



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

ÍNDICADORES PRONÓSTICOS DE MUERTE EN PACIENTES CON
MUCORMICOSIS ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

LUIS DANIEL RAMÍREZ CALVILLO

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

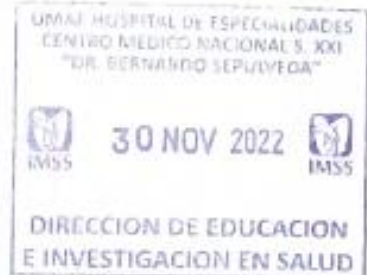
**INDICADORES PRONÓSTICOS DE MUERTE EN PACIENTES CON
MUCORMICOSIS ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**



Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI




Dr. Juan Carlos Anda Garay

Profesor titular del curso

Jefe de servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI




Dra. Alejandra Albarrán Sánchez

Tutor principal de tesis

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI



Dra. Maura Estela Noyola García

Co-Tutor de tesis

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI

Registro COFEPRIIS 17 CE 00 015 024

Registro CONBIDÉICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017002

Fecha Martes, 23 de junio de 2021

M.C. ALEJANDRA ALBARRAN SANCHEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **INDICADORES PRONÓSTICOS DE MUERTE EN PACIENTES CON MUCORMICOSIS ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-096

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprenta

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Datos de Alumno:	
Apellido paterno:	Ramírez
Apellido Materno:	Calvillo
Nombre:	Luis Daniel
Teléfono:	844 349 8485
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina interna
Número de cuenta:	520218648
Datos de Tutor:	
Apellido paterno:	Albarrán
Apellido materno:	Sánchez
Nombre(s):	Alejandra
Teléfono:	56276900 extensión 21909
Correo:	albarranalejandra@gmail.com
Adscripción:	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Apellido paterno:	Noyola
Apellido materno:	García
Nombre(s):	Maura Estela
Teléfono:	56276900 extensión 21909
Correo:	mnoyola.g@gmail.com
Adscripción:	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Titulo:	
Titulo:	Indicadores pronósticos de muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en un hospital de tercer nivel.
Número de páginas:	76
Año:	2022

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
ANTECEDENTES	2
MARCO TEÓRICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	17
OBJETIVOS	18
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	19
Lugar donde se realizará el estudio	19
Diseño del estudio.....	19
Universo de trabajo.....	19
Muestra.....	19
Criterios de selección de la muestra.....	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
Técnica de muestreo.....	21
DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO.....	22
Diagrama del estudio	24
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	25
Tabla de variables	39
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
ASPECTOS ÉTICOS	45
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	58
CONCLUSIÓN.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS.....	74
ANEXO 1. Carta de consentimiento informado	74
ANEXO 2. Hoja de recolección de datos	75

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Indicadores pronósticos de muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en un hospital de tercer nivel.

Autores: Albarrán-Sánchez A, Noyola-García M.E., Ramírez-Calvillo L.D.

Introducción: La infección por mucorales es una patología con alto riesgo de mortalidad a corto plazo. Se han descrito múltiples factores que se asocian con mal pronóstico. En México la casuística más grande es de 36 casos, por lo que la información referente a este tipo de afección es limitada.

Objetivo: Demostrar los índices pronósticos de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de mucormicosis.

Material y métodos: Estudio de tipo cohorte histórica en 46 sujetos con aislamiento de hongos (orden Mucoral) por el Departamento de Micología del Laboratorio Central o identificación directa por el Servicio de Patología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI del período del 1 de enero de 2015 al 1 de mayo de 2022. Para el reporte se usaron medias \pm DE o medianas (rangos), X^2 o exacta de Fisher, y t de Student o U de Mann-Whitney, curvas de Kaplan-Meier y ROC. Se calculó OR (IC95%). Se realizó regresión logística binaria. Se consideró significativo $p < 0.05$. Se usó IBM v23.0.

Resultados: La sobrevida global media fue de 75.88 días (IC95%: 50.94-100.81). Se estableció que la procalcitonina, la proteína C reactiva y la ferritina se relacionaban con el evento de mortalidad, de manera significativa en el análisis bivariado. La ferritina fue el único de los valores que permanece significativo posterior al análisis bivariado.

Conclusiones: El incremento por arriba de 702.8 mg/dL se asoció con 16 veces el incremento del riesgo de muerte. La sobrevida en nuestro centro no difiere de la mortalidad reportada a nivel internacional.

Palabras clave: Mucormicosis, Diabetes mellitus, Esteroides, Inmunosupresión, Mortalidad.

ANTECEDENTES

Paltauf *et al.*, fue el primero en describir un caso de “*mycosis mucorina*” diseminada en un paciente oncológico.^{1,2} Luego en 1943, Gregory *et al.*, realizaron la descripción de mucormicosis en tres pacientes diabéticos. En 1957, este tipo de infección era de frecuencia baja, por lo que Baker se dio a la tarea de reportar las características de una decena de casos reunidos en un tiempo estimado de 75 años.¹

Con los años se ha documentado que la mucormicosis es una infección ocasionada por hongos con una mortalidad elevada, considerada una de las tres principales infecciones de origen micótico en pacientes con inmunosupresión debida a alguna enfermedad o uso de algunos fármacos. La importancia de esta enfermedad radica en la elevada mortalidad que depende de manera directa con el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y agresivo. Inclusive, su forma rino-oculo-cerebral es considerada una de las patologías de origen infeccioso de mayor fatalidad, con una sobrevivencia que va del 20 al 60% en relación con el sitio de infección y las condiciones de base del hospedero.³⁻⁵

MARCO TEÓRICO

Introducción

El término mucormicosis es utilizado para describir el espectro de una infección aguda, subaguda y muchas veces, rápidamente progresiva; es ocasionada por un hongo angiotropo del orden de los *Mucorales*, que está asociado a alta mortalidad, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.⁶

Epidemiología

A nivel mundial, la tasa de incidencia de infección por mucormicosis varía del 0.005 a 1.7 casos por millón de habitantes, y uno de los países con la mayor proporción de casos reportados en la literatura es India. En este país se reportan por lo menos 140 casos de mucormicosis por millón de habitantes; más de 80 veces la tasa de incidencia mundial.⁷

La mucormicosis es considerada una de las tres micosis invasivas más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos. En nuestro país, existen pocos estudios relacionados con la incidencia de mucormicosis. Un estudio realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, respecto a la frecuencia de las infecciones fúngicas invasivas, demostró un total de 472 casos en un período de 21 años, de los cuales mucormicosis fue la segunda en frecuencia con un total de 82 casos.⁸

Se han demostrado múltiples factores de riesgo relacionados con el desarrollo de mucormicosis rinosinusal principalmente hiperglicemia, tratamiento con glucocorticoides y la presencia de patología pulmonar subyacente.^{4,9} En diversas series, se ha encontrado que la diabetes mellitus es una comorbilidad de gran impacto y riesgo en mucormicosis, pues se ha encontrado como antecedente personal patológico en el 50% de los pacientes con infección por mucorales.³

De forma más específica, se ha determinado que los factores de riesgo para presentar esta infección son diabetes mellitus tipo 2 en particular descompensación con cetoacidosis siendo la más frecuente en la mayoría de los casos¹⁰, uso de dexametasona intravenosa, neoplasias hematológicas, trasplante de células hematopoyéticas y de órganos sólidos, infección por virus de inmunodeficiencia humana, uso de drogas intravenosas, quemaduras, uso de medicamentos como deferoxamina, estados de sobrecarga de hierro y malnutrición. El trasplante de células hematopoyéticas se asocia más a infección por mucormicosis respecto al de órganos sólidos, de los cuales el trasplante renal es el más frecuente en algunos centros.^{11,12}

Etiopatogenia

Los zigomicetos es una especie de hongos que se clasifica en 2 órdenes, entomoftorales y mucorales. Los hongos del género de los mucorales son organismos ubicuos en la naturaleza y afectan al ser humano cuando el sistema inmune está comprometido. Las hifas de los mucorales son amplias, es decir, miden de 5 a 15 micras de diámetro, están ramificados irregularmente y por lo regular no tienen septos.

Los organismos más frecuentes que ocasionan mucormicosis son *Rhizopus* en un 47%, *Mucor* 18%, *Cunninghamellabertholletiae* 7%, *Apophysomycesselegans*, *Saksenaevasisiformis* y *Lechtheimiacroymbifera* 5%, entre otros.⁶

Los sucesos fisiopatológicos que predisponen y favorecen el desarrollo y persistencia de los mucorales involucran desde niveles los niveles de glucemia hasta alteraciones en el sistema inmunológico.

- Los organismos mucorales del género *Rhizopus* producen la enzima cetona-reductasa, que le confiere la capacidad de mantenerse con vida en ambientes

hiperglucémicos, ácido y con baja tensión de oxígeno. El pH ácido y la presencia de hemo-oxigenasa fúngica hacen que el hierro se separe de la transferrina estimulando la tasa de crecimiento de los organismos mucorales.¹³⁻¹⁵

- La alteración en la fagocitosis y mecanismos de opsonización, consecuencia de la inmunosupresión a nivel celular alteración de la función y reducción del conteo celular de CD4+ y CD8+, con presencia de elevación de citocinas de tipo IL-2R, IL-6, IL-10, y FNT alfa.¹³⁻¹⁵

En resumen, este tipo de hongos para el desarrollo y progresión requiere que las esporas se instalen en la vía aérea o en cualquier epitelio vulnerable. Una vez ahí germina una hifa angio-invasiva, que utiliza a su favor factores del hospedero como: el estado de hiperglicemia, cetoacidosis, sobrecarga de hierro, uso de esteroide y neutropenia. Estos factores se asocian con el decremento de la fagocítica por mononucleares y polimorfonucleares.^{16,17} Lo cual culmina con la progresión de la infección desarrollando hemorragia local, trombosis y necrosis, así como, invasión a otros sitios distantes.^{4,18}

Manifestaciones clínicas

La mucormicosis es caracterizada por invasión de la vasculatura por la hifa que resulta en la necrosis de los tejidos infectados. La evolución suele ser rápida, sin embargo, hay casos raros de infecciones con un curso indolente.¹⁰ El sitio de infección determinará la presentación clínica de la enfermedad. Las formas clínicas de presentación son:

- a. Rino-orbitaria-cerebral: es la forma más frecuente de presentación, inicia con la inhalación de esporas. Se presenta como una sinusitis aguda con fiebre, congestión nasal, descarga purulenta, cefalea y dolor en senos paranasales. Los síntomas más frecuentes de este tipo de infección son fiebre (44%), necrosis o úlceras nasales

(38%), edema periorbital o facial (34%), disminución de agudeza visual (30%), oftalmoplejía (29%), sinusitis (26%), cefalea (25%).^{19,20}

- b. Pulmonar: su manifestación es con datos clínicos sugerentes de neumonía, así como en relación con necrosis del tejido, pudiendo diseminarse hematológicamente o afectar otras estructuras adyacentes por contigüidad.²¹
- c. Gastrointestinal: se presenta como dolor abdominal y hematemesis, así como perforación intestinal y peritonitis debido a las lesiones ulcerosas y necróticas en el tracto gastrointestinal, afectándose principalmente estómago y colon.²²
- d. Cutáneo: se manifiesta como un área de induración de celulitis que evoluciona a una lesión parecida a la ectima, regularmente es dolorosa y única. La diseminación y afección a tejidos profundos es poco frecuente.²³
- e. Diseminada: con una mortalidad cercana al 100%, ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos, con quemaduras e individuos que han recibido deferoxamina. Las formas más frecuentes de diseminación son la cerebral y pulmonar.¹⁰

De la misma forma, diferentes comorbilidades de base y factores de riesgo muestran predilección por diferentes lugares de afección anatómica por la infección por mucorales, como ejemplo, los pacientes diabéticos tienen predisposición para mucormicosis, rino-oculo-cerebral, en comparación con los pacientes con neutropenia y presencia de rechazo a injerto en el que la afección es en su mayoría pulmonar.²⁴

Diagnóstico

La falta de sospecha diagnóstica y la dificultad para su aislamiento contribuyen a la subestimación de los casos por mucormicosis.²⁵ El diagnóstico definitivo se realiza con la identificación del hongo mediante histopatología y la confirmación por cultivo. En el examen

microscópico directo se observan hifas gruesas de 10 a 20 nm de diámetro, no septadas, con ramificaciones en ángulo recto, mediante las tinciones de hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff y tinción con metenamina de plata de Gomori. El cultivo se realiza en medio de Sabouraud y el hongo crece rápidamente, entre 2 a 5 días, aunque no siempre hay crecimiento pese a que exista la infección. Recientemente, se realizan estudios acerca del uso de reacción de cadena polimerasa (PCR) en tejidos para el diagnóstico de mucormicosis, demostrando mayor importancia en los tejidos con cultivo negativo.²⁶

La evaluación endoscópica de senos paranasales debe realizarse en pacientes de alto riesgo y sospecha de mucormicosis rino-orbital-cerebral, especialmente, en aquellos con diabetes mellitus tipo 2 descompensada, sinusitis, alteración del estado mental y necrosis en nariz o paladar.

