



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO  
LICEAGA".**

**DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO  
RELACIONADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INVASIVA POR MUCORALES.**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA**

**PRESENTA:  
ROBERTO CARLOS DE LIRA BARRAZA**



**ASESOR DE TESIS  
DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO 2022**



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.

INDICE.	
<b>Abreviaturas</b> .....	4
<b>Resumen.</b> .....	5
<b>Antecedentes.</b> .....	6
<b>Taxonomía.</b> .....	6
<b>Identificación de especie.</b> .....	7
<b>Epidemiología de las mucormicosis</b> .....	10
<b>Factores de riesgo</b> .....	12
<b>Presentación clínica.</b> .....	13
<b>Diagnóstico</b> .....	15
<b>Tratamiento</b> .....	18
<b>Pronostico.</b> .....	19
<b>Planteamiento del problema</b> .....	20
<b>Justificación</b> .....	20
<b>Hipótesis:</b> .....	20
<b>Objetivos</b> .....	21
<b>Objetivo General</b> .....	21
<b>Objetivos específicos.</b> .....	21
<b>Metodología</b> .....	21
<b>Tipo y diseño del estudio</b> .....	21
<b>Población.</b> .....	22
<b>Tamaño de muestra</b> .....	22
<b>Criterios de selección: inclusión, exclusión y de eliminación.</b> .....	22
<b>Criterios de inclusión.</b> .....	22
<b>Criterios de exclusión.</b> .....	22
<b>Criterios de Eliminación</b> .....	22
<b>Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas.</b> .....	23
<b>Procedimiento</b> .....	25
<b>Análisis estadístico.</b> .....	26
<b>Cronograma de actividades.</b> .....	27
<b>Aspectos bioéticos y de Bioseguridad.</b> .....	27
<b>Relevancia y Expectativas.</b> .....	27
<b>Recursos disponibles.</b> .....	28

<b>Recursos Necesarios</b> .....	28
<b>Resultados</b> .....	29
<b>Discusión</b> .....	34
<b>Conclusiones</b> .....	36
<b>Bibliografía</b> .....	37

## **1.Abreviaturas**

**KOH.** Hidróxido de potasio.

**PCR.** Reacción de polimerasa de cadena.

**ITS.** internal transcribed spacer

**PAS.** ácido periódico de Schiff)

**AMPB.** Anfotericina B.

**ROC.** Rino-Orbito cerebral.

**MALDI-TOF MS.** espectrometría de masas acoplada a desorción/ionización láser asistida por matriz

**SARS COV 2.** síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

**COTH.** homólogos de proteínas de cubierta

**CAM.** COVID-19 Associated Mucormycosis

## 2. Resumen.

**Antecedentes:** La mucormicosis es una infección fúngica oportunista causada por especies del orden Mucorales. *Rhizopus oryzae* es el agente etiológico más común, representando aproximadamente el 70% de todos los casos, seguido de *Rhizopus microsporus var. Rizopodiforme*. Otras especies que se aíslan con menos frecuencia de la familia *Mucoraceae* son *Lichtheimia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*. La presentación clínica más común es la rino-órbito-cerebral, seguida de la pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada.

el diagnóstico de la enfermedad se tiene que realizar de forma oportuna, el cual se basa en la identificación de organismos en el tejido por histopatología con confirmación de cultivo. El manejo adecuado de la mucormicosis es multimodal, basándose inicialmente en corrección de los factores predisponentes si es posible, la administración oportuna de tratamiento antifúngico en la dosis óptima valorando factores de riesgo y tratamiento quirúrgico completo temprano

**Justificación:** Al determinar los factores que se encuentra relacionados a un desenlace fatal en nuestra población, se podría proponer a sujetos con factores de riesgo una revisión clínica y por imagen para un diagnóstico y tratamiento oportuno con el fin de disminuir mortalidad en dicha población.

**Objetivo:** Determinar los factores relacionados a un desenlace fatal o mayor número de días de estancia hospitalaria secundaria a infección por mucorales.

**Resultados:** Se analizaron 44 expedientes clínicos, 54.5 % de los pacientes fueron masculinos, con una mediana de edad de 56 años, a cargo del servicio de infectología en un 40.90 %.

Los factores de riesgo para el desenlace (muerte) debido a la mucormicosis se identificaron mediante regresión logística multivariada. Las variables analizadas fueron uso de esteroides OR 2.8, tipo de mucormicosis ( Rinorbitocerebral OR 4.017 ), presencia de comorbilidades (diabetes y enfermedad hematológica), infección por SARS-CoV2 OR 1.6, infecciones agregadas durante la estancia hospitalaria OR 1.54 y el retraso en el tratamiento quirúrgico oportuno OR 3.54. Se observó una media estancia hospitalaria de 23 días, observando una mortalidad de 47.7%.

**Palabras clave:** Mucormicosis, CAM, SARS COV 2.

### 3. Antecedentes.

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista causada por especies del orden Mucorales, es una enfermedad rara de difícil diagnóstico con alta morbilidad y mortalidad.

#### Taxonomía.

Se usaba el término zigomicosis para hacer referencia a las infecciones causadas por hongos pertenecientes al filo Zygomycota, clase Zygomycetes, Orden Mucorales y Entomophthorales. Pero una clasificación más reciente basada en estudios moleculares de filogenia, empleando ARN ribosomal, genes *tef1* (factor de elongación de la traducción) y *rpb1* (subunidad de la RNA polimerasa) eliminó la clase Zygomycetes y se clasificaron como filo Glomeromycota y cuatro subfilos, en los que se incluye Mucoromycotina, Kickxellomycotina, Zoopagomycotina y Entomophthoromycotina(1). El término zigomicosis ya no es relevante para la taxonomía. Los hongos del subfilo Mucoromycotina, orden Mucorales, se clasifican en seis familias, todas las cuales pueden causar causas cutáneas e infecciones profundas en pacientes inmunocomprometidos(2). El orden Mucorales se asignó al filo Mucoromycota y está compuesto por 261 especies en 55 géneros; se ha asociado que 38 especies causan infecciones en el ser humano, la infección causada por estos hongos se conoce como mucormicosis(3). La taxonomía del orden Mucorales ha cambiado durante los últimos años debido a los estudios filogenéticos moleculares(3,4). Las características microscópicas como la forma del esporangio, la forma de los **suspensores** y el **homotalismo** no se consideran relevantes para la taxonomía.

