. James T, Kauff F, Schoch C, Matheny P, Hofstetter V, Cox C, et al. Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. *Nature*. 2006;443(7113):818–22.
8. Hibbett D., Binder M, Bischoff J., Blackwell M, Cannon P., Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res*. 2007;111:509–47.
9. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):33–9.
10. Versalovick J, Carroll K, Funke G, Jorgense J, Landry M, Warnock D. *Manual of Clinical Microbiology (Manual of Clinical Microbiology)*. Washington (DC): American Society for Microbiology. 2015.
11. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison: Principios de medicina interna*. 18° ed. Mc Graw Hill. 2012.



12. Cortés Gabaudan F. El Boletín de Dicciomed, una aportación en el estudio histórico y etimológico del vocabulario médico y biológico. Panace@ Rev Med Leng y Traducción. 2010;
13. Cepero M, Restrepo S, Franco A. Filo “zygomycota” “grupos zygomycetes y trichomycetes.” In: Biología de Hongos. Ediciones Uniandes; 2012.
14. Spatafora J, Chang Y, Benny G, Lazarus K, Smith M. A phylum-level phylogenetic classification of zygomycete fungi based on genome-scale data. Mycologia. 2016;108:1028–46.
15. Lee S, Idnurm A. Fungal Sex: The Mucoromycota. Microbiol Spectr. 2017;5(2):177–91.
16. Sobrado S, Cabral E. Hongos. Diversidad Vegetal. Argentina; 2013.
17. Castillo A. Experiencia de mucormicosis en el Hospital Juárez de México. Rev Hosp Jua Mex [Internet]. 71(1):3–13. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=71325>
18. Bandala V, Montoya L. Ectomicorrizas, asociaciones benéficas entre hongos y raíces de árboles en el suelo de nuestros bosques [Internet]. Instituto de Ecología, AC - INECOL. 2014 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/2017-06-26-16-35-48/17-ciencia-hoy>
19. Fumanal S. Haustorio [Internet]. Biodiversidad Virtual. 2013 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.biodiversidadvirtual.org/taxofoto/glosario/1674>
20. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh T, Kontoyiannis D. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012;54:23–34.
21. Hoffmann K, Pawlowska J, Walther G. The family structure of the Mucorales: a synoptic revision based on comprehensive multigene-genealogies. Persoonia [Internet]. 2013;30:57–76. Available from: www.ingentaconnect.com/content/nhn/pimj



22. Ponce S, Morales I. Enfermedades de tipo micótico. In: Leyva E, Patología General e Inmunología. México: Trillas; 2008. p. 363–7.
23. Cartaya O, Peniche C, Reynaldo I. Polímeros Naturales Recolectores de Iones Metálicos. *Rev Iberoam Polímeros*. 2009;10:81–94.
24. Tormo R. Plantas y Hongos [Internet]. Universidad de Extremadura. 2014 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <http://www.plantasyhongos.es/glosario.htm>
25. Castrejón A, Crespo P. Mucormicosis rinocerebral: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilofacia*. 2020;16:22–6.
26. Acosta C, Lucio E, Uribe A, Gómez B. Mucormicosis rinocerebral de origen dental, reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2014;36(2):68–72.
27. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi*. 2019;5(1):1–26.
28. Mohamed M, Abdel H, Mobarak F. Management of rhino-orbital mucormycosis. *Saudi Med J*. 2015;36(7):865–8.
29. Pilmis B, Alanio A, Lortholary O, Lanternier F. Recent advances in the understanding and management of mucormycosis. *F1000Research*. 2018;F1000 Facu.
30. Ruiz I, Salavert M. El tratamiento de mucormicosis (zigomicosis) en el siglo XXI. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35:217–21.
31. Cheong H, Kim S, Ki H, Kim J, Lee M. Oral mucormycosis in patients with haematologic malignancies in a bone marrow transplant unit [Internet]. *Mycoses* [Internet]. 60(12):836–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877386/>
32. Quiridos A, Álvarez E. Mucormicosis y entomoforomicosis. In: *Micología Médica*. España: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 143–58.
33. Bravo J, Agudelo A, Cortés A, Matta L. Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental. *Biomédica*. 2018;38:27–31.



34. Cedillo M, Pesántez A, Díaz R, Sandoval F. Mucormicosis rinocerebral: Una revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico. *Metro Cienc.* 2020;20:38–47.
35. Rajashri R, Muthusekhar M, Santhosh P. Mucormycosis Following Tooth Extraction in a Diabetic Patient: A Case Report. *Cureus.* 2020;12(8):e9757.
36. Melendez M. Antimicóticos. In: *Farmacología y terapéutica en Odontología Fundamentos y guía práctica.* México: Medica Panamericana; 2012. p. 165–9.
37. 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. *Clinical Microbiology and Infection.* 2019.
38. Plowes O, Prado H, Soberón G, Sadek A. Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis. Management Strategies to Avoid or Limit Intracranial Affection and Improve Survival. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66:348–52.
39. Valencia O, Ruiz D, Rocha L, De la Torre F, Velázquez L. Mucormicosis en paciente diabético: una rara complicación [Internet]. *Ocronos.* 2019 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://revistamedica.com/mucormicosis-paciente-diabetico-complicacion/>
40. Méndez L, Mejía J, Manzano P, Hernández P, López R, Silva I. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2016;54(5):581–7.
41. Cohen A, Shoukair F, Korem M, Shaulov A, Casap N. Successful Mandibular Mucormycosis Treatment in the Severely Neutropenic Patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77:1209–12.
42. Papadogeorgakis N, Parara E, Petsinis V, Vourlakou C. A Case of Successfully Treated Rhinocerebral Mucormycosis: Dental Implications. *Int J Dent [Internet] [Internet].* 2010:1–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042627/>
43. Vijayabala G, Annigeri R, Sudarshan R. Mucormycosis in a diabetic ketoacidosis patient. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3:830–3.



44. Moctezuma A, Santos E, Zeta E, Reyes E. Mucormicosis rino-órbito-cerebral con manifestación palatina en un paciente diabético. A propósito de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilofac* [Internet] [Internet]. 16:91–6. Available from: https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2020/cb202_3f.pdf
45. Mengji A, Yaga U, Gollamudi N, Prakash B, Rajashekar E. Mucormycosis in a surgical defect masquerading as osteomyelitis: a case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2016;23(16):1–10.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de recolección de datos

NO. DE CASOS	TÍTULO	AUTORES	REVISTA	AÑO	GÉNERO	EDAD	ANTECEDENTES SISTEMICOS/MOTIVO DE CONSULTA	MEDICACIÓN DE FORMA CONSECUTIVA	LESIÓN CLÍNICA (SOLO CAVIDAD ORAL)	IMAGENOLOGIA (UNICAMENTE CABEZA Y CUELLO)	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA (SOLO CAVIDAD ORAL)	DX	TX/EVOLUCIÓN (APARICIÓN DE FORMA CONSECUTIVA)	PAIS
1														
2														
...														
105														