En cuanto a los estudios de gabinete, se ha sugerido el uso de tomografía axial computarizada como primera parte del abordaje para evaluar el grado de extensión y compromiso de los senos paranasales, órbita y sistema nervioso central; no obstante, para obtener una mejor valoración del grado de extensión es necesario obtener una imagen por resonancia magnética.^{27,28} Encontrar erosiones óseas focales y extensión sinusal se relaciona fuertemente con mucormicosis.²

El diagnóstico de la infección pulmonar puede ser difícil debido a que los hallazgos son similares a los de una neumonía por otra etiología. Los hallazgos más frecuentes son consolidación focal, derrame pleural o nódulos múltiples.²⁹ El signo característico del halo, que corresponde a un nódulo rodeado de imagen en vidrio despulido, es característico de invasión fúngica, siendo la mucormicosis la causa más común de este hallazgo tomográfico en los pacientes inmunocomprometidos.³⁰ La demostración del agente puede realizarse

mediante lavado bronco alveolar o esputo, sin embargo, esto sucede sólo en un 25% de los pacientes.³¹

Tratamiento

El tratamiento para mucormicosis incluye la terapia con antifúngicos, cirugía y eliminar los factores de riesgo como estados de acidosis y el control de diabetes mellitus. La anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección para la terapia inicial, se prefiere esta presentación debido a su menor nefrotoxicidad.^{32,33} La dosis inicial es de 5 mg/kg diario, hasta el momento se desconoce con exactitud cuánto tiempo se debe administrar el tratamiento, se recomienda que se continúe hasta la resolución clínica o bien signos radiológicos de actividad de la enfermedad.³⁴

El tratamiento de segunda elección consiste en posaconazol o isavuconazol intravenoso. Una vez mostrando mejoría clínica se puede desescalar a su presentación en vía oral a una dosis de 300 mg c/12 horas el primer día, seguido de 300 mg al día, o bien isavuconazol con una dosis de carga de 300 mg c/8 horas por 6 dosis seguida de 200 mg c/24 horas.³² La cirugía consiste en debridación de todo el tejido dañado tan pronto, con un tiempo menor a 72 horas después que se hace el diagnóstico, aunque la debridación quirúrgica no garantiza la supervivencia en la mayor parte de los casos, incluso con riesgo de muerte de más del 46 al 50%.^{3,35,36}

Pronóstico

El pronóstico en la mucormicosis es pobre pese al diagnóstico temprano y el tratamiento combinado con cirugía y fármacos. Los factores de riesgo independientes de mortalidad incluyen infección diseminada, falla renal y la infección por *Cunninghamella* especies. En la infección rino-orbital-cerebral la mortalidad se estima entre 25 a 60%.¹⁰

Los factores de riesgo asociados con muerte fueron diagnóstico tardío, presencia de hemiparesia o hemiplejía, involucro de daño de ambos senos paranasales, leucemia, enfermedad renal y tratamiento con deferoxamina.¹⁹ En la mucormicosis pulmonar la mortalidad es aproximadamente del 87%.²¹ Uno de los factores pronósticos que se relacionan de mayor grado con la mortalidad y diagnóstico tardío es la presencia de necrosis tisular.^{37,38}

Factores de riesgo para mortalidad

En un estudio realizado por Hyo-Lim Hong *et al.*, en donde se analizó un total de 64 pacientes con mucormicosis se estudiaron los factores de riesgo para mucormicosis, concluyendo que la mucormicosis diseminada está asociada con mayor mortalidad, mientras que la cirugía del sitio de infección o la infección pulmonar están asociados con menor mortalidad.³⁹ Además, factores como el compromiso a intracraneal y orbitario, e inmunosupresión se asocian con peores resultados.⁴⁰

Respecto, al tratamiento en la mucormicosis rino-orbital este estudio demostró que la remoción completa de las lesiones mejora significativamente la mortalidad con una razón de momios de 0.24 y un intervalo de confianza de 0.15 a 0.37, así también en la mucormicosis pulmonar la mortalidad fue significativamente menor en el tratamiento a base de cirugía y antifúngicos con una mortalidad de 11% respecto a aquellos que fueron tratados sólo con antifúngicos con mortalidad del 68% ($p= 0.0004$).³⁹

Mucormicosis y SARS-CoV2

A nivel mundial, la actual pandemia por SARS-CoV2 ha cobrado la vida de al menos 1.5 millones de personas.³ Los factores de riesgo para SARS-CoV2 son similares a los factores que se asocian con el desarrollo de infección por mucormicosis.⁷ La casuística por

infecciones relacionadas con organismos mucorales ha tomado gran consideración durante la pandemia pues los casos se han visto incrementados de manera notable.⁴¹

La infección por influenza y SARS-CoV2 incrementa el riesgo de neumonía invasiva por aspergilosis, fusaríosis y candidiasis.^{3,42-45} Con la pandemia, se ha reportado un alza de los casos de mucormicosis a nivel nacional e internacional.^{13,37,38,41,46-49}

Uno de los casos más inusuales hace referencia a un paciente con trasplante de corazón que curso con infección por SARS-CoV2 y posterior a esto desarrollo infección por mucorales; y en otro caso con infección gastrointestinal por mucorales; ambos con evolución deplorable y mortal.^{13,49} Otro de los factores que se asoció con el aumento de los casos fue el uso de inhibidores de IL-6.⁴⁰ Elguera-Falcón y Cumpa-Quiróz reportaron 4 casos de mucormicosis en pacientes con diabetes mellitus descompensada y el antecedente de infección por COVID-19.¹

La gran parte de las series de casos o reportes de casos en la literatura actual, mencionan que uno de los principales factores que se presentan para la coinfección de SARS-CoV2 y mucormicosis es la presencia del descontrol glucémico y el uso de esteroides.⁴⁸ Uno de los factores de riesgo ampliamente conocidos que predisponen para la infección por mucorales es el estado de inmunosupresión y en la infección por SARS-CoV2 uno de los fármacos que han mostrado beneficio acorde al estudio RECOVERY, son los esteroides.^{50,51}

Juyi li *et al.*, refieren que la infección por SARS-CoV2 se relaciona con el desarrollo de un estado de cetosis y cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus.⁵² Asimismo, esto se favorece por los niveles de pH a nivel sanguíneo por la SDRA, y los niveles de ferritina a nivel sérico.^{16,53}

Asimismo, como se comentó previamente el estado hiperglucémico y ácido inducen a la proteína del gen regulador de glucosa (GRP78) y a la expresión de la proteína homóloga de recubrimiento y adhesión de las esporas de los mucorales, culminando en la promoción de la adhesión mucorales al endotelio vascular.^{7,15}

En los pacientes con diabetes mellitus se han descrito alteraciones en el sistema inmune innato; en los que la actividad de las células natural killer se encuentra disminuida, y los macrófagos pro-inflamatorios M1 se encuentran elevados; y la respuesta de las células T se encuentra alterada.⁵⁴ Además, los pacientes con infección por SARS-CoV2 tienen una respuesta inicial retardada para la producción de interferón gamma.⁵⁴

El daño relacionado con la infección por SARS-CoV2 se relaciona con cambios histopatológicos con daño alveolar difuso, trombosis, hemo fagocitosis y depleción celular inmune (linfopenia); en una cohorte de 10 pacientes realizada al inicio de la pandemia por Hanley *et al.*, encontraron como hallazgo inesperado la presencia de mucormicosis diseminada en el 10% de la muestra.⁵⁵

Un punto de alarma en pacientes con infección por COVID-19 que no presentan factores de riesgo como diabetes mellitus, trasplantes o malignidad hematológica, hay que centrar atención especial en que la causa de la infección sea el uso de esteroides.²⁵ De manera individual la diabetes mellitus se relaciona de manera directa con una mayor probabilidad de infección por SARS-CoV2 y hospitalización por esto mismo.⁵⁶

Morthy *et al.*, en 2021, reporta en su análisis retrospectivo y multicéntrico desarrollado en la india en 18 pacientes con afección maxilofacial agresiva y rinocerebral por mucorales e infección por COVID-19, comúnmente se encuentran con diabetes mellitus descontrolada ($p = 0.03$) y tratamiento con corticosteroides ($p = 0.0013$); de estos pacientes el 33% (6/18) falleció.²⁸

En el análisis bivariado de Hong *et al.*, en una muestra de 64 sujetos, en la que el 67% sobrevivió, se mostró que los factores que se asociaban con la mortalidad era el tipo de localización de la infección por mucorales, específicamente en la mucormicosis gastrointestinal y en la diseminada; el procedimiento quirúrgico incompleto.³⁹ Sin embargo, la mortalidad por CAMCR es del 87.5% en las diferentes series, aún más alta que en la observada en pacientes no COVID-19.²⁵

Sin embargo, un aspecto importante que tenemos que considerar con esta nueva información es determinar si realmente la infección por SARS-CoV2 tiene relevancia para el desarrollo de mucormicosis, pues aún no se ha dilucidado si el efecto es contributivo o co-incidental.⁵⁶

Actualmente, se conocen los principales factores predisponentes para presentar esta infección; sin embargo, se conoce poco respecto a los factores asociados a mortalidad, dentro de los cuales destaca el inicio del tratamiento tan pronto como se realice el diagnóstico. Por lo anterior, el objetivo de este estudio es demostrar los índices pronósticos de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de mucormicosis en este hospital con la finalidad de plantear posibles alternativas para disminuir los índices de morbimortalidad en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por mucorales, a pesar de ser una patología de frecuencia baja, por el sesgo de población presente en nuestra unidad resulta ser una afección relativamente común. La frecuencia a nivel anual ronda entre los 4 a 6 casos. En el año 2021, hasta el mes de agosto se han admitido a 6 pacientes con este diagnóstico. Incluso, si nos referimos a estudios realizados en la presente institución, se ha observado que durante el período de 1993 a 2013 se reportaron 82 casos de infección por mucorales, lo cual afirma la alta frecuencia en esta institución.⁸

A nivel nacional la descripción de la infección por mucorales es pobre, la mayor serie de casos publicada en la que relacionan factores pronósticos y mortalidad es un estudio desarrollado por el Castillo-García *et al.*, en el 2004 en el Hospital Juárez de México en la Ciudad de México; en el que la muestra reportada es de sólo 13 pacientes en un seguimiento de al menos 15 años.⁵⁷ Por lo que aún los factores de asociación a mortalidad son precarios a nivel nacional, es por esto por lo que esta unidad tiene como obligación participar en este tipo de investigación, pues el Instituto Mexicano del Seguro Social cubre con una derechohabencia aproximadamente al 40% de los mexicanos, que corresponde con 41 a 46 millones de personas.⁵⁸

Es por esto, y con los antecedentes previamente documentados en diferentes estudios a nivel institucional el estudio es factible para su desarrollo, por lo que nuestro equipo de investigación se ha reunido para responder al siguiente cuestionamiento:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los indicadores pronósticos asociados a una mayor mortalidad en los pacientes con diagnóstico de mucormicosis en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS?

JUSTIFICACIÓN

La mucormicosis es una infección fúngica invasiva con un índice alto de mortalidad de acuerdo con diversos factores. El “Hospital de Especialidades” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, es un hospital de tercer nivel que funge como un centro de referencia a nivel nacional para centros de segundo nivel. Es por esto por lo que el número de casos que se atienden en esta unidad es mayor en comparación con el resto del país.

Este tipo de pacientes son valorados de manera integral, pues entre su manejo diagnóstico y terapéutico participan múltiples servicios entre los cuales se encuentran Medicina Interna, Infectología, Otorrinolaringología, Oftalmología, Cirugía Maxilofacial, Neurocirugía, Patología y personal del Laboratorio de Micología. A nivel internacional, las guías de manejo para el tratamiento de mucormicosis, por la Confederación Europea de Micología Médica, en conjunto con el Consorcio del Grupo de Educación e Investigación de las Micosis refiere que la sobrevida por este tipo de infección se relaciona de manera directa con el diagnóstico temprano, el ingreso a hospitalización con manejo multidisciplinario y terapia quirúrgica agresiva.⁵⁹

La progresión de esta enfermedad no es inocua, y al tener un grado alto de invasión e inflamación a nivel loco-regional se relaciona con procedimientos quirúrgicos cruentos y extensos que generan gran impacto en el paciente y en sus familiares; pero no es aquí donde culmina el tratamiento del paciente, pues la gran mayoría de las veces por diversos factores relacionados con el individuo, y el patógeno culminan en una evolución desfavorable y fatal. Por esto, es importante determinar cuáles son los factores o índices presentes en nuestra población que se han relacionado con un pobre pronóstico vital.

Al conocer este tipo de factores, en un futuro al contar con nuevos casos podríamos incidir de manera temprana en el manejo y control de estos para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes; y de cierta forma esperar una mejor calidad de vida, variable de gran relevancia en la medicina actual. Por lo anterior, consideramos de gran relevancia identificar los índices de mortalidad en este grupo de pacientes con la finalidad de plantear alternativas en la atención médica y reducir el índice de morbimortalidad en nuestra institución.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis alterna (HA1):

Los indicadores pronósticos relacionados a muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI son el sexo y el tipo de inmunosupresión.