**Tabla 1.** Familias del orden Mucorales. Modificado de Ribes J, 2000(2). Las familias están escritas en negrita.

Orden:	Mucorales	
Familia:	<b>Mucoraceae</b>	<b>Cunninghamellaceae</b> ( <i>Cunninghamella</i> )
Géneros:	<i>Lichtheimia</i>	<b>Mortierellaceae</b> ( <i>Mortierella</i> )
	<i>Apophysomyces</i>	<b>Saksenaceae</b> ( <i>Saksenaea</i> )
	<i>Mucoraceae</i>	<b>Syncephalastraceae</b> ( <i>Syncephalastrum</i> )
	<i>Rhizomucor</i>	<b>Thamnidaceae</b> ( <i>Cokeromyces</i> )
	<i>Rhizopus</i>	

## Identificación de especie.

La clasificación de las seis familias se basó en un análisis morfológico de los hongos, incluyendo la localización de los rizoides, presencia del esporangio y la morfología de las columelas, además se incluyó la asimilación de carbohidratos, la temperatura de crecimiento(5). Dentro del orden Mucorales se incluyen especies termotolerantes, o termófilas, que pueden crecer a temperatura 37°C(6), favoreciendo la capacidad de infectar al ser humano.

Los hongos pertenecientes a la familia Mucoraceae se aíslan con mayor frecuencia. *Rhizopus oryzae* (*Rhizopus arrhizus*) es la causa más común de infección, representa aproximadamente el 70% de todos los casos, seguido de *Rhizopus microsporus* var. *rizopodiforme* (7) Otras especies que se aíslan con menos frecuencia de la familia Mucoraceae son *Lichtheimia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, diversas especies de *Mucor* y *Rhizomucor pusillus* (2). *Cunninghamella bertholletiae* se ha aislado con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar y mucormicosis cutánea y/o diseminada (8).

*Saksenaea vasiformis*, perteneciente a la familia Saksenaceae, ha sido reportada como causa de mucormicosis cutánea, subcutánea, rinocerebral e infecciones diseminadas (9). Hay reportes raros asociados a mucormicosis causados por *Cokeromyces recurvatus*, perteneciente a la Familia Thamniaceae (10).

**Tabla 2.** Principales especies de los Mucorales(11,12).

Familia	Género	Especies
<b>Mucoraceae</b>	<i>Rhizopus</i>	<i>arrhizus</i>
		<i>microsporus</i> var. <i>microsporus</i>
		<i>microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>
		<i>microsporus</i> var. <i>rhizopodiformis</i>
		<i>azigosporus</i>
		<i>schipperae</i>
		<i>rhizopodiformis</i>

		<i>stolonifer</i>
	<i>Mucor</i>	<i>circinelloides</i>
		<i>ramosissimus</i>
		<i>racemosus</i>
		<i>hiemalis</i>
		<i>inidcus</i>
	<i>Rhizomucor</i>	<i>pusillus</i>
		<i>miehei</i>
	<i>Actinomucor</i>	<i>elegans</i>
	<i>Lichteimia</i>	<i>corymbifera</i>
<b>Saksenaceae</b>	<i>Saksenaea</i>	<i>vasiformis</i>
	<i>Apophysomyces</i>	<i>elegans (complex)</i>
		<i>ossiformis</i>
		<i>trapeziformis</i>
		<i>variabilis</i>
		<i>mexicanus (sp nova)</i>
<b>Cunninghamellaceae</b>	<i>Cunninghamella</i>	<i>bertholletiae</i>
<b>Mortierellaceae</b>	<i>Mortierella</i>	<i>wolfii</i>
<b>Syncephalastraceae</b>	<i>Syncephalastrum</i>	<i>racemosum</i>
<b>Thamnidaceae</b>	<i>Cokeromyces</i>	<i>recurvatus</i>

### **Rhizopus**

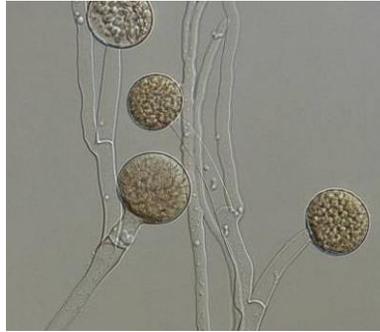
Este género de mucorales posee hifas macrosifonadas gruesas y cenocíticas, no ramificado con muchos rizoides de los que sobresale el esporangio, con esporangiosporas. Las especies de *Rhizopus* son saprobias en el suelo y tiene importancia ecológica como agentes biotransformadores y fermentadores de alimentos. Son termotolerantes, el *R. microsporus* (puede crecer a 45 °C y el *R. estolonífero* tiene la capacidad de crecer por debajo de 35 °C(13).



Fotografía de la columela y esporangiosporas desprendidas de *Rhizopus arrhizus* (3)

## ***Mucor***

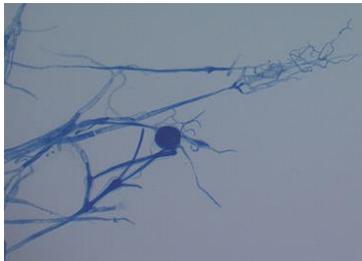
Este género presenta micelio macrosifonado, no posee rizoides y se ramifica para formar los esporangios, que son de menor tamaño en comparación con los de *Rhizopus*. La columela es ovoide. Las especies que se aíslan con mayor frecuencia son *M. circinelloides* y *M. ramosissimus*.



Fotografía de un esporangióforo ramificado de *Mucor ramosissimus* (3)

## ***Rhizomucor***

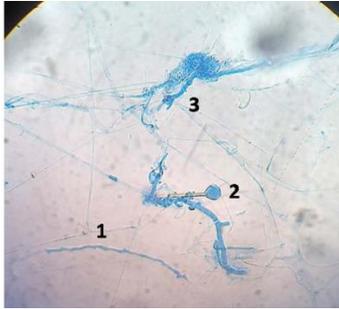
Presenta características muy parecidas a las de *Mucor*, la diferencia es que tiene unos rizoides muy pequeños.



Fotografía de *Rhizomucor pusillus* con azul de lactofenol(14).

## ***Lichtheimia* (antes llamada *Absidia*)**

Presenta micelio microsifonado, cenocítico, con escasos o pequeños rizoides, los esporangios suelen ramificarse y se desarrollan a una distancia del rizoide; la columela tiene forma de pera. La especie que se aíslan con mayor frecuencia son *L. corymbifera*.