Hipótesis nula (H0):

Los indicadores pronósticos relacionados a muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI NO son el sexo y el tipo de inmunosupresión.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar que los indicadores pronósticos como el sexo y el tipo de inmunosupresión se relacionan con la mortalidad en pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Objetivos específicos:

- ✓ Comparar las características demográficas y clínicas de ingreso de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis que presentaron o no la variable relacionada con mortalidad.
- ✓ Analizar si la presencia de falla renal aguda se relaciona con el resultado muerte durante la atención de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis.
- ✓ Analizar la sobrevida intrahospitalaria media de los pacientes con mucormicosis.
- ✓ Evaluar si la infección por SARS-CoV2 se relaciona con el resultado muerte durante la atención de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Diseño del estudio

Tipo de estudio. Cohorte histórica.

Por la manipulación de las variables por el investigador: Observacional.

Por el número de mediciones realizadas durante el estudio: Longitudinal.

Por la temporalidad: Retrospectivo.

Por el tipo de evaluación de las variables: Analítico.

Por la recolección de la información: Retrolectivo.

Por la direccionalidad: Causa a efecto.

Universo de trabajo.

Sujetos con diagnóstico de mucormicosis atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Muestra.

Sujetos con aislamiento de hongos de la orden *Mucorales* por el Departamento de Micología del Laboratorio Central o identificación por visualización directa en especímenes de patología revisados por Servicio de Patología Anatómica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período comprendido entre los últimos 7 años, del 1 de enero de 2015 al 1 de mayo de 2022.

Criterios de selección de la muestra.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de sexo indistinto.
- Pacientes que fueron admitidos al área de hospitalización del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes con aislamiento reportado de hongos de la orden *Mucoral* por el Laboratorio Central o identificación por visualización directa por el Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes atendidos especialidad indistinta.
- Pacientes admitidos durante el período del 1 de enero de 2015 al 1 de mayo de 2022.

Criterios de exclusión

- Paciente sin analítica básica en ingreso o evolución intrahospitalaria.
- Pacientes con seguimiento intrahospitalario incompleto.

Criterios de eliminación

- Pacientes con datos incompletos (variables de interés) en expediente clínico físico y electrónico.
- Pacientes con pérdida de seguridad social.
- Pacientes con cambio de unidad de adscripción.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el presente estudio fueron incluidos el total de sujetos con aislamiento de hongos de la orden *Mucorales* por el Departamento de Micología del Laboratorio Central o identificación por visualización directa por el Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período comprendido entre los últimos 7 años, del 1 de enero de 2015 al 1 de mayo de 2022. Sin embargo, hay que considerar un tamaño mínimo de muestra para que las mediciones a calcular y analizar sean confiables.

Por ende, esperamos que al menos un 61.8% de la muestra presente el resultado muerte, en relación con el estudio de Castillo-García *et al.*, asimismo, se espera que un curso de 10 años se encuentre un estimado de 37 (población finita) pacientes con mucormicosis; esto debido a que en el estudio de Méndez-Tovar *et al.*, durante el período del 2004-2013, se aisló este número de casos.^{8,57}

Por lo que, al sustituir estos factores en una fórmula para determinar una proporción, con un nivel de seguridad de 95%, precisión del 3%, y con una proporción esperada del 15% de pérdidas se obtiene un tamaño muestral mínimo ajustado a pérdidas de 42 sujetos.

Fórmula empleada:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

donde: N = 37; $Z_{\alpha} = 1.962$; p = 0.618; q = 0.95; d = 0.03.

Técnica de muestreo

No probabilístico, por censo.

DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO

Previa aprobación por el Comité de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Salud, con número de Folio: R-2021-3601-096, se llevó a cabo un protocolo con diseño de tipo cohorte histórica, de tipo observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico, retrolectivo, con dirección causa-efecto. Se desarrolló en sujetos mayores de 18 años de sexo indistinto con aislamiento de hongos de la orden *Mucoral* por el Departamento de Micología del Laboratorio Central o identificados por visualización directa por el Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, admitidos y atendidos por especialidad indistinta en este mismo centro, del período comprendido entre los últimos 7 años, del 1 de enero de 2015 al 1 de mayo de 2022.

Se excluyeron a pacientes sin analítica básica en ingreso o evolución intrahospitalaria o con seguimiento intrahospitalario incompleto. Se eliminaron a los sujetos con datos incompletos (variables de interés) en expediente clínico físico y electrónico, pérdida de seguridad social o con cambio de unidad de adscripción.

Entre las variables que se recolectaron se encuentran muerte, edad, sexo, diabetes mellitus tipo 2, diabetes descompensada, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, tiempo de evolución, lesión renal aguda, trasplante sólido o hematológico y estancia en terapia intensiva, por mencionar algunas de las variables de interés. Esta información fue vaciada en una base de datos en el programa de ofimática de Microsoft Excel 365 para Mac en su versión 16.49 2021.

Para su posterior exportación a programa de estadística de IBM SPSS en su versión 25.0., con el fin de rechazar la hipótesis nula referente a que los indicadores pronósticos relacionados a muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En este se procedió a evaluar los datos obtenidos de forma inicial para determinar el tipo de distribución de la muestra con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, dependiendo el tamaño de la muestra por variable. Al conocer el tipo de distribución paramétrica, en el análisis descriptivo de los resultados se usaron medias o medianas con desviaciones estándar o rangos en el caso de variables cuantitativas de acuerdo con el tipo de distribución. Se calcularon puntos de corte, para determinar los índices pronósticos en las variables cuantitativas. Por su parte, en las variables de tipo cualitativo se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis inferencial, la comparación fue realizada en relación con la presencia de la variable mortalidad entre grupos, de forma absoluta y relativa, por lo que fueron utilizadas en las variables cualitativas la prueba de X^2 o de la probabilidad exacta de Fisher y la para variables cuantitativas la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de la U de Mann-Whitney. Para evaluar la magnitud de la asociación, se midió la razón de momios con su intervalo de confianza al 95%. Se consideró significativo valor de $p < 0.05$. se realizaron curvas de Kaplan-Meier para determinar la media de días del ingreso al fallecimiento de los pacientes durante el período de evolución intrahospitalaria. Se utilizó paquete estadístico de IBM SPSS versión 23.0.

Esta información se reportó en forma de tablas y gráficas, para la posterior redacción de productos finales que constan de tesis de posgrado para especialidad y artículos de difusión de interés y relevancia médica.

Diagrama del estudio

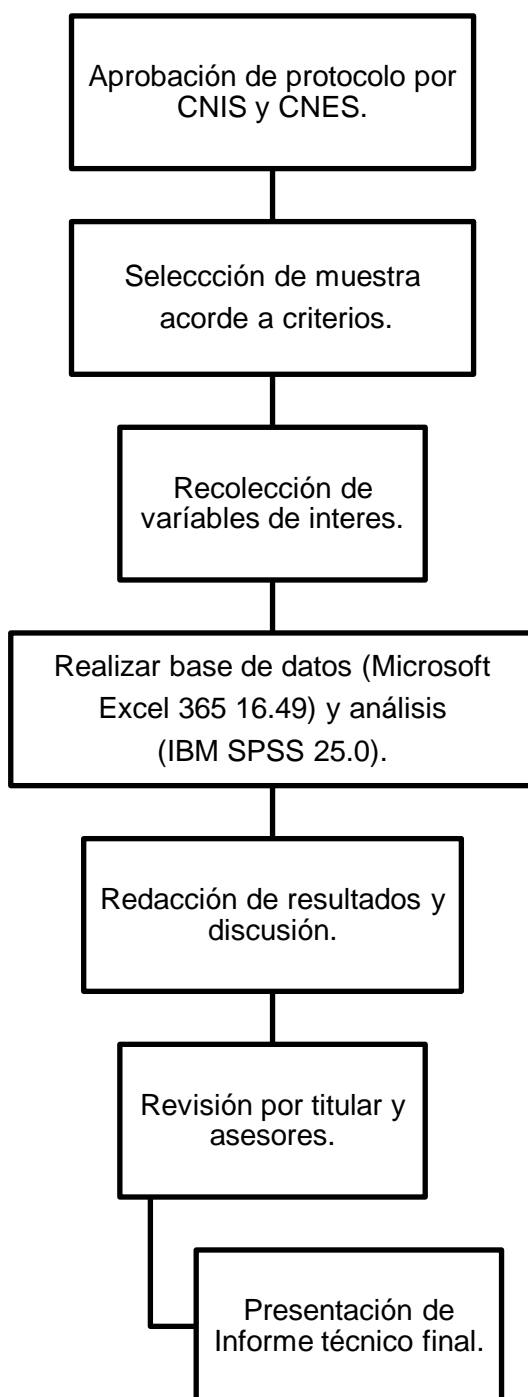


Figura 1. Diagrama de procedimiento para el desarrollo del protocolo de estudio con nombre “Indicadores pronósticos de muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en un hospital de tercer nivel”.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Muerte

Definición conceptual: En biología es la imposibilidad de un organismo para sostener el proceso de homeostasis.

Definición operacional: Descenso del sujeto con mucormicosis durante el seguimiento y tiempo de desarrollo del estudio. En el análisis de sobrevivencia para realizar las curvas de Kaplan-Meier se dividió en casos y censurados.

Caso: Sujeto con mucormicosis que durante el seguimiento de su hospitalización en expedientes clínicos físicos y electrónicos se presentó el factor muerte.

Censurado: Sujeto con mucormicosis que durante el seguimiento de su hospitalización en expedientes clínicos físicos y electrónicos no presentaron el factor muerte, o que no fue posible evaluar toda su evolución intrahospitalaria.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Edad

Definición conceptual: Lapso en años desde el nacimiento de un sujeto hasta un punto en específico en una línea temporal.

Definición operacional: Lapso en años desde el nacimiento de un sujeto hasta su inclusión en el estudio de investigación.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

Unidad de medida: años.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Sexo

Definición conceptual: Condición genotípica y orgánica que distingue a machos de hembras.

Definición operacional: Condición que distingue a los sujetos en femenino y masculino.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Masculino, 2. Femenino.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Estatura

Definición conceptual: Altura de una persona desde los pies hasta el vértex cefálico.

Definición operacional: Altura en centímetro del sujeto de estudio, medida desde los pies hasta el vértex cefálico.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: centímetros.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Peso

Definición conceptual: Propiedad de los cuerpos relacionada con la fuerza que la tierra ejerce atracción debido a la gravedad.

Definición operacional: Masa corporal en kilogramos del sujeto de estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: kilogramos.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Índice de masa corporal

Definición conceptual: Razón obtenida de la división del peso de un sujeto entre la estatura al cuadrado, con el fin de evaluar el grado de masa y clasificarlo.

Definición operacional: Razón obtenida de la división del peso de un sujeto entre la estatura al cuadrado.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: kilogramo/metros²

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Diabetes mellitus tipo 2

Definición conceptual: Grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa.

Definición operacional: Antecedente personal de hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, previamente diagnosticada o de reciente diagnóstico.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Descompensación diabética

Definición conceptual: Condición patológica, consideradas como complicaciones agudas y graves, que se caracterizan por el déficit de insulina y aumento de hormonas contrarreguladores.

Definición operacional: Admisión a hospitalización con cuadro de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No. // 1. Cetoacidosis diabética, 2. Estado hiperosmolar hiperglucémico.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Glucemia

Definición conceptual: Niveles de glucosa a nivel sérico en mg/dL.

Definición operacional: Niveles de glucosa a nivel sérico en mg/dL, tomadas al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mg/dL.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Creatinina

Definición conceptual: Producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria que se elimina principalmente a nivel renal.

Definición operacional: Producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria que se elimina principalmente a nivel renal, tomado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mg/dL.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney.

pH

Definición conceptual: Nivel de potencial de hidrógeno cuya función es determinar el grado de alcalinidad o acidez de una sustancia.

Definición operacional: Nivel de pH tomado por gasometría arterial o venosa al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: pH.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

pO₂

Definición conceptual: Presión parcial de oxígeno disuelto en sangre arterial o venosa.

Definición operacional: Presión parcial de oxígeno disuelto en sangre arterial o venosa obtenido por gasometría arterial al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mmHg.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

pCO₂

Definición conceptual: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial o venosa.

Definición operacional: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial o venosa obtenido por gasometría arterial al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mmHg.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Bicarbonato

Definición conceptual: Sal derivada del ácido carbónico, cuya finalidad es neutralizar los iones de hidrógeno liberados por el ácido carbónico.

Definición operacional: Sal derivada del ácido carbónico, que funciona como tampón y es determinada por gasometría arterial o venosa al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mEq/L.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Exceso de base

Definición conceptual: Cantidad de ácido o base que es necesario agregar in vitro a una muestra de sangre total para restaurar el pH a 7.40, siempre y cuando la PaCO₂ se mantenga en constante a 40 mmHg.

Definición operacional: Cantidad de ácido o base que es necesario agregar in vitro a una muestra de sangre total para restaurar el pH a 7.40, siempre y cuando la PaCO₂ se mantenga en constante a 40 mmHg, determinada por gasometría arterial o venosa al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mEq/L.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Hemoglobina

Definición conceptual: Niveles de hemoglobina en muestra central de sangre, en g/dL.

Definición operacional: : Niveles de hemoglobina en muestra central de sangre, en g/dL, al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: g/dL.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Leucocitos

Definición conceptual: Valor absoluto de las células blancas terminado por citometría hemática.