Tinción con azul de lactofenol. 1. Filamentos cenocíticos; 2. Esporangio; 3. Rizoides. (15)

### ***Cunninghamella***

Presenta micelio macrosifonado cenocítico, no tiene rizoides y posee hifas pectinadas (en forma de peine), tiene una vesícula que sostiene tallos cortos denominados esterigmatas en forma de ramo floral. La especie más importante es *C. bertholletiae* (16).



Tinción con azul de lactofenol, 10X (17).

### **Epidemiología de las mucormicosis**

Los hongos pertenecientes al Orden Mucorales son ubicuos y termoestables, crecen en materia en descomposición como verduras, semillas, frutas, se encuentran en el suelo, composta y excremento de animales. Poseen la capacidad de crecer y esporular en cualquier fuente de carbohidratos. Los días que requieren para madurar en medios de cultivo son de 2 a 5 días (18). Pueden causar infecciones localizadas o infecciones diseminadas en pacientes con inmunocompromiso; existen informes poco frecuentes de mucormicosis invasiva en hospederos sanos, hay reportes de casos dónde la inoculación del hongo se realiza por un evento traumático en contacto con material vegetal o suelo(19).

Los humanos adquieren el hongo por inhalación de esporangiosporas, ocasionalmente las ingieren por alimentos contaminados y/ o por inoculación traumática (2).

Las mucormicosis se han asociado con angio-invasión y alta mortalidad, este tipo de infecciones se asocia cada vez más con pacientes que padecen diabetes mellitus, con neoplasias malignas hematológicas, con trasplantes de órganos sólidos y terapia con corticosteroides (20)

La diabetes mellitus es el factor de mayor riesgo más común en el mundo occidental y los países asiáticos, mientras que las neoplasias hematológicas y los trasplantes se han reportado como los principales factores de riesgo en países europeos y EUA (20,21).

La incidencia de mucormicosis ha aumentado a nivel global, pero el aumento es muy alto en China e India en pacientes con diabetes no controlada(21). Un reporte de 851 casos durante el año 2000 a 2017 obtuvo que la incidencia es mayor en el continente europeo que en el asiático; Jeong W *et.al*, reportó una frecuencia del 34 % en Europa, seguida del 31 % en Asia, 28 % en América del Norte y Sudamérica, en África un 3 % y en Australia y Nueva Zelanda 3% (20). La incidencia de mucormicosis reportada en México es de 1.2 por cada millón de habitantes (22).

La verdadera incidencia / prevalencia puede ser mayor, ya que en muchos casos este tipo de infecciones permanecen sin diagnosticarse por diversas razones: dificultad para recolectar la muestra y/o la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

La diabetes mellitus como factor predisponente a nivel mundial varía del 17 al 88 % (23). Un estudio documentó que el 57 % de los pacientes con mucormicosis de la India tenía diabetes mellitus no controlada, el 10% de ellos padecía cetoacidosis diabética (24)

Una serie de casos de Estados Unidos reportó la diabetes como un factor de riesgo en el 52% de los casos de mucormicosis; en México se reportó a la diabetes con un 72% en los casos de mucormicosis (25).

Las neoplasias hematológicas se reportaron como la enfermedad subyacente más común para la mucormicosis en Europa y los Estados Unidos con un rango de 38 % al 62%. Además, el reporte incluye que los pacientes con síndrome mielodisplásico, trasplante de células madre hematopoyéticas, leucemia linfoblástica aguda o con leucemia mieloide aguda

tienen mayor riesgo de contraer alguna mucormicosis durante la fase de neutropenia (6,26).

Las neoplasias de órganos sólidos y los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) se han reportado como factores de riesgo importantes para las mucormicosis, en la literatura se encuentran reportes sobre TOS como una enfermedad subyacente en 2-15 % de los casos de mucormicosis (20,27).

La concentración alta de hierro y la terapia con deferoxamina juegan un papel importante en la patogenia de la mucormicosis. La deferoxamina se empleaba para reducir la concentración alta de hierro y/o aluminio en pacientes con cetoacidosis diabética, hemodiálisis, insuficiencia renal y trastornos relacionados con transfusiones (28).

El hierro eliminado por el tratamiento con deferoxamina es capturado por los sideróforos de las especies de *Rhizopus*, el hierro ayuda en el metabolismo de crecimiento de estos hongos. En un reporte se registraron 59 casos de mucormicosis y el 70 % no tenía una enfermedad subyacente, sin embargo, el 78% de los pacientes recibía terapia con deferoxamina, razón que hizo pensar en una asociación entre estas infecciones y el medicamento en cuestión(28). La mortalidad fue del 80 % en aquellos pacientes que tenían terapia con la deferoxamina y desarrollaron mucormicosis. Actualmente, se emplean quelantes de hierro como el deferasirox y la deferiprona, ambos medicamentos quelan con mayor eficiencia el hierro sin predisponer a los pacientes a las mucormicosis (29).

Otros factores de riesgo asociados con las mucormicosis son la infección por VIH, el uso de drogas intravenosas, recién nacidos con bajo peso al nacer, el alcoholismo crónico, las enfermedades hepáticas y quimioterapia (29,30).

### **Factores de riesgo**

Dentro de los principales factores de riesgo de las mucormicosis se incluyen: diabetes no controlada, acidosis metabólica, tratamiento con corticoesteroides, enfermedades hematológicas, quemaduras, el uso de deferoxamida, traumatismos y actualmente la

infección por SARS COV el cual predispone un estado inflamatorio que podría favorecer infecciones secundarias.(31–33)

### **Presentación clínica.**

La presentación clínica se puede dividir por sitio anatómico y tiempo de evolución, siendo más común los cuadros agudos, el 5.6% de los casos evolucionan a un estado crónico, definiendo como crónica cuando los síntomas se encuentran por lo menos 4 semanas; (34). Según el sitio anatómico se clasifican como rino-orbita-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, diseminada y otras formas misceláneas que incluyen infección óseas , corazón, oído y ganglios linfáticos(20).