Definición operacional: Valor absoluto de las células blancas terminado por citometría hemática al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: células por $10^6/uL$.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Plaquetas

Definición conceptual: Fragmentos de megacariocitos cuya finalidad es fomentar la producción de coágulos a nivel sanguíneo determinado por citometría hemática.

Definición operacional: Fragmentos de megacariocitos cuya finalidad es fomentar la producción de coágulos a nivel sanguíneo determinado por citometría hemática al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: $10^3/uL$.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Hemoglobina glucosilada

Definición conceptual: Valor relativo de glucosa adherida a hemoglobina.

Definición operacional: Valor relativo de glucosa adherida a hemoglobina determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: %.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Proteína C reactiva

Definición conceptual: Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, su nivel aumenta dramáticamente durante los procesos inflamatorios. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-

6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos.

Definición operacional: Nivel de PCR determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mg/L.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Ferritina

Definición conceptual: Proteína que se une con el hierro y se almacena en el cuerpo. Se encuentra en las células del hígado, el bazo, la médula ósea y otros tejidos.

Definición operacional: Nivel de ferritina determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: ng/L.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Velocidad de sedimentación globular

Definición conceptual: Prueba plasmática que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (Citratado o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora.

Definición operacional: Nivel de VSG determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medida: mm/h.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney

Hipertensión arterial sistémica

Definición conceptual: Condición patológica en la que un individuo cursa con cifras de tensión arterial por arriba de los rangos considerados normales u óptimos.

Definición operacional: Condición patológica en la que un individuo cursa con cifras de tensión arterial por arriba de los rangos considerados normales u óptimos, y que se encuentra en tratamiento con antihipertensivos para llegar a cifras de tensión arterial meta.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Malignidad hematológica

Definición conceptual: Condición patológica en la que células de origen sanguíneo tienen capacidad de proliferación y diseminación, entre otras características, que tiende a la progresión.

Definición operacional: Condición patológica en la que células de origen sanguíneo tienen capacidad de proliferación y diseminación, entre otras características, que tiende a la progresión.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No. // Tipo de malignidad // 1. Sólida, 2. Hematológica

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Trasplante

Definición conceptual: Traslado tisular o de un conjunto celular de un donante a un receptor.

Definición operacional: Traslado tisular o de un conjunto celular de un donante a un receptor.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No. // Tipo de trasplante // 1. Sólido, 2. Hematológico.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Enfermedad renal crónica

Definición conceptual: Daño estructural con alteración funcional del riñón por un período mayor a 3 meses, objetivado por imagen y por disminución de la tasa de filtración glomerular por analítica.

Definición operacional: Daño estructural con alteración funcional del riñón por un período mayor a 3 meses, objetivado por imagen y por disminución de la tasa de filtración glomerular por analítica.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Etilismo

Definición conceptual: Toxicomanía relacionada con el consumo reiterado y elevado de bebidas alcohólicas.

Definición operacional: Toxicomanía relacionada con el consumo reiterado y elevado de bebidas alcohólicas.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Inmunosupresión

Definición conceptual: Decremento o inhibición de la función del sistema celular o humoral que resulta de un proceso patológico o farmacológico.

Definición operacional: Decremento o inhibición de la función del sistema celular o humoral que resulta de un farmacológico. En el presente se consideró principalmente el consumo de inmunosupresores.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No. // Tipo de inmunosupresión.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Esteroides

Definición conceptual: Grupo de compuestos policíclicos relacionados con los terpenos, que se presentan en múltiples hormonas, precursores de vitaminas, ácidos biliares, alcoholes, fármacos y drogas.

Definición operacional: Antecedente o indicación durante evolución intrahospitalaria de fármacos de tipo esteroide como: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, entre otros.

Escala de medición: Cualitativa nominal y Cuantitativa discreta.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No. // Tipo de esteroide // Posología.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher // T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney.

COVID-19

Definición conceptual: Antecedente de infección por virus de SARS-CoV2.

Definición operacional: Antecedente de infección por virus de SARS-CoV2 en los 3 meses previos.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Tiempo de ingreso-muerte

Definición conceptual: Lapso en días desde el ingreso del paciente a hospitalización hasta su defunción.

Definición operacional: Lapso en días desde el ingreso del paciente a hospitalización hasta su defunción.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

Unidad de medida: días.

Análisis propuesto: T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann-Whitney; y Kaplan-Meier.

Lesión renal aguda

Definición conceptual: Disminución de la uresis o incremento de la creatinina basal, relacionadas con el decremento de la tasa de filtración glomerular, sin daño estructural renal asociado.

Definición operacional: Disminución de la uresis o incremento de la creatinina basal, relacionadas con el decremento de la tasa de filtración glomerular, sin daño estructural renal asociado, durante la evolución intrahospitalaria del sujeto.

Escala de medición: Cualitativa nominal y cualitativa ordinal.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No. // Grado de severidad de la lesión renal aguda.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Estancia en terapia intensiva

Definición conceptual: Ingreso y estancia a la unidad de terapia intensiva de la unidad.

Definición operacional: Ingreso y estancia a la unidad de terapia intensiva de la unidad.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medida: 1. Sí, 2. No.

Análisis propuesto: X^2 o prueba exacta de Fisher.

Tabla de variables

Variable	Definición operacional	Escala de medida	Unidad de medida
Muerte	<p>Descenso del sujeto con mucormicosis durante el seguimiento y tiempo de desarrollo del estudio. En el análisis de sobrevivencia para realizar las curvas de Kaplan-meier se dividirá en casos y censurados.</p> <p>Caso: Sujeto con mucormicosis que durante el seguimiento de su hospitalización en expedientes clínicos físicos y electrónicos se presenta el factor muerte.</p> <p>Censurado: Sujetos Sujeto con mucormicosis que durante el seguimiento de su hospitalización en expedientes clínicos físicos y electrónicos no presentan el factor muerte, o que no fue posible evaluar toda su evolución intrahospitalaria.</p>	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No.
Edad	Lapso en años desde el nacimiento de un sujeto hasta su inclusión en el estudio de investigación.	Cuantitativa discreta.	años.
Sexo	Condición que distingue a los sujetos en femenino y masculino.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Masculino, 2. Femenino.
Estatura	Altura en centímetro del sujeto de estudio, medida desde los pies hasta el vértex cefálico.	Cuantitativa continua.	centímetros.
Peso	Masa corporal en kilogramos del sujeto de estudio.	Cuantitativa continua.	kilogramos.
Índice de masa corporal	Razón obtenida de la división del peso de un sujeto entre la estatura al cuadrado.	Cuantitativa continua.	kilogramo/metro ²
Diabetes mellitus tipo 2	Antecedente personal de hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, previamente diagnosticada o de reciente diagnóstico.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No.

Descompensación diabética	Admisión a hospitalización con cuadro de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No. // 1. Cetoacidosis diabética, 2. Estado hiperosmolar hiperglucémico.
Glucemia	Niveles de glucosa a nivel sérico en mg/dL, tomadas al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mg/dL.
Creatinina	Producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria que se elimina principalmente a nivel renal, tomado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mg/dL.
pH	Nivel de pH tomado por gasometría arterial o venosa al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	pH.
pO2	Presión parcial de oxígeno disuelto en sangre arterial o venosa obtenido por gasometría arterial al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mmHg.
pCO2	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial o venosa obtenido por gasometría arterial al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mmHg.
Bicarbonato	Sal derivada del ácido carbónico, que funciona como tampón y es determinada por gasometría arterial o venosa al ingreso a hospitalización o admisión continua del	Cuantitativa continua.	mEq/L.

	sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.		
Exceso de base	Cantidad de ácido o base que es necesario agregar in vitro a una muestra de sangre total para restaurar el pH a 7.40, siempre y cuando la PaCO ₂ se mantenga en constante a 40 mmHg, determinada por gasometría arterial o venosa al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mEq/L.
Hemoglobina	Niveles de hemoglobina en muestra central de sangre, en g/dL, al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	g/dL.
Leucocitos	Valor absoluto de las células blancas terminado por citometría hemática al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	células por 10 ⁶ /uL.
Plaquetas	Fragmentos de megacariocitos cuya finalidad es fomentar la producción de coágulos a nivel sanguíneo determinado por citometría hemática al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	10 ³ /uL.
Hemoglobina glucosilada	Valor relativo de glucosa adherida a hemoglobina determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	%.
Proteína C reactiva	Nivel de PCR determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mg/L.

Ferritina	Nivel de ferritina determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	ng/L.
Velocidad de sedimentación globular	Nivel de VSG determinado al ingreso a hospitalización o admisión continua del sujeto; así como durante su estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua.	mm/h.
Hipertensión arterial sistémica	Condición patológica en la que un individuo cursa con cifras de tensión arterial por arriba de los rangos considerados normales u óptimos, y que se encuentra en tratamiento con antihipertensivos para llegar a cifras de tensión arterial meta.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No.
Malignidad hematológica	Condición patológica en la que células de origen sanguíneo tienen capacidad de proliferación y diseminación, entre otras características, que tiende a la progresión.	Cualitativa nominal.	1. Sí, 2. No. // Tipo de malignidad // 1. Sólida, 2. Hematológica
Trasplante	Traslado tisular o de un conjunto celular de un donante a un receptor.	Cualitativa nominal.	1. Sí, 2. No. // Tipo de trasplante // 1. Sólido, 2. Hematológico.
Enfermedad renal crónica	Daño estructural con alteración funcional del riñón por un período mayor a 3 meses, objetivado por imagen y por disminución de la tasa de filtración glomerular por analítica.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No.
Etilismo	Toxicomanía relacionada con el consumo reiterado y elevado de bebidas alcohólicas.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No.
Inmunosupresión	Decremento o inhibición de la función del sistema celular o humoral que resulta de un proceso farmacológico. En el presente se consideraron inmunosupresores.	Cualitativa nominal.	1. Sí, 2. No. // Tipo de inmunosupresión.

Esteroides	Antecedente o indicación durante evolución intrahospitalaria de fármacos de tipo esteroide como: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, entre otros.	Cualitativa nominal y Cuantitativa discreta.	1. Sí, 2. No. // Tipo de esteroide // Posología.
Quelantes de hierro	Antecedente de uso de medicamentos cuyo fin es eliminar el exceso de hierro y aumentar su excreción.	Cualitativa nominal.	1. Sí, 2. No. // Tipo de quelante de hierro.
COVID-19	Antecedente de infección por virus de SARS-CoV2 en los 3 meses previos.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Sí, 2. No.
Tiempo de ingreso-muerte	Lapso en días desde el ingreso del paciente a hospitalización hasta su defunción.	Cuantitativa discreta.	días.
Antifúngico	Tipo de antibiótico con capacidad para control de infecciones por hongos, con diferente tipo de mecanismos de acción.	Cualitativa nominal.	1. Si, 2. No. // 1. Polienos. 2. Azoles.
Lesión renal aguda	Disminución de la uresis o incremento de la creatinina basal, relacionadas con el decremento de la tasa de filtración glomerular, sin daño estructural renal asociado, durante la evolución intrahospitalaria del sujeto.	Cualitativa nominal y cualitativa ordinal.	1. Sí, 2. No. // Grado de severidad de la lesión renal aguda.
Estancia en terapia intensiva	Ingreso y estancia a la unidad de terapia intensiva de la unidad.		Cualitativa nominal dicotómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este se procedió a evaluar los datos obtenidos de forma inicial para determinar el tipo de distribución de la muestra con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, dependiendo el tamaño de la muestra por variable. Al conocer el tipo de distribución paramétrica, en el análisis descriptivo de los resultados se usaron medias o medianas con desviaciones estándar o rangos en el caso de variables cuantitativas de acuerdo con el tipo de distribución. Se calcularon puntos de corte, para determinar los índices pronósticos en las variables cuantitativas. Por su parte, en las variables de tipo cualitativo se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis inferencial, la comparación fue realizada en relación con la presencia de las variables mortalidad entre grupos, de forma absoluta y relativa, por lo que fueron utilizadas en las variables cualitativas la prueba de X^2 o de la probabilidad exacta de Fisher y la para variables cuantitativas la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de la U de Mann-Whitney. Para evaluar la magnitud de la asociación, se midió la razón de momios con su intervalo de confianza al 95%.

Luego de establecer las variables significativas por análisis bivariado se realizó el análisis multivariado. Se realizó una regresión logística binaria considerando los reactantes de fase aguda, edad y sexo. Se realizó ajuste con prueba de Hosmer y Lemeshow. Se consideró significativo valor de $p < 0.05$. Se realizó curva de Kaplan-Meier para determinar la media de días del ingreso al fallecimiento de los pacientes durante el período de evolución intrahospitalaria. Se utilizó paquete estadístico de IBM SPSS versión 23.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumplió con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki, así como sus respectivas modificaciones: Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; con objeto de estudio para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apegará a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en su título segundo, capítulo primero, artículo 16, artículo 17 fracción I, II, III y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica, publicado el día 6 de enero de 1987; y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Asimismo, se respetaron los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont.

Previo a la realización del presente se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre la infección por mucorales; dicha investigación y dicho protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad. Los cuales aseguraron que este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. Esto con el fin de la publicación de los resultados de esta investigación, que preservaron la exactitud de los resultados obtenidos.