### **Mucormicosis rino-órbita-cerebral**

Es la forma clínica más común , se presenta en pacientes diabéticos descompensados o con cetoacidosis, así como aquellos que cursen con un estado de neutropenia. La evolución es aguda, aparece de 2 a 15 días y se ha reportado un 88 % de mortalidad(35). La especie que se ha reportado como causante de esta forma clínica es *R. arrhizus*. La vía de entrada del hongo es por aspiración y se manifiesta a dos niveles, ocasionando lesión rino-orbita-cerebral o rino-maxilar y, en algunos casos, cuadros mixtos. Las esporas del hongo ingresan a través de la mucosa nasal e invaden las arterias carótida y oftálmica ocasionando el primer tipo de lesión; en el segundo, las esporas invaden la mucosa nasal y paladar o faringe dañando las arterias palatina y esfenopalatina. La lesión mixta se presenta en el 40 % de los casos(35,36). En los tres casos se cursa por una infección aguda y en el 90 % de los casos se genera una afección al sistema nervioso central como meningoencefalitis (11)

Los síntomas comunes incluyen fiebre, dolor de cabeza, edema y dolor facial, secreción nasal, epistaxis, sinusitis, ulceración nasal, escara palatina, entumecimiento facial, parálisis del nervio facial y destrucción ósea. Los síntomas oftálmicos incluyen dolor ocular, oftalmoplejía, proptosis, quemosis, ptosis, celulitis orbitaria y disminución de la visión. La infección puede extenderse a sistema nervioso central desde el área sino-nasal o desde la región retro orbitaria extendiéndose hasta los senos etmoidales y esfenoidales; la mucormicosis cerebral puede ocurrir por vía hematógena desde distintos órganos(35,37–39).

### **Mucormicosis pulmonar**

En frecuencia, es la segunda presentación más común de mucormicosis. Se presenta en pacientes neutropénicos, asociado a leucemia, síndrome mielodisplásico o con uso de corticosteroides, en menor frecuencia se presenta en pacientes diabéticos descompensados. Se presenta como infección primaria, sin embargo, hay reportes de casos en los que se valoró como infección secundaria a casos rinocerebrales. Las esporas del hongo ingresan por inhalación e invade las paredes bronquiales y tejido peribronquial lo que provoca trombosis e infarto pulmonar (11,24).

La sintomatología en esta presentación clínica se caracteriza por: fiebre, tos persistente, dolor torácico, dolor pleurítico, disnea y hemoptisis. El diagnóstico es un desafío, los estudios de imagen pueden ser inespecíficos, ya que los pacientes podrían presentar infiltración y consolidación pulmonar, nódulos múltiples, derrame pleural, cavidades con paredes gruesas, linfadenopatía hilar y neumotórax (40–42).

### **Mucormicosis cutánea**

Es una presentación clínica poco frecuente, afecta a nivel cutáneo y subcutáneo, se presenta como infección secundaria a casos de infecciones rinocerebrales o por diseminación(43). La forma primaria se origina por traumatismos en donde se introduce el hongo, esta inoculación puede ser debida a piquete de insectos, aplicación de injertos, y posterior a quemaduras (30). Dependiendo de la extensión de la invasión, esta infección se clasifica infección localizada (tejido cutáneo y subcutáneo), extensión profunda (afectando músculos, huesos y tendones) y/o como parte de la infección diseminada(30,44,45).

### **Mucormicosis gastrointestinal**

Es una entidad rara, se ha reportado en pacientes con problemas crónicos intestinales (síndrome de malabsorción, colitis amebiana y tifoidea) y desnutrición. Puede presentarse como infección secundaria a casos rinocerebrales o diseminadas. En los casos de infección primaria, el hongo entra a través del tracto gastrointestinal (por alimentos contaminados), afectando estomago (58%) intestino delgado, intestino grueso (38%), y el esófago. Los síntomas principales son dolor abdominal, sangrado intestinal, distensión y diarrea (46).

### **Mucormicosis diseminada**

Es una infección poco frecuente y de mal pronóstico, una mortalidad del 95 % de los casos; casi siempre se inicia como consecuencia de la diseminación por vía hematológica (debido a que estos microorganismos son angioinvasivos) de mucormicosis rinocerebral, pulmonar o cutánea primaria provocando lesiones trombóticas e infartos en estómago, bazo, riñones, hígado, corazón meninges y cerebro. La sintomatología depende del órgano afectado(23).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de mucormicosis se tiene que realizar de forma oportuna, el cual se basa en la identificación de organismos en el tejido por histopatología con confirmación de cultivo.

### **Examen directo y cultivo**

Se recomienda enviar una biopsia fresca del tejido dañado, se realizará evaluación microscópica y cultivo. La biopsia deberá cortarse en bloques de 2 mm, colocarse en portaobjetos y visualizarse con KOH al 10 %. Una sección de tejido deberá colocarse en medios de agar dextrosa Sabouraud e incubar a 37 °C durante 48 horas, si no hay crecimiento deberán incubarse a temperatura ambiente durante 7 días(16,47). Al microscopio deberán observarse numerosas hifas gruesas, cenocíticas (no tabicadas), hialinas, dicotómicas (bifurcadas)(47).

Al ser los hongos Mucorales un contaminante muy frecuente, se deberán realizar varios cultivos de la misma muestra para corroborar el diagnóstico. También se pueden emplear medios como agar extracto de levadura, agar papa dextrosa. Las colonias son vellosas, algodonosas y blancas-grisáceas (11,47).

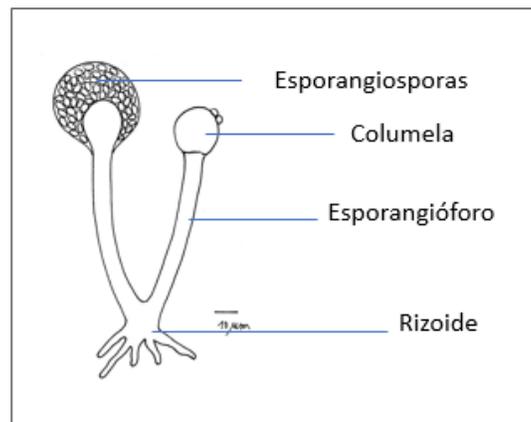
### **Características morfológicas y cultivo**

Los hongos pertenecientes a este Orden son hongos holomórficos, es decir, poseen un estado teleomórfico (reproducción sexual) y anamórfico (reproducción asexual). La reproducción asexual o anamórfica es a base de esporangiosporas o endosporas; estas

son muy importantes para la tipificación dentro del laboratorio ya que no requieren condiciones especiales de cultivo o incubación(11).

Todas las especies de los Mucorales crecen en medios convencionales micológicos, como agar Sabouraud dextrosa, agar sangre de carnero, agar papa dextrosa; son inhibidos por cicloheximida (inhibidor de la síntesis proteica en eucariotas). Las colonias crecen entre 2 a 5 días incubadas a temperatura ambiente (27 a 28°C). Al principio se observan como colonias blancas de aspecto algodonoso y tienden a ocupar todo el espacio (tubo o placa), al pasar de los días se observan de color café oscuro a color gris, al reverso no presentan pigmento (11).

Estos hongos presentan hifas macrosifonadas (5 – 20  $\mu\text{m}$ ) y cenocíticas, las cuales son el sostén del esporangióforo que en la parte distal tiene una estructura llamada columela y de esta se forma la membrana que recubre las esporas, a esta composición se le conoce como esporangio (11,47). Algunas especies se observa una modalidad del micelio, parecida a raíces, hifas pectinadas y estolones (estructuras que realizan conexiones).



**Figura 1.** Partes importantes de un mucoral

Las principales características (**Figura 1**) de los géneros más importantes son las siguientes:

- a) *Rhizopus*: rizoides grandes y numerosos, columela ovoide, esporangio de 100 a 200  $\mu\text{m}$  de diámetro, esporangiosporas redondas de 6 a 8  $\mu\text{m}$ .

- b) *Mucor*: no presenta rizoides, columela ovoide, esporangio de 20 a 80  $\mu\text{m}$  y esporangiosporas de 3 a 5  $\mu\text{m}$ .
- c) *Lichtheimia*: rizoides escasos y muy pequeños, columela piriforme, esporangio redondo de 10 a 60  $\mu\text{m}$  de diámetro, esporangiosporas pequeñas (2-4  $\mu\text{m}$ )(48)
- d) *Cunninghamella*: no presenta rizoides, columela ovoide, esporangio de 20 a 50  $\mu\text{m}$  y esporangiosporas de 6 a 8  $\mu\text{m}$ .

### **Caracterización bioquímica y molecular para determinar especies**

La identificación molecular de especies de los Mucorales está basada en la secuencia de ITS (*internal transcribed spacer*)(49). En algunos casos los genes *tsr1* o *rpb1* arrojan un poder de resolución mayor que el ITS, sin embargo, no hay secuencias de referencia para estos genes, por lo que se opta por usar ITS.

En laboratorios de diagnóstico, la espectrometría de masas acoplada a desorción/ionización láser asistida por matriz (MILDI-TOF MS) se emplea con mayor frecuencia para la identificación de hongos filamentosos demostrando ser una buena herramienta para la identificación rápida de los Mucorales (50,51).

En el sistema VITEK MS v3.0 se logró un porcentaje de identificación de especies de Mucorales del 86 % en una muestra de 118 aislados (52).

### **Histopatología**

Las tinciones de biopsias son importantes para los casos cutáneos y rinomaxilares. Se recomienda las tinciones de PAS (ácido periódico de Schiff) y Grocott (tinción de Gomori-Grocott, a base de metenamina de plata). En la imagen histológica deberán observarse hifas características para estos hongos, además se observará edema, necrosis y escasos eosinófilos(47).

### **Reacción de polimerasa en cadena PCR.**

Los enfoques basados en PCR han mostrado un potencial prometedor en el diagnóstico rápido de mucormicosis con un mejor rendimiento, se ha propuesto los genes *CotH* que

están presente de manera única y universal entre Mucorales. En esta prueba se encontró que la sensibilidad y la especificidad del ensayo eran del 90 y 100%, respectivamente.(53)

Otras técnicas empleadas han sido PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction *Restriction fragment length polymorphism*)(54), PCR anidada (técnica empleada para aumentar la sensibilidad de la reacción) o RT-PCR (real time PCR)(55–59) Los genes que se emplean como dianas de las reacciones de PCR son ITS, LSU (subunidad grande ribosomal, SSU (subunidad pequeña ribosomal) e IGS (espaciador intergénico) (3,60), dado que poseen regiones altamente conservadas.

## **Tratamiento**

El manejo adecuado de la mucormicosis es multimodal, basándose inicialmente en corrección de los factores predisponentes si es posible , la administración oportuna de tratamiento antifungico en la dosis óptima valorando factores de riesgo y tratamiento quirúrgico completo temprano.(61)

### **El tratamiento quirúrgico.**

es fundamental para el adecuado control del foco de la mucormicosis localizada; En la infección diseminada pueden estar presentes múltiples sitios de infección dificultando el manejo quirúrgico enfocándose en tratar de disminuir el tejido infectado. La cirugía se puede dividir en 4 grupos principales: desbridamiento de la piel y los tejidos blandos, desbridamiento de la mucormicosis cerebral rino-órbita, exenteración orbitaria, resección pulmonar, desbridamiento óseo y resecciones viscerales, ( hígado, bazo, estructuras peritoneales u órganos trasplantados.)(62–64)

### **Tratamiento médico de primera línea.**

la evidencia actual recomienda el uso de anfotericina B liposomal o complejo lipídico sobre Deoxicolato como fármaco de primera línea, Las dosis diarias variaron de 1 mg/kg por día a 10 mg/kg por día.(65–67)

Series de casos han mostrado que retrasar el tratamiento con anfotericina B es un predictor independiente de mortalidad.(68)

Isavuconazol es una opción de tratamiento observando eficacia similar a las formulaciones de anfotericina.(69) la dosis recomendada es vía oral o intravenoso 200 mg cada 8 horas los primeros dos días, posteriormente 200 mg cada 12 horas.(70) Otra opción de tratamiento es posaconazol en suspensión oral.(71) Estas opciones se prefieren en el contexto de enfermedad renal preexistente.

#### **Duración del tratamiento.**

Referente a la duración del tratamiento no se ha establecido un tiempo específico, recomendando continuar el tratamiento cuando se evidencie la resolución de los signos y síntomas de infección y una mejoría radiográfica sustancial.(61)

#### **Pronóstico.**

la mucormicosis se relaciona con altas tasas de mortalidad que varían entre (> 50-85%).(72)En México tenemos evidencia por un estudio que se realizó en nuestro centro de los últimos 35 años reportando una mortalidad de 41.46 % que es parecida a la tasa de mortalidad reportada globalmente.(73)

#### **4. Planteamiento del problema**

En los últimos años se ha observado un aumento de informes sobre casos de mucormicosis principalmente asociada a la COVID-19 (CAM, por sus siglas en inglés COVID-19 Associated Mucormycosis) en personas con enfermedades subyacentes, tales como la diabetes mellitus (DM), estados de descompensación metabólico, neoplasias hematológicas o tratamiento con esteroides.