Esta investigación se consideró sin riesgo (categoría I), ya que fue un estudio observacional, en el cual no se realizó ninguna intervención intencionada que pueda poner en riesgo la salud de los sujetos en estudio conforme lo marca el artículo 17. Por lo que no amerita la firma de un consentimiento informado, asimismo, al recolectar el total de la información a partir de censos, expedientes clínicos electrónicos y físicos, no es posible y factible recolectar el cien por ciento de las firmas de estos consentimientos informados.

Los beneficios para la sociedad al realizar este estudio, fue poder establecer los indicadores pronósticos relacionados con mortalidad en pacientes con infección por mucorales, lo cual brinda un aporte importante a nivel nacional, debido a que la casuística registrada a nivel nacional es baja, al ser una enfermedad que no requiere reporte epidemiológico.

Al contar con autorización por el comité de investigación y número de registro CLIS, se realizó un estudio observacional, dirección causa-efecto, longitudinal, analítico, retrospectivo y retrolectivo, con una muestra no probabilística por censo, fueron incluidos a todos los sujetos en los cuales se reportó un aislamiento por mucorales por el Laboratorio Central y visualización directa por Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período del 1 de enero de 2015 al 1 de mayo 2022, que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación previamente comentados.

Los autores del presente protocolo declararon de manera unánime la confidencialidad de cada uno de los pacientes y sus familiares, ya que no se identificaron por nombre ni por número de seguridad social, de igual forma se comprometieron a resguardar las identidades al momento de su publicación a alguna revista indexada y con factor de impacto.

RESULTADOS

Características generales

Se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico de mucormicosis. Se identificó que el 95% tuvo afección a nivel mucocutáneo, y se describió un caso de infección a nivel pulmonar y uno a nivel gástrico. La mayoría de los casos se admitieron en el mes de agosto y mayo. Se observó un incremento de los casos admitidos anualmente en los años 2020 y 2021 (Figura 1 y 2). Se evidenció una media de edad de 54.61 ± 13.78 años. La mayor proporción de casos fueron en los hombres, a una razón de 1.19:1. Dentro de las características antropométricas, se encontró una media del peso de 64.58 ± 13.68 kilogramos, una talla media 1.59 ± 0.11 metros, y un índice de masa corporal 25.45 ± 3.94 kilogramos/metros². La mayoría tuvo obesidad grado I (Tabla 1).

Las comorbilidades identificadas fueron diabetes en el 93.5% y descompensación en el 65.2%. Así mismo, tenían hipertensión arterial sistémica el 54.3%. La coinfección viral de mayor predominio fue por el virus de hepatitis B. El 21.7% de los pacientes tenían enfermedad renal crónica, y el estadio de mayor frecuencia fue el V o en situación de trasplante. Durante la hospitalización el 78.3% de los pacientes presentaron lesión renal aguda, en su mayoría grado 3 (Tabla 1).

El 13% tenía antecedente de COVID-19 en los 3 meses previos. El 10.9% utilizaba esteroides, el 8.7% con antecedentes de malignidad, el 4.3% con antecedente de trasplante renal, y el 4.3% con antecedente de inmunosupresión. El 26.1% fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos, y se determinó aislamientos bacterianos o fúngicos en el 56.5% y de estos el 88.4% fueron microorganismos MDR (Tabla 1).

Comparación entre pacientes vivos y muertos

Dentro de los grupos de pacientes que viven o mueren durante el seguimiento en relación con las comorbilidades la frecuencia de hipertensión arterial sistémica fue mayor en el grupo que sobrevivió, con $p = 0.001$. El diagnóstico de diabetes al igual que la frecuencia de descompensación fue mayor en los pacientes que sobrevivieron. Se observó una mayor cantidad de pacientes con obesidad grado I y II en el grupo que murieron, sin diferencia significativa

Se observó una diferencia en el conteo de leucocitos en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de los pacientes que murieron $p = 0.051$. En el resto de las variables bioquímicas, citométricas y gasométricas no se encontraron diferencias relevantes y no se asociaron con el evento muerte (Tabla 2).

Por otro lado, se identificó que los pacientes que fallecieron presentaron una mediana de hemoglobina glucosilada mayor en comparación con los vivos, con $p = 0.441$ (Tabla 3). Los niveles de procalcitonina y ferritina fueron mayores en el grupo que murió, ambas con significancia estadística. La proteína C reactiva fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron $p = 0.052$. Respecto, a la velocidad de sedimentación globular y el dímero D, no mostraron diferencias significativas (Tabla 3).

Curva ROC y validez diagnóstica para reactantes de fase aguda

Se obtuvo el AUC de los reactantes de fase aguda relacionados con el evento muerte: procalcitonina de 0.759, proteína C reactiva de 0.693, y la ferritina de 0.790. Se establecieron puntos de corte acorde a curvas ROC para calcular el riesgo de muerte. Para el desenlace de muerte el parámetro que obtuvo mayor sensibilidad fue la ferritina (S: 89%, E: 67%), y la mayor especificidad fue la proteína C reactiva (S: 64%, E: 70%). (Tabla 4).

Se identificó que los niveles de procalcitonina por > 0.29 ng/mL se relacionan con muerte (OR = 16.071 (IC95%: 2.858 - 90.360), $p = 0.001$), proteína C reactiva por > 12.37 mg/L (OR = 4.114 (IC95%: 1.006 - 16.827), $p = 0.044$) y ferritina por > 702.8 ng/mL (OR = 16.000 (IC95%: 1.607 - 159.310), $p = 0.006$) se relacionaban con el incremento del riesgo de muerte (Tabla 5 y Figura 3).

Análisis multivariado de reactantes de fase aguda

Se ajustó a edad y sexo, en el que se evidenció que el único factor significativo fue el incremento de la ferritina > 702.8 ng/mL, con un factor exponente B de 26.6, $p = 0.046$. Sin embargo, al incluir variables antropométricas o relacionadas a equilibrio ácido base perdía significancia y efecto como factor predictor de muerte (Tabla 5).

Sobrevida de pacientes

Se estimó una sobrevida global en los pacientes con mucormicosis media de 75.88 días (IC95%: 50.94-100.81) y una mediana de 98 días (IC95% 2.34-193.65). De igual forma, se establece que la tasa de sobrevida a 100 días en nuestra muestra fue del 38%. La menor sobrevida registrada fue 2 días y la mayor de 156 días (Figura 4).

De igual forma, se realizó un contraste de sobrevida entre los pacientes con ferritina elevada y no elevada, empero sólo se documentó un registro de un paciente muerto con valor de ferritina menor a 70.28 mg/mL. A pesar de esto, el valor obtenido Log Rank fue de 0.107. La mediana de sobrevida de los pacientes con valor de ferritina >702.8 mg/mL fue de 10 días con una desviación estándar de 4.24 (IC95% 1.68-18.31), en comparación con la mediana de sobrevida de los pacientes con ferritina <702.8 ng/mL con un valor de 33 días.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 46 pacientes de acuerdo con muerte con diagnóstico de mucormicosis durante el período de 2015 a 2022 en un hospital de tercer nivel de atención de México.

	Total (n=46)	Muerte		OR (IC95%)	p
		Si (n=21)	No (n=25)		
Edad (años)	54.61±13.78	56.29±15.58	53.2±12.21	-	0.456
Sexo					
Hombre	25 (54.3%)	11 (52.4%)	14 (56%)	0.864 (0.270-2.771)	0.806
Mujer	21 (45.7%)	10 (47.6%)	11 (44%)		
Peso (kg)	64.58±13.68	63.14±8.08	65.8±17.13	-	0.518
Talla (mts)	1.59±0.11	1.55±0.09	1.61±0.11	-	0.071
IMC (kg/mts ²)	25.45±3.94	26.16±3.88	24.86±3.96	-	0.270
Normal	4 (8.7%)	1 (4.8%)	3 (12%)		0.238
Sobrepeso	16 (34.8%)	6 (28.6%)	10 (40%)		
Obesidad grado I	22 (47.8%)	12 (57.1%)	10 (40%)		
Obesidad grado II	4 (8.7%)	2 (9.5%)	2 (8%)		
Hipertensión arterial sistémica	25 (54.3%)	6 (28.6%)	19 (76%)	0.126 (0.034-0.472)	0.001
Diabetes	43 (93.5%)	19 (90.5%)	24 (96%)	0.396 (0.033-4.702)	0.585
Diabetes descompensada	30 (65.2%)	12 (57.1%)	18 (72%)	0.519 (0.152-1.771)	0.292
VIH	2 (4.3%)	-	2 (8%)	-	0.493
VHB	5 (10.9%)	2 (9.5%)	3 (12%)	0.772 (0.116-5.118)	1.000
VHC	1 (2.2%)	1 (4.8%)	-	-	0.457
Enfermedad renal crónica	10 (21.7%)	3 (14.3%)	7 (28%)	0.429 (0.095-1.925)	0.306
Estadio II	1 (10%)	-	1 (14.3%)	-	0.171
Estadio III	1 (10%)	-	1 (14.3%)		
Estadio IV	2 (20%)	-	2 (28.6%)		
Estadio V y Trasplante	6 (60%)	3 (100%)	3 (42.9%)		
Lesión renal aguda	36 (78.3%)	16 (76.2%)	20 (80%)	0.800 (0.197-3.254)	1.000
Grado 1	14 (38.9%)	6 (37.5%)	8 (40%)	-	0.566
Grado 2	7 (19.4%)	2 (12.5%)	5 (25%)		
Grado 3	15 (41.7%)	8 (50%)	7 (35%)		
Etilismo	8 (17.4%)	1 (4.8%)	7 (28%)	0.129 (0.014-1.149)	0.055
Malignidad	4 (8.7%)	1 (4.8%)	3 (12%)	0.367 (0.035-3.817)	0.614
Sólido	1 (25%)	-	1 (33%)	-	1.000
Hematológico	3 (75%)	1 (25%)	2 (66.7%)		
Trasplante	2 (4.3%)	1 (4.8%)	1 (4%)	1.200 (0.070-20.429)	1.000
Inmunosupresión	2 (4.3%)	1 (4.8%)	1 (4%)	1.200 (0.070-20.429)	1.000
Esteroides	5 (10.9%)	2 (9.5%)	3 (12%)	0.772 (0.116-5.118)	1.000
COVID 19	6 (13%)	1 (4.8%)	5 (20%)	0.200 (0.021-1.869)	0.198
Estancia en UCIA	12 (26.1%)	8 (38.1%)	4 (16%)	3.231 (0.809-12.910)	0.107
Aislamientos	26 (56.5%)	12 (57.1%)	14 (56%)	1.048 (0.325-3.378)	0.938
Microorganismos MDR	23 (88.5%)	11 (91.7%)	12 (85.7%)	1.833 (0.145-23.154)	1.000

Los resultados se reportan en frecuencias absolutas (porcentajes), y medias±DE.

MDR: Microorganismos multidrogosresistentes, UCIA: Unidad de cuidados intensivos, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana, VHB: Virus de hepatitis B, VHC: Virus de hepatitis C.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos, citométricos y gasométricos de 46 pacientes de acuerdo con muerte con diagnóstico de mucormicosis durante el período de 2015 a 2022 en un hospital de tercer nivel de atención de México.

	Total (n=46)	Muerte		p
		Si (n=21)	No (n=25)	
<i>Química sanguínea</i>				
Glucemia (mg/dL)	162 (71-590)	180 (73-509)	161 (71-390)	0.843
Creatinina (mg/dL)	0.84 (0.30-16.76)	1.07 (0.41-16.76)	0.78 (0.30-10.68)	0.225
Urea (mg/dL)	37.75 (8.6-389.5)	55.6 (8.6-389.5)	36.4 (11-118)	0.205
<i>Electrolitos séricos</i>				
Sodio (mEq/L)	138 (124-161)	141.8 (126.4-161)	137 (124-154)	0.910
Cloro (mEq/L)	104 (85 -127)	106 (90-127)	102 (85-126)	0.043
Potasio (mEq/L)	3.85 (2.6 - 7.1)	3.9 (2.9 - 5.3)	3.7 (2.6 - 7.1)	0.508
<i>Biometría hemática</i>				
Hemoglobina (g/dL)	11.15 (5.8-16.4)	11.2 (6.5-15.4)	11 (5.8-16.4)	0.843
Hematocrito (%)	34.3 (15.9-47.8)	34.1 (20.2-46.4)	35.3 (15.9-47.8)	0.903
VCM (fL)	88.8 (72-98.8)	89 (74-98.3)	88.6 (72-98.8)	0.501
HCM (pg)	30.1 (21.3-33.9)	30.5 (22.5-33.9)	29.7 (21.3-33.3)	0.125
Leucocitos (10x ³ /L)	10.86 (0.2-85.9)	16.01 (0.2-85.9)	9.17 (0.6-23.1)	0.051
Neutrófilos (10x ³ /L)	6.67 (0.1-31.9)	13.08-0.1-31.9)	5.73 (0.1-20.9)	0.155
Linfocitos (10x ³ /L)	1.6 (0-4.9)	1.25 (0-3.5)	1.85 (0.3-4.9)	0.234
Plaquetas (10x ³ /L)	304 (2-746)	295 (6-512)	320 (2-746)	0.408
<i>Parámetros gasométricos</i>				
pH	7.38 (6.51-7.61)	7.35 (6.51-7.52)	7.39 (7.23-7.61)	0.038
pO ₂ (mmHg)	33.5 (13.7-141)	39 (14-141)	29.5 (13.7-65)	0.265
pCO ₂ (mmHg)	34 (17-102)	32.4 (17-102)	35.3 (23.2-45.1)	0.213
HCO ₃ (mmol/L)	21.05 (4-30.5)	17.6 (4-30.5)	21.6 (13.9-27.9)	0.007
BE (mmol/L)	-3.4 (-30.8-9.5)	-8.3 (-30.8-9.5)	-2.9 (-12.7-5)	0.020

Los resultados se reportan en medianas (mínimos-máximos).

BE: Exceso de base, HCM: Hemoglobina corpuscular media, HCO₃: Bicarbonato, pH: Potencial de hidrogeniones, pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono, pO₂: Presión parcial de oxígeno, VCM: Volumen corpuscular medio.

Tabla 3. Parámetros de control glucémico y de respuesta inflamatoria aguda de 46 pacientes de acuerdo con muerte con diagnóstico de mucormicosis durante el período de 2015 a 2022 en un hospital de tercer nivel de atención de México.

	Total	Muerte		<i>p</i>
		Si	No	
Hb A1c (%) (n = 30)	10.15 (4.8-14.4)	12.3 (6-13)	9.9 (4.8 -14.4)	0.441
Procalcitonina (mg/dL) (n = 39)	0.31 (0.04-85.06)	1.06 (0.04-45.13)	0.24 (0.04-85.06)	0.006
PCR (mg/dL) (n = 37)	10.16 (0.04-44.00)	14.77 (0.74-44.00)	8.04 (0.04-31.90)	0.052
Ferritina (mg/mL) (n = 27)	762.1 (22.1-2964)	1064 (420.2-2964)	516.650 (22.1-2484)	0.015
VSG (mm/h) (n = 33)	29 (0-46.00)	28 (4.00-46.00)	29 (0-44.00)	0.587
Dímero D (mcg/mL) (n = 27)	1.16 (0.15-15.88)	2.04 (0.34-15.88)	1.06 (0.15-5.26)	0.076

Los resultados se reportan en medianas (mínimos-máximos).

Hb A1c: Hemoglobina glucosilada, PCR: Proteína C reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular.

Tabla 4. Valores de punto de corte, área bajo la curva, y pruebas de validez de reactantes de fase aguda significativos relacionados con fatalidad en pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de atención en México.

	AUC	Valor	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-
Procalcitonina (ng/mL)	0.759	0.29	88%	68%	68%	88%	2.75	0.18
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0.693	12.37	64%	70%	56%	76%	2.13	0.51
Ferritina (ng/mL)	0.790	702.8	89%	67%	57%	92%	2.7	0.16

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. LR+: Razón de verosimilitud positivo. LR-: Razón de verosimilitud negativo.

Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado de reactantes inflamatorios de fase aguda ajustado a edad y sexo de acuerdo con muerte con diagnóstico de mucormicosis en un hospital de tercer nivel de atención de México.

	Total	Muerte		OR (IC95%)	<i>p</i> ^a	Exp(B) (IC95%)	<i>p</i> ^b
		Si	No				
Procalcitonina (>0.29 ng/mL) (n = 39)	22 (56.4%)	15 (88.2%)	7 (31.8%)	16.071 (2.858-90.360)	0.001	6.737 (0.302-150.249)	0.228
PCR (>12.37 mg/dL) (n = 37)	16 (43.2%)	9 (64.3%)	7 (30.4%)	4.114 (1.006-16.827)	0.044	0.309 (0.011-8.602)	0.489
Ferritina (>702.8 ng/mL) (n = 27)	14 (51.9%)	8 (88.9%)	6 (33.3%)	16.000 (1.607-159.310)	0.006	26.661 (1.062-669.310)	0.046
Sexo (Hombre) (n = 46)	25 (100%)	11 (44.0%)	14 (56.0%)	0.864 (0.270-2771)	0.806	3.673 (0.188-71.797)	0.391
Edad (n = 46)	57 (24-78)	58 (24-78)	53 (29-73)	-	0.251	0.956 (0.855-1.068)	0.427

Los resultados se reportan en frecuencias absolutas (porcentajes), y medianas (mínimos-máximos).

PCR: Proteína C Reactiva.

^a Análisis bivariado por prueba de χ^2 .

^b Análisis multivariado por modelo de regresión logística binaria con ajuste de bondad con prueba de Hosmer y Lemeshow con $p = 0.306$.

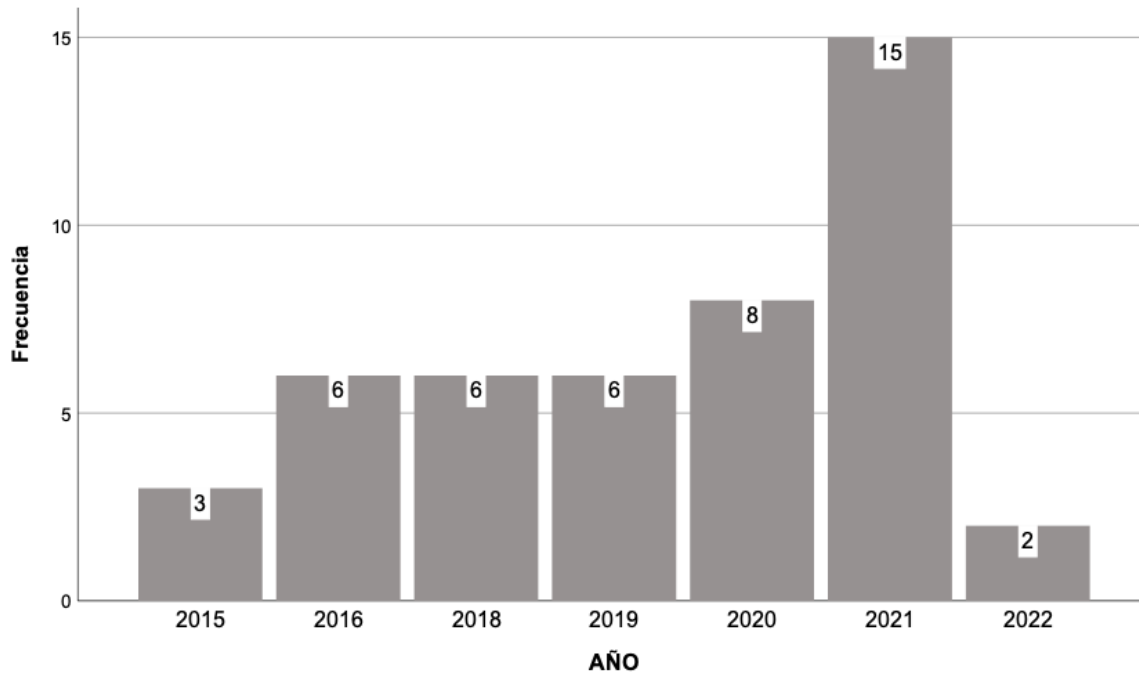


Figura 1. Distribución anual de casos de mucormicosis diagnosticados en el período del año del 2015 a 2022 en un hospital de tercer nivel de atención de México.

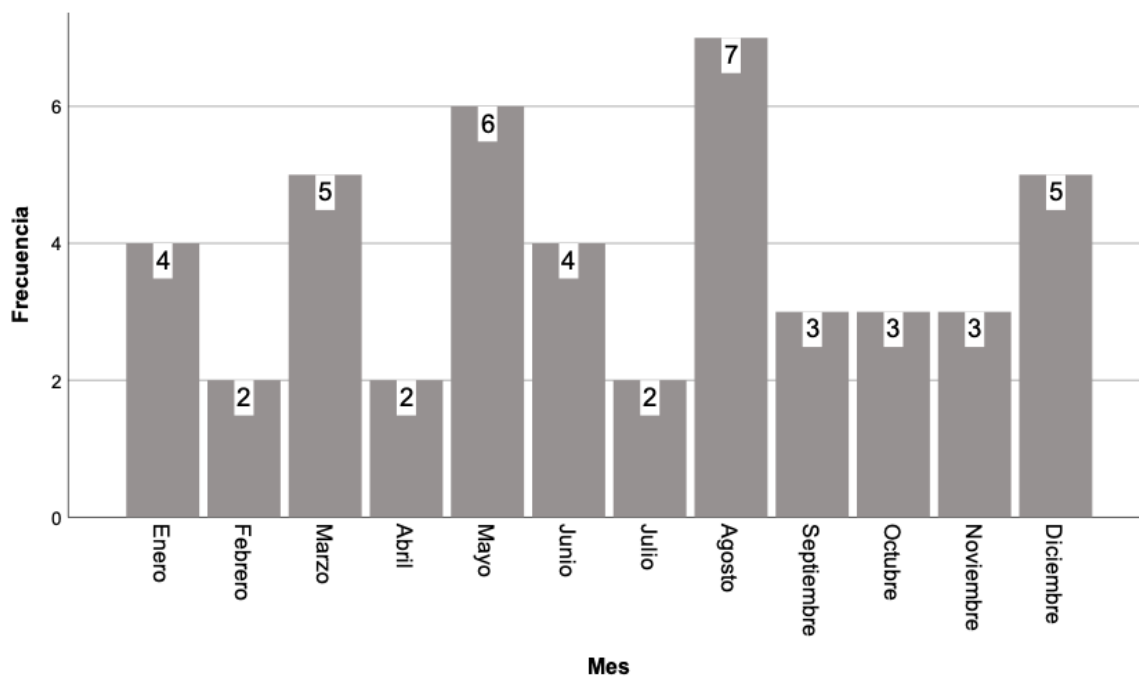


Figura 2. Distribución mensual de casos de mucormicosis diagnosticados en el período del año del 2015 a 2022 en un hospital de tercer nivel de atención de México.

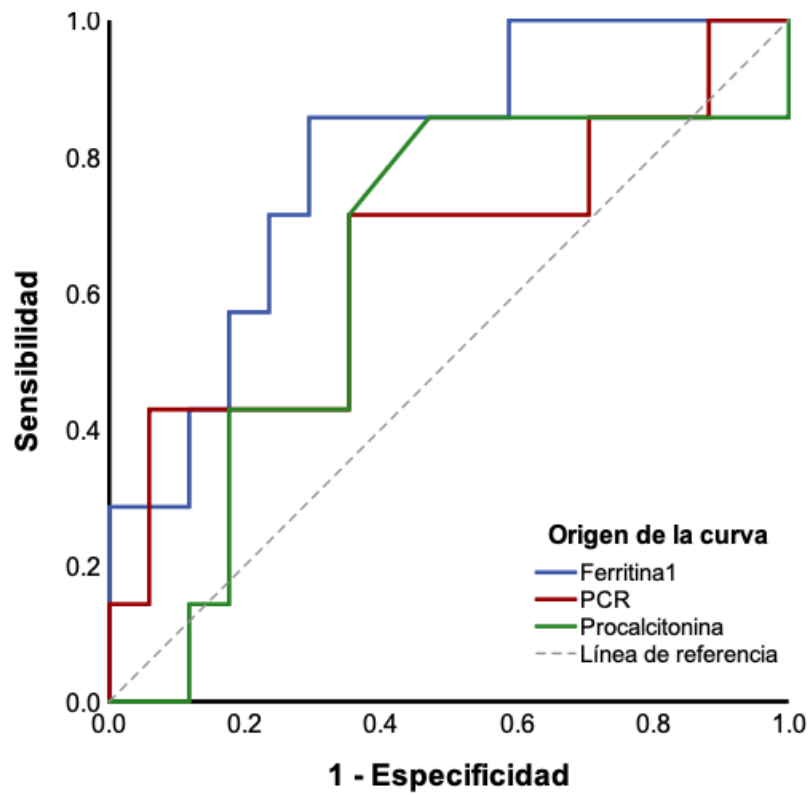


Figura 3. Curva ROC de valores de ferritina, proteína C reactiva y procalcitonina de pacientes con diagnóstico de mucormicosis en un hospital de tercer nivel de atención de México.

PCR: Proteína C reactiva.

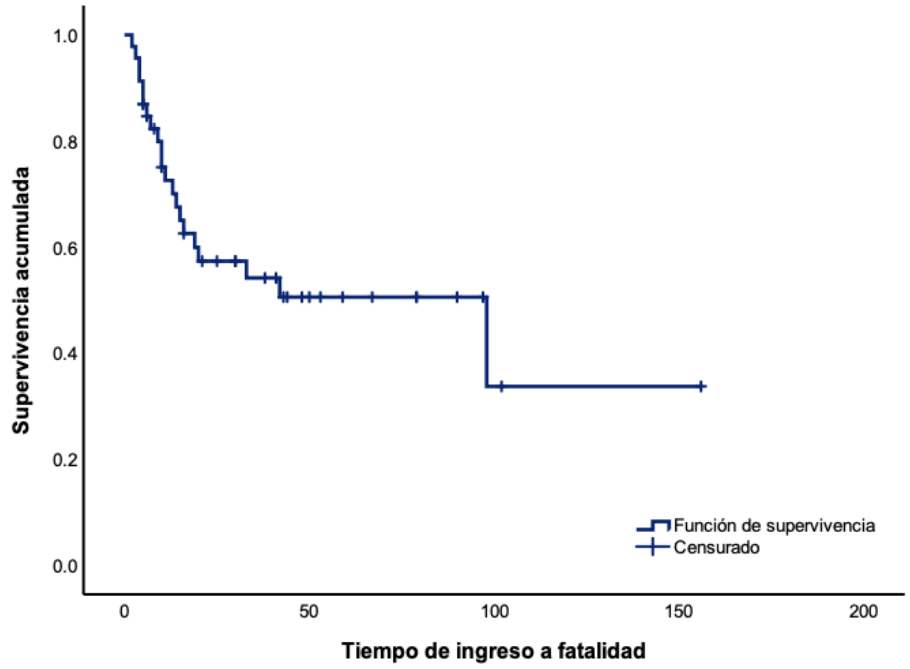


Figura 4. Sobrevida global de 46 pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de atención de México.