Se ha descrito que hay ciertos factores asociados a mayor gravedad y progresión de los pacientes con mucormicosis, Esto puede ser mayor en México dada la alta prevalencia de comorbilidades en nuestra población. Se desconoce si son los mismos factores de riesgo que llevan a un desenlace fatal en México que los observados globalmente.

Con base a lo anterior resulta importante conocer las características clínicas que incrementan el riesgo para presentar un desenlace fatal, además de la especie más frecuentemente aislada de Mucorales, con el objetivo de inicio precoz antifúngico dirigido.

#### **5. Justificación**

Al determinar los factores que se encuentra relacionados a un desenlace fatal en nuestra población, se podría proponer a sujetos con factores de riesgo una revisión clínica y por imagen para un diagnóstico y tratamiento oportuno con el fin de disminuir mortalidad en dicha población.

#### **6. Hipótesis:**

HI: La disminución o pérdida de seguimiento de patologías crónicas como diabetes en la pandemia por SARS COV 2 se asocia a un aumento de casos de mucormicosis, así como un mayor desenlace fatal y aumento de días de estancia hospitalaria.

HI: La disminución o pérdida de seguimiento de patologías crónicas como diabetes Tipo 2 en la pandemia por SARS COV 2 no se asocia a un aumento de casos de mucormicosis, así como un mayor desenlace fatal y aumento de días de estancia hospitalaria.

## **7. Objetivos**

### **Objetivo General**

1. Determinar los factores relacionados a un desenlace fatal o mayor número de días de estancia hospitalaria secundaria a infección por mucorales.

### **Objetivos específicos.**

1. Determinar si el uso de glucocorticoides como tratamiento para infección por SARS COV 2 o para alguna otra patología está asociada a una mayor frecuencia de desenlace fatal o mayor número de días de estancia hospitalaria.

2. Determinar si la relación con descompensación diabética está asociada a una mayor frecuencia de desenlace fatal o mayor número de días de estancia hospitalaria.

3. Determinar si los niveles de ferritina se relacionan con infecciones con mayor grado de invasión y desenlace fatal.

4. Determinar si el retraso en el manejo quirúrgico está asociada a una mayor frecuencia de desenlace fatal o mayor número de días de estancia hospitalaria.

5. Establecer las características demográficas de los pacientes que cursaron con infección por mucorales.

6. Determinar el sitio anatómico más común de afección por infección de mucorales.

7. Determinar la especie más comúnmente aislada de mucorales y su patrón de susceptibilidad.

## **8. Metodología**

### **Tipo y diseño del estudio**

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico en pacientes con infección por mucorales Hospital General de México Eduardo Liceaga en el periodo entre el 2019 al 2022

## **Población.**

Expedientes de pacientes adultos que se confirmó el diagnóstico de infección por mucorales Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo entre el 2019 al 2022.

## **Tamaño de muestra**

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra con base a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * p(1-p)}{d^2} = \frac{1.96^2 * 0.27(1-0.27)}{0.0025} = 302 \text{ pacientes}$$

Para un estudio de prevalencia con una población desconocida (o infinita), tomando como cifra de error alfa de 0.05, con un nivel de confianza de 0.95, esto basado en un estudio publicado por A. Patel titulado " Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis , India". Publicado en Emerg Infect Dis. 2021 Sep; 27(9): 2349–2359.(74)

## **9.Criterios de selección: inclusión, exclusión y de eliminación.**

### **Criterios de inclusión.**

Pacientes adultos de ambos sexos, mayores de 17 años que ingresaron al Hospital General de México Eduardo Liceaga con diagnóstico de infección por mucorales corroborada por examen directo o cultivo.

### **Criterios de exclusión.**

Pacientes Embarazadas.

Pacientes con expediente incompleto: que no se cuente con la información suficiente en el expediente clínico, que dificulte la recolección de datos necesarios para este estudio.

### **Criterios de Eliminación**

Ninguno.

## 10.Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición.	Tipo de variable	codificación
Edad	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Género	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	masculino o femenino	Cualitativa Nominal dicotómica	0=hombre 1= mujer
Forma de presentación	Presentación clínica de casos de mucormicosis confirmada por su involucro anatómico.	Involucro anatómico de mucormicosis.	Cualitativa Categórica	1.Rinorbitocerebral 2. Rinoorbitaria. 3.Rinomaxilar. 4. Pulmonar. 5. Otras.
Diabetes Tipo 2	Persona que cumpla con definición operacional para padecer diabetes ya sea tipo 1 o 2.	Positivo o Negativo.	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No diabético. 1= Diabético.
Manejo quirúrgico oportuno	Tiempo que transcurrió desde que se realizo el diagnostico al primer evento quirúrgico.	Días.	Cuantitativa Continua.	Número de días.
Estado de descompensación diabética.	Estado de descontrol de Diabetes ya sea descompensación (Cetoacidosis diabética-estado hiperosmolar) o descontrol ( Hiperglucemia o Hipoglucemia.)	Descompensación o descontrol.	Cualitativa Nominal dicotómica	0=Descompensación. 1= Descontrol.
SOFA (Secuential Organ Failure	Escala utilizada para la valoración de la	puntuación SOFA más alta está	Cuantitativa Discreta.	valores del 0 al 4

Assessment Score)	severidad de disfunción orgánica, la cual involucra parámetros clínicos (Frecuencia arterial media y escala de Glasgow) y de laboratorio (Plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{L}$ , Bilirubina, mg/dL, Creatinina, mg/Dl, etc.)	asociada con una mayor probabilidad de mortalidad		
Antecedente de uso de glucocorticoides.	Fármaco con acción antiinflamatoria de alta potencia, indicado ya sea por enfermedad relacionada a SARS COV 2 o por alguna otra patología.	Uso de esteroides positivo o negativo.	Cualitativa Nominal dicotómica	0= Sin uso de esteroides.  1 = Uso de esteroides.
Antecedente de infección por SARS COV 2.	Acción de estar o Haber estado expuesto en las ultimas 12 semanas a infección por SARS COV 2.(75)	Positivo o Negativo	Cualitativa Nominal dicotómica.	0= sin antecedente de SARS COV 2. 1 = con antecedentes de SARS COV 2.
Niveles de Ferritina	Es una proteína fijadora de hierro en el suero y también un reactivo de fase aguda, medición de niveles séricos al diagnóstico de mucormicosis.(76,77)	Niveles séricos expresados en ng/mL.	Cuantitativa continua	Niveles séricos expresados en ng/mL.
Especie de <i>Mucorales</i> .	identificación por medio de cultivo, PCR o MALDI-TOF MS la cepa del hongo saprofítico.	No aplica.	Cualitativa Nominal.	No aplica.

## 11.Procedimiento

Se realizará un análisis retrospectivo para determinar los factores de riesgo relacionados a desenlace fatal en pacientes con enfermedad invasiva por mucorales en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Se valorara si el uso de glucocorticoides fue un factor para presentar mucormicosis invasiva, si el antecedente de infección por SARS COV 2 fue un factor predisponente para presentar mucormicosis invasiva, si existe una relación de los niveles de ferritina con una presentación severa o fatal, si hay relación en el tiempo transcurrido del primer manejo quirúrgico con un desenlace fatal además de describir la presentación clínica mas frecuente y la especie más comúnmente aislada.

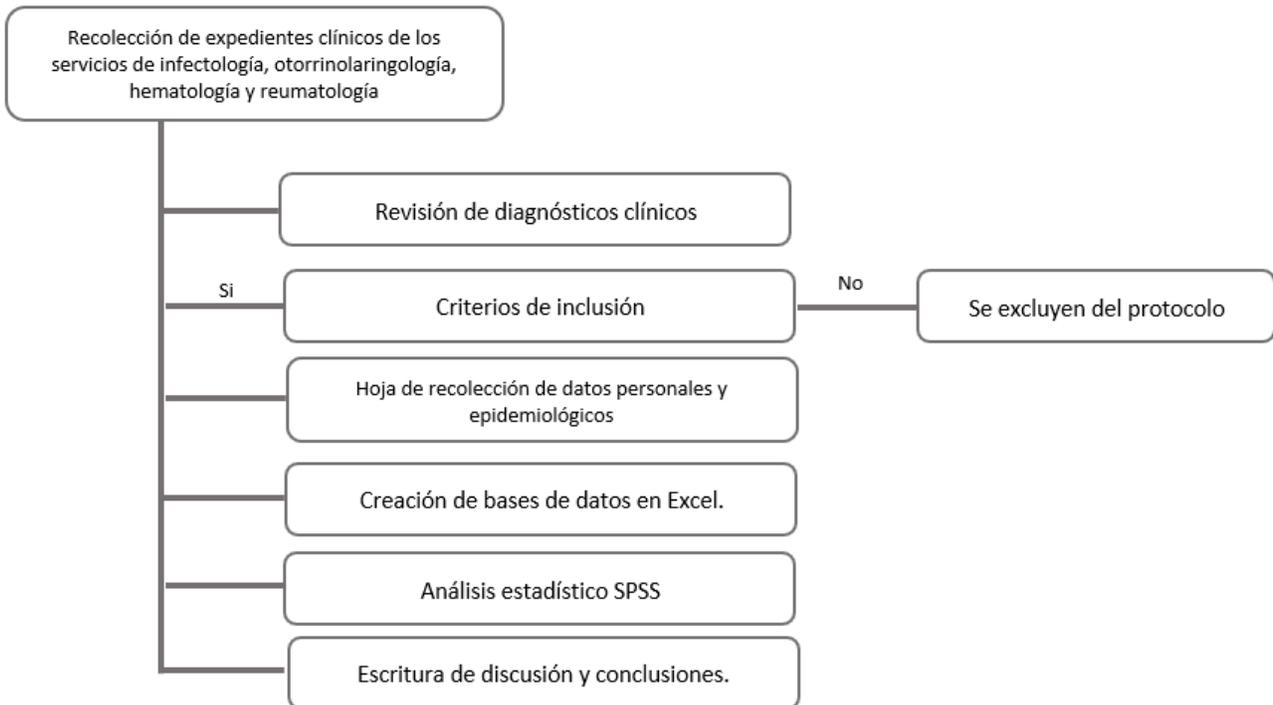
Esta información se obtendrá por medio de una revisión en el expediente clínico y electrónico de los servicios de infectología, otorrinolaringología, Hematología y reumatología con las siguientes claves de clasificación Internacional de Enfermedades 10 de la organización mundial de la salud.

B46.5 Mucormicosis.

B46.0 Mucormicosis pulmonar

B46.4 Mucormicosis diseminada

B46.1 Mucormicosis rinocerebral



## **12.Análisis estadístico.**

Se analizará una muestra de 45 expedientes con diagnóstico de mucormicosis invasiva realizada por visión directa o cultivo, de los cuales se realizará una revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva desde el periodo de 01 de marzo del 2019 al 01 de septiembre del 2022 en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se recopilarán datos demográficos de los pacientes, comorbilidades subyacentes, forma presentación clínica, número de eventos quirúrgicos, antecedente de infección por SARS COV 2, antecedente de uso de esteroides y tipo de microorganismo aislado.

Para el análisis estadístico descriptivo, las variables cuantitativas se expresarán con media y desviación estándar, se determinarán las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para comparar variables cualitativas se empleará la prueba  $\chi^2$  de Pearson. Se realizará una regresión logística para identificar los posibles factores relacionados a la mucormicosis. Se utilizará el software SPSS v.20 para realizar los análisis y se considerará un valor significativo de  $p < 0.5$ .

### 13. Cronograma de actividades.

Año	2022								
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Búsqueda de antecedentes y referencias de documentos									
Elaboración de marco teórico.									
Elaboración de planteamiento del problema justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión y exclusión.									
presentación de protocolo a comité de investigación.									
Revisión de expedientes clínicos.									
Análisis de resultados									
Elaboración de discusión y conclusiones.									

### 14. Aspectos bioéticos y de Bioseguridad.

Sin riesgo para los pacientes al tratarse de un estudio observacional, descriptivo. No hay conflicto de interés de ningún tipo y todos los datos personales se manejarán de forma confidencial.

### 15. Relevancia y Expectativas.

Con los resultados obtenidos se espera generar información científica que impulse a realizar estudios con mejor diseño metodológico para poder evidenciar factores de riesgo asociados en la población mexicana con el fin de hacer énfasis en la prevención y el diagnóstico

oportuno de dicha enfermedad ya que esta tiene una alta mortalidad. además de una publicación en una revista indexada y elaborar una tesis para obtener el título de especialista en infectología.