DISCUSIÓN

La infección por mucorales es una de las micosis invasivas de mayor frecuencia a nivel mundial.⁶⁰ Previamente, se han descrito factores demográficos, antropométricos, y bioquímicos que influyen en la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, este tipo de proceso infeccioso tiene una frecuencia baja.⁵⁶ En México, en el estudio realizado por Corzo-León *et al.*, se registraron 414 de mucormicosis en un periodo de 33 años, que contempló los años de 1982 a 2015, por lo que esta infección podría considerarse de baja frecuencia.¹⁶

Es de interés conocer que los casos de infección por mucorales tienen predominio en las épocas de lluvia. Las épocas de lluvia en la Ciudad de México y regiones aledañas tienen una duración promedio de 7 meses, con mayor predominio entre los meses de abril a noviembre. En el Servicio Meteorológico Nacional por la Comisión Nacional del Agua los registros de los últimos años (2013-2022) se identificó que la precipitación media fue mayor durante los meses de junio a septiembre.⁶¹ En nuestra muestra se identificó que la mayor parte de los casos se presentaron en los meses de agosto y junio. Esto es consistente con la información del registro meteorológico, pues las condiciones ambientales son proclives para un crecimiento y desarrollo adecuado de los hongos, con posterior diseminación e invasión a pacientes susceptibles.

Por otro lado, el incremento de los casos posterior a la pandemia por COVID-19 fue notorio en nuestra población. Fue tal el crecimiento que al compararse con una media de 6.5 casos anuales la frecuencia se incrementó hasta ocho casos en el 2020, y 15 casos en el 2021. Reestructurando, y fomentando la creación de nuevas teorías hipotéticas en cuanto a la relación COVID-19 e infección por mucorales, desarrollando el nuevo concepto de “CAMCR” por sus siglas en inglés de “COVID-19 associated mucormicosis”. Fue tal la relevancia, que en el registro del “National Institute of Health” en la Sección de “National

Library of Medicine”, en su página en internet Pubmed hasta septiembre de 2022 se observaron un total de publicación de 1327 con relación sólo a mucormicosis, y de estos el 61.3% (n=814) se relacionaban a la co-infección CAMCR.

Nuestra hipótesis del incremento notorio de los casos se enfoca en un descontrol glucémico relacionado al uso de esteroides posterior a la publicación del estudio RECOVERY. Lo que llevo a utilizar de sobremanera el esteroide, conllevando el riesgo de infección subsecuente por mucorales. En nuestro estudio, no fue factible descartar esta hipótesis pues sólo se reportaron 6 casos de pacientes con antecedente de infección por COVID-19, todos con diabetes, 3 de estos con descompensación diabética a su ingreso, pero sólo uno tuvo el antecedente de uso de esteroides; por dicho motivo y ante una muestra pequeña no es factible realizar este subanálisis.

Demográficamente, nuestro estudio fue consistente con otros estudios puesto que la edad media de nuestra muestra fue de 54.6 años, en los que la media de edad son pacientes de alrededor de 50 años. De igual forma, la mayor proporción de los casos fueron en el sexo hombre.⁶¹

En la revisión sistemática de Nagalli *et al.*, se identificó que en una muestra de 115 pacientes el 29.5% tenía hipertensión, en nuestra muestra la hipertensión fue más frecuente.⁶² Ahora bien, el presente estudio, se encontró que los pacientes con hipertensión arterial sistémica tenían un grado de protección ante el evento muerte, empero no es posible determinar su real impacto, pues hay que tener en cuenta diferentes consideraciones, la gravedad de los pacientes con mucorales fue amplia en toda muestra, y esto se relaciona con los diferentes tipos de resultados en los analíticos, si realizamos un análisis clínico individualizado, no podemos rechazar la probabilidad de que algunos de estos pacientes hayan llegado a admisión continua de nuestra unidad en situación de choque lo que

relaciona de manera directa a que los pacientes con hipertensión cuenten con cierto grado de protección ante los que no tienen hipertensión. ⁶²

En otros estudios la diabetes fue un factor fundamental, debido a la fisiopatología, para el desarrollo de infección por mucorales. El impacto es tal que incluso la frecuencia de diabetes en nuestra muestra fue del 93.5%, y la descompensación se identificó en el 65.2% de los pacientes. En otros estudios como en el desarrollado por Bhanuprasad *et al.*, diabetes como comorbilidad se encontró en el 97.5% de los sujetos, y descontrol en el 95.1% de los sujetos. La relevancia de este antecedente tiene implicaciones a nivel nacional, pues más del 10% de los mexicanos tienen diabetes como comorbilidad, y por motivos recientes de pandemia y con el uso creciente de esteroides como parte del arsenal terapéutico para COVID-19, convierten a esta población en blanco fácil para la infección por este tipo de microorganismos. Sin embargo, a pesar de su relación con la predisposición directa, la diabetes, no es un factor fundamental para la sobrevida de los pacientes con infección por mucorales como lo establece el estudio de Hong *et al.*, y como se reporta en nuestro estudio. ³⁹

Por otro lado, los reactantes de fase aguda fueron los analíticos que se relacionaron en mayor proporción con el evento de muerte. En este estudio se incluyeron 4 parámetros: la procalcitonina, la proteína C reactiva, la ferritina y la velocidad de sedimentación globular. Esto es interesante, puesto que son reactantes que han marcado un pronóstico desfavorable en otro tipo de patologías, pues esto se liga a un estado de hiperinflamación. ⁶³ Incluso, durante la pandemia por COVID-19 la información de marcadores inflamatorios se ligó a una probable tormenta de citocinas relacionada a un incremento de interleucinas proinflamatorias, principalmente IL-2, IL-6, IL-7, factor de necrosis tumoral alfa, y factores estimulantes de colonias de granulocitos. ⁶⁴

La procalcitonina es una proteína que en condiciones normales su nivel sérico es < 0.1 ng/mL. En nuestro estudio, la cifra de procalcitonina en el grupo de pacientes que murió fue mayor que en el grupo que sobrevivió. En el contexto de un proceso bacteriano invasivo severo se ha identificado que los niveles aumentan entre 6 a 53 ng/mL y en procesos bacterianos leves o infecciones virales aumentan a 0.1 a 1.5 ng/mL; no hay estudios que correlacionen las cifras de procalcitonina con mucormicosis.^{65,66,67} En nuestro estudio el incremento suponía en los pacientes sobreinfección bacteriana en diferentes grados de severidad, desde aquellos pacientes con infección en tejidos blandos hasta aquellos en estado de choque séptico, y de esto considerar que a más del 85% de los pacientes se aisló microorganismos multidrogosresistentes. Es decir, la relevancia de la procalcitonina como factor pronóstico de muerte se relaciona con el riesgo de coinfección por otros microorganismos.

La proteína C reactiva, es una proteína cuya función es la activación de la molécula C1q de la vía del complemento. Se ha reportado su elevación en pacientes con infección por mucorales. En un estudio realizado en Turquía, en 24 pacientes con mucormicosis rino-orbito-cerebral, el promedio de los niveles de proteína c reactiva fue de 24 mg/dL, siendo mayor a los reportados en nuestra muestra; aunque no se determinó la relación con el evento muerte. En nuestro estudio, se reportó de igual forma un incremento no significativo en el grupo de los pacientes que fallecieron. Al momento, no hay un valor establecido para determinar la severidad de un proceso infeccioso, generalmente, se establece que niveles mayores a 10 mg/dL se relacionan con un proceso infeccioso grave.^{63, 68} En nuestro estudio se identificó que un valor > 12.37 mg/dL mostró un incremento del riesgo de muerte en cuatro veces, al ser comparado con el valor obtenido en los sobrevivientes.

La ferritina es una proteína cuya función principal es el almacenamiento y homeostasis del hierro. En el presente estudio, identificamos que de manera general los pacientes tenían

incremento en la cifra de ferritina, incluso la mediana se incrementaba el doble en los pacientes que fallecieron. Hasta el momento, la literatura reporta que la hiperferritinemia se relaciona con la infección por mucorales, pues el hierro forma parte fundamental en su crecimiento, propiciando un ambiente proclive para su proliferación. Ahora con la información obtenida en el presente estudio, la ferritina no sólo se relaciona con el desarrollo, sino que niveles por arriba de 702.8 mg/mL se relacionan con un incremento de la mortalidad. Otros estudios, se relacionan con un incremento de la extensión local por los mucorales.⁷¹ Recientemente, se ha reconocido el impacto que tiene dentro del contexto inflamatorio, neurodegenerativo y maligno.^{69,70} Sin embargo, la interrogante actual a considerar en próximos estudios de mucorales es saber la temporalidad de la alteración; si bien la infección por mucorales modifica las cifras de ferritina, o bien, si los niveles altos de ferritina predisponen al desarrollo de infección por mucorales.

Respecto a la sobrevida de los pacientes en nuestro centro, no difiere a la reportada en otros países de primer mundo o en vías de desarrollo. En un estudio realizado en la India, país con alta tasa de incidencia de infección por mucorales, se documentó una sobrevida a los 84 días del 54.3%, al comparar nuestros resultados con esta cifra, nuestro centro presentó una sobrevida similar a los 84 días reportando un 50%.⁷² En otros estudios de tipo meta-análisis y revisiones sistemáticas se han documentado tasas de sobrevida similar, sin mención del número de días de seguimiento, se refiere una sobrevida global del 54%; por ende, las cifras de sobrevida son similares en nuestro centro a lo reportado en la literatura.

Uno de los beneficios del presente estudio fue objetivar el número de casos atendidos en nuestro centro, y con esto identificar que los casos que llegan a nuestra unidad son pacientes que ameritan un manejo integral y multidisciplinario. Nuestro centro debe estar preparado para la recepción de pacientes y con los fármacos necesarios para su administración durante la temporada de mayor precipitación, que en nuestra localidad es

en junio a septiembre. De igual forma, conocer que el tipo de población riesgo que son en su mayoría hombres de la sexta década de la vida, con comorbilidades como hipertensión y diabetes. En el caso actual, los indicadores que se relacionan en su mayoría con muerte fueron los reactantes de fase aguda. Inicialmente, la procalcitonina y la ferritina fueron los estudios bioquímicos que se relacionaron con muerte, y la proteína C reactiva de manera limítrofe. De estos, el de mayor peso fue la ferritina. La relevancia de conocer cuáles son los analíticos que pueden pronosticar muerte, es prever que el paciente va a requerir un seguimiento más estrecho. Además, su incremento sugiere una mayor extensión local de la infección por lo que seguro que requerirá un mayor número de intervenciones quirúrgicas.

Las limitaciones en nuestro estudio fueron relacionadas directamente con el tipo de diseño, al ser un estudio retrospectivo conlleva un gran riesgo de falta de información por ausencia de tal en expediente físico clínico o electrónico. Asimismo, captar a los pacientes desde múltiples bases de datos conlleva el riesgo de pérdidas aleatorias de los sujetos y de las muestras. En este caso, es fundamental obtener la extensión de la lesión por métodos de imagen, situación no factible al momento por ausencia de los reportes en expediente clínico y en registro electrónico de reportes de estudios imagenológicos sin unificación.

CONCLUSIÓN

Los indicadores pronósticos relacionados a muerte en pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI fueron los reactantes de fase aguda, y el de mayor relevancia fue la ferritina. El incremento por arriba de 702.8 mg/dL se asoció con 16 veces el incremento del riesgo de muerte. La sobrevida en nuestro centro no difiere de la mortalidad reportada a nivel internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elguera-Falcón F, Cumpa-Quiróz R. Mucormicosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2020;33(4):176-182. doi:10.36393/spmi.v33i4.568
2. Sharma S, Grover M, Bhargava S, Samdani S, Kataria T. Post coronavirus disease mucormycosis: A deadly addition to the pandemic spectrum. *Journal of Laryngology and Otology*. 2021;135(5):442-447. doi:10.1017/S0022215121000992
3. Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaisy S, et al. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Mycoses*. 2021;64(8):798-808. doi:10.1111/myc.13256
4. Petrikkos G, Tsioutis C. Recent Advances in the Pathogenesis of Mucormycoses. *Clin Ther*. 2018;40(6):894-902. doi:10.1016/j.clinthera.2018.03.009
5. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2019;5(1). doi:10.3390/jof5010026
6. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):143-163. doi:10.1016/J.IDC.2015.10.011
7. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. Published online 2021. doi:10.3390/jof7040298
8. Méndez-Tovar Luis Javier, Mejia-Mercado Jessica Aline, Manzano-Gayosso Patricia, Hernández-Hernández Francisca, López-Martínez Rubén, Silva-González Israel. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(5):581-587.

9. Ajmal S, Mahmood M, Abu Saleh O, Larson J, Sohail MR. Invasive fungal infections associated with prior respiratory viral infections in immunocompromised hosts. *Infection*. 2018;46(4):555-558. doi:10.1007/S15010-018-1138-0
10. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-653. doi:10.1086/432579
11. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9(6):435-440. doi:10.1007/S11908-007-0066-4
12. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2365-2374. doi:10.1111/J.1600-6143.2006.01496.X
13. Khatri A, Chang KM, Berlinrut I, Wallach F. Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient - Case report and review of literature. *J Mycol Med*. 2021;31(2). doi:10.1016/J.MYCMED.2021.101125
14. Mehta S, Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9). doi:10.7759/CUREUS.10726
15. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2021;49(5):1055-1060. doi:10.1007/S15010-020-01561-X
16. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol*. 2018;56(1):29-43. doi:10.1093/MMY/MYX017

17. Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral Mucormycosis and COVID-19 Pneumonia. *J Med Cases*. 2021;12(3):85. doi:10.14740/JMC3637
18. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(6):727-734. doi:10.1055/S-0031-1295720
19. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):3-22. doi:10.1016/S0039-6257(05)80041-4
20. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):990-996. doi:10.1086/427690
21. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(4):1044-1050. doi:10.1016/0003-4975(94)90243-7
22. Julio Alvarado-Lezama, Omar Espinoza-González, Eugenio García-Cano, Gabriela Sánchez-Córdova. Gastritis enfisematosa secundaria a mucormicosis gástrica. *Cir Cir*. 2015;83(1):56-60. doi:10.1016/j.circir.2015.04.025
23. Adam RD, Glenn H, di Tomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis*. 1994;19(1):67-76. doi:10.1093/CLINIDS/19.1.67
24. Vandroux D, Allyn J, Ferdynus C, et al. Mortality of critically ill patients with severe influenza starting four years after the 2009 pandemic. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(11-12):831-837. doi:10.1080/23744235.2019.1668957
25. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 2021;186(2):289-298. doi:10.1007/S11046-021-00528-2

26. Hammond SP, Bialek R, Milner DA, Petschnigg EM, Baden LR, Marty FM. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(6):2151-2153. doi:10.1128/JCM.00256-11
27. Saltoğlu N, Taşova Y, Zorludemir S, Dündar IH. Rhinocerebral zygomycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Mycoses.* 1998;41(1-2):45-49. doi:10.1111/J.1439-0507.1998.TB00375.X
28. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, 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):418-425. doi:10.1007/S12663-021-01532-1
29. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):60-66. doi:10.1086/430710
30. Wahba H, Truong MT, Lei X, Kontoyiannis DP, Marom EM. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1733-1737. doi:10.1086/587991
31. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KVI. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000;30(6):851-856. doi:10.1086/313803
32. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med.* 2014;371(2):150-160. doi:10.1056/NEJMRA1216008
33. Rajendra Santosh AB, Muddana K, Bakki SR. Fungal Infections of Oral Cavity: Diagnosis, Management, and Association with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(6):1373-1384. doi:10.1007/S42399-021-00873-9

34. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118(5):1216-1224. doi:10.1182/BLOOD-2011-03-316430
35. Johnson AK, Ghazarian Z, Cendrowski KD, Persichino JG. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. *Med Mycol Case Rep*. 2021;32:64-67. doi:10.1016/J.MMCR.2021.03.006
36. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(3):488-509. doi:10.4103/IJO.IJO_297_21
37. Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;82. doi:10.1016/J.IJSCR.2021.105957
38. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;42:264.e5-264.e8. doi:10.1016/J.AJEM.2020.09.032
39. Hong HL, Lee YM, Kim T, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother*. 2013;45(3):292-298. doi:10.3947/IC.2013.45.3.292
40. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(2):E40-E42. doi:10.1097/IOP.0000000000001889
41. Kanwar A, Jordan A, Olewiler S, Wehberg K, Cortes M, Jackson BR. A Fatal Case of *Rhizopus azygosporus* Pneumonia Following COVID-19. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(3):1-6. doi:10.3390/JOF7030174

42. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e48-e49. doi:10.1016/S2213-2600(20)30237-X
43. Poignon C, Blaize M, Vezinet C, Lampros A, Monsel A, Fekkar A. Invasive pulmonary fusariosis in an immunocompetent critically ill patient with severe COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1582. doi:10.1016/J.CMI.2020.06.026
44. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):782-792. doi:10.1016/S2213-2600(18)30274-1
45. Ardi P, Daie-Ghazvini R, Hashemi SJ, et al. Study on invasive aspergillosis using galactomannan enzyme immunoassay and determining antifungal drug susceptibility among hospitalized patients with hematologic malignancies or candidates for organ transplantation. *Microb Pathog*. 2020;147. doi:10.1016/J.MICPATH.2020.104382
46. Waizel-Haiat S, Guerrero-Paz JA, Sanchez-Hurtado L, Calleja-Alarcon S, Romero-Gutierrez L. A Case of Fatal Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With New Onset Diabetic Ketoacidosis and COVID-19. *Cureus*. 2021;13(2). doi:10.7759/CUREUS.13163
47. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, et al. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):1-4. doi:10.3390/JOF7020088
48. Karimi-Galougahi M, Arastou S, Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(6):1029-1030. doi:10.1002/ALR.22785
49. do Monte ES, dos Santos MEL, Ribeiro IB, et al. Rare and Fatal Gastrointestinal Mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Clin Endosc*. 2020;53(6):746-749. doi:10.5946/CE.2020.180

50. Bellanger AP, Navellou JC, Lepiller Q, et al. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microsporus* in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient. *Infect Dis Now*. 2021;51(7):633-635. doi:10.1016/J.IDNOW.2021.01.010
51. Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, Rikhtehgar MH, Rezaei Kanavi M, Farjad R. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(4):NP11-NP16. doi:10.1177/11206721211009450
52. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-1941. doi:10.1111/DOM.14057
53. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):556-569. doi:10.1128/CMR.18.3.556-569.2005
54. Revannavar SM, Supriya P, Samaga L, Vineeth K. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):241663. doi:10.1136/BCR-2021-241663
55. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253. doi:10.1016/S2666-5247(20)30115-4
56. Verma DK, Bali RK. COVID-19 and Mucormycosis of the Craniofacial skeleton: Causal, Contributory or Coincidental? *J Maxillofac Oral Surg*. 2021;20(2):165. doi:10.1007/S12663-021-01547-8
57. Carrada-Bravo T. Mucormycosis rinoorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento. *Med Int Mex*. 2007;23:256-60.

58. Esteban Puentes-Rosas, Sergio Sesma, Octavio Gómez-Dantés. Estimación de la población con seguro de salud en México mediante una encuesta nacional. *Salud Pública Mex.* 2005;46(Suplemento 1):S22-S26.
59. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3
60. Alkhamiss AS, Ahmed AA, Rasheed Z, et al. Mucormycosis co-infection in COVID-19 patients: An update. *Open Life Sci.* 2022;17(1):917-937. doi:10.1515/BIOL-2022-0085
61. Resúmenes Mensuales de Temperaturas y Lluvia. Accessed September 8, 2022. <https://smn.conagua.gob.mx/es/climatologia/temperaturas-y-lluvias/resumenes-mensuales-de-temperaturas-y-lluvias>
62. Nagalli S, Kikkeri NS. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. doi:10.53854/liim-2904-2
63. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Thor Adv Respir Dis.* 2020;14. doi:10.1177/1753466620937175
64. Plaçais L, Richier Q, Noël N, Lacombe K, Mariette X, Hermine O. Immune interventions in COVID-19: a matter of time? *Mucosal Immunology* 2021 15:2. 2021;15(2):198-210. doi:10.1038/s41385-021-00464-w
65. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* 2020;36(1):23-40. doi:10.1016/j.ccc.2019.08.003

66. Xu HG, Tian M, Pan SY. Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(2):93-111. doi:10.1080/10408363.2021.1988047
67. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;70(3):538-542. doi:10.1093/cid/ciz545
68. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9(APR). doi:10.3389/fimmu.2018.00754
69. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S v., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95-104. doi:10.1016/j.blre.2008.08.001
70. Anand C B, Senthilkumar S, P N, Ibrahim C M, Afroze M KH, M R. Estimation of Serum Ferritin in Mucormycosis Patients and Prognostication Based on the Ferritin Value. *Cureus.* Published online April 10, 2022. doi:10.7759/CUREUS.24013
71. Bhadania S, Bhalodiya N, Sethi Y, et al. Hyperferritinemia and the Extent of Mucormycosis in COVID-19 Patients. *Cureus.* Published online December 21, 2021. doi:10.7759/CUREUS.20569
72. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(9):2349. doi:10.3201/EID2709.210934

ANEXOS

ANEXO 1. Carta de consentimiento informado

Por el diseño de estudio, las variables a estudiar y las fuentes de información se considera que no existen implicaciones éticas de acuerdo con el reglamento de la Ley general de Salud en materia de Investigación.

Se trata de un estudio retrospectivo, cuya información se recabará de los expedientes clínicos de los pacientes con infección por mucorales y cuyo aislamiento fue realizado por el Departamento de Micología del Laboratorio Central del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período comprendido entre los últimos 10 años, del 1 de enero de 2011 al 1 de enero de 2021.

Se desarrollará en sujetos mayores de 18 años de sexo indistinto con aislamiento de hongos de la orden Mucoral por el Departamento de Micología del Laboratorio Central del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, admitidos y atendidos por especialidad indistinta en este mismo centro, del período comprendido entre los últimos 10 años, del 1 de enero de 2011 al 1 de enero de 2021.

Se excluirán a paciente sin reporte de imagen para valorar extensión de la mucormicosis, sin analítica básica en ingreso o evolución intrahospitalaria o con seguimiento intrahospitalario incompleto. Se eliminarán a los sujetos con datos incompletos (variables de interés) en expediente clínico físico y electrónico, pérdida de seguridad social o con cambio de unidad de adscripción.

En virtud de que no habrá ningún tipo de intervención ni contacto con los pacientes sin sus familiares, no se recabará consentimiento informado.

Privacidad y confidencialidad En todos los casos la información recabada se manejará con base en criterios de estricta confidencialidad.

La información recabada no incluirá datos personales de los pacientes o familiares de estos, que pudieran ser utilizadas para identificarlos (nombre, teléfono, dirección) para garantizar en todo momento su privacidad.

Solo el equipo de investigadores de la unidad señalada tendrá acceso a la información recabada.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencia, no se dará información que pueda revelar la identidad de los pacientes. Su identidad será estrictamente protegida, para lo cual se asignará un número de folio para identificación de los datos de laboratorio y gabinete.

ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

ÍNDICADORES PRONÓSTICOS DE MUERTE EN PACIENTES CON MUCORMICOSIS ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

FOLIO: _____

Antropometría							
Edad	años		Sexo	O Masculino O Femenino			
Estatura	_____ cm	Peso	_____ kg	IMC	_____ kg/m ²		
Antecedentes personales patológicos							
Diabetes mellitus tipo 2	O Si O No	Descompensación diabética	O Si O No O CAD O EHH	Hipertensión arterial sistémica	O Si O No	Malignidad hematológica	O Si O No
Trasplante	O Si O No	Enfermedad renal crónica	O Si O No	Etilismo	O Si O No	COVID-19	O Si O No
Inmunosupresión	O Si O No Tipo de inmunosupresión: _____						
Uso de medicamentos							
Esteroides	O Si O No	Tipo de esteroide: _____		Posología: _____			
Quelantes de hierro	O Si O No	Tipo de quelante: _____					
Analíticos							
Glucemia	Glucemia	_____ mg/dL.	Hemoglobina glucosilada	_____ %	Creatinina	_____ mg/dL.	
	Gasometría	pH	_____	pO ₂	_____ mmHg	pCO ₂	_____ mmHg
		BE	_____ mEq/L				
Citometría hemática	Hemoglobina	_____ g/dL	Leucocitos	_____ 10 ⁶ /uL	Plaquetas	_____ 10 ³ /uL	
	Reactantes fases agudas	Proteína reactiva C	Ferritina	_____ ng/L	Velocidad de sedimentación globular	_____ mm/h	

Información relevante de infección por mucorales							
Localización de la infección	<input type="checkbox"/> Rino-orbito-cerebral, <input type="checkbox"/> Sinusitis, <input type="checkbox"/> Sino-orbital, <input type="checkbox"/> Pulmonar, <input type="checkbox"/> Gastrointestinal, <input type="checkbox"/> Piel, <input type="checkbox"/> Invasivo.			Lesión renal aguda	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Grado <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Antifúngico	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No // <input type="checkbox"/> Polienos <input type="checkbox"/> Azoles						
Cirugía	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No // Número de intervenciones _____						
Tiempo de evolución	_____ días	Tiempo de inicio de tratamiento posterior al diagnóstico	_____ días	Tiempo de ingreso-muerte	_____ días	Estancia en terapia intensiva	_____ días