## **16. Recursos disponibles.**

Investigador coordinador se encargará de la revisión de los expedientes clínicos en el periodo establecido.

Recursos Materiales: Expedientes clínicos del Archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## **17. Recursos Necesarios**

Recursos Humanos: No se requiere.

Recursos Materiales: Formato de captura de datos del expediente clínico, computadora personal, Software IBM SPSS Statics 22, Expedientes clínicos del Archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Recursos Financieros: No se requiere.

## 18.Resultados

Se obtuvieron 45 expedientes en el periodo de 01 de enero del 2019 al 01 de septiembre del 2022 de los cuales se excluyó un 1 expediente por información insuficiente, incluyendo finalmente 44 expedientes.

De estos expedientes el 54.5 % de los pacientes fueron masculinos, con una mediana de edad de 56 años, a cargo del servicio de infectología en un 40.90 %, seguido del servicio de Medicina interna 20.45%, Otorrinolaringología 11.5 %, Urgencias medico quirúrgicas 11. 5 %, Hematología 9.09% y Oftalmología 6. 81%.

Referente a las comorbilidades: 8 pacientes (18.2%) tenían antecedente de infección por SARS COV 2, 42 pacientes (95.5%) padecían diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 7 (16.66%) ingresaron con cetoacidosis y 31 (73.80%) ingresaron con hiperglicemia sin cumplir criterios para algún estado de descompensación diabética. antecedente de uso de esteroides 7(15.9 %) y enfermedad hematológica 2 (4.5 %).

Respecto a la presentación clínica dependiendo del tiempo de evolución 42 (95.5%) pacientes presentaron un cuadro de evolución aguda y solamente 2 (4.6%) pacientes presentaron un cuadro crónico. En cuanto a la presentación clínica por sitio anatómico la forma Rinorbitocerebral fue la más común con 20 casos ( 45.5%), seguido de la presentación Rinorbiataria con 18 casos ( 40.9%), Rinosinusal 4 casos ( 9.1 % ) y un caso pulmonar ( 2.3 %).

**Tabla 3.** Variables clínicas

**N = 44**

		N	%
<b>Desenlace</b>	Muerto	21	47.7%
	Vivo	23	52.3%
<b>Diagnóstico</b>	Pulmonar	1	2.3%
	Rinorbitaria	18	40.9%
	Rinorbitaria/Pulmonar	1	2.3%
	Rinorbitocerebral	20	45.5%
	Rinosinusal	4	9.1%
<b>Diabetes</b>	No	2	4.5%
	Si	42	95.5%
<b>Enfermedad hematológica</b>	Si	2	4.5 %
	No	40	95.5 %
<b>Uso de Esteroides</b>	No	37	84.1%
	SI	7	15.9%
<b>Infección por SARS CoV-2</b>	No	36	81.8%
	Si	8	18.2%
<b>Infecciones agregadas</b>	Bacteriemia	9	20.5%
	ITU	2	4.5%
	ITU/bacteriemia	1	2.3%
	Pneumonía nosocomial	7	15.9%
	Ninguna	25	56.8%
<b>Número de intervenciones quirúrgicas</b>	Qx = 0	7	15.9 %
	Qx = 1	20	45.5 %
	Qx = 2	14	31.8 %
	Qx = 3	2	4.5 %
	Qx = 9	1	2.3 %

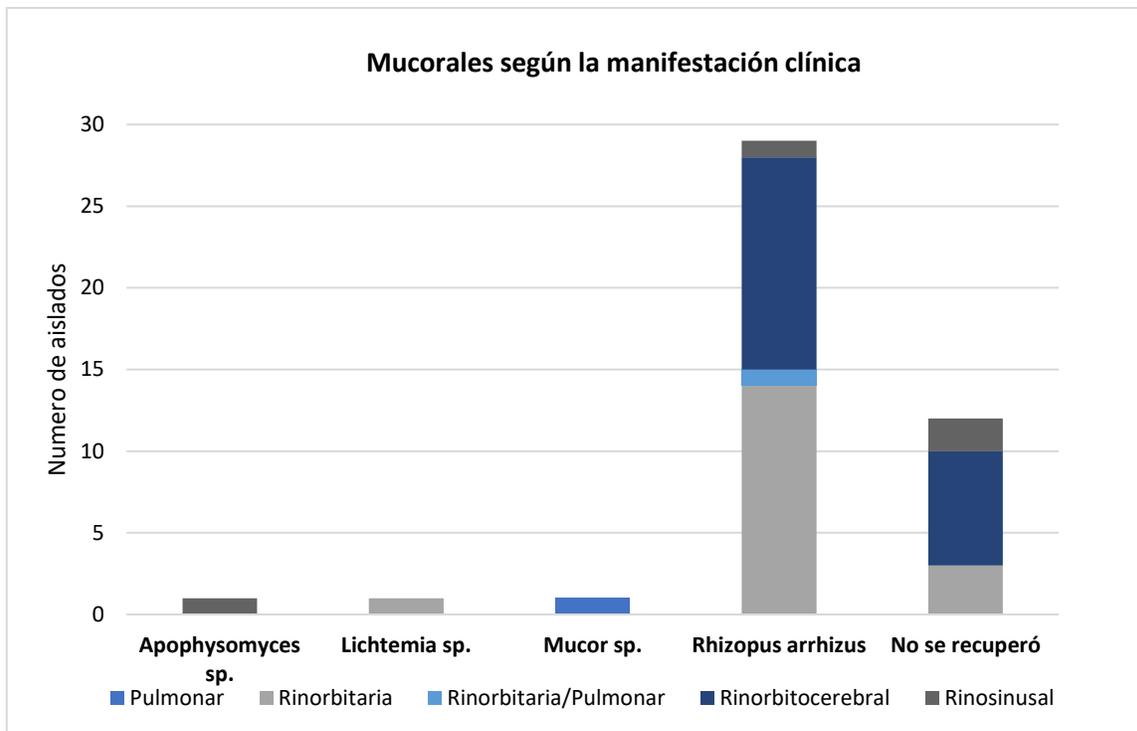
Los hallazgos tomográficos la presentación más común fue una Pansinusitis inflamatoria unilateral 24 (86.36%), seguida de celulitis Enfisematosa Orbitaria 20 (77.27%); de las presentaciones con involucro a sistema nervioso central los hallazgos fueron Paquimeningitis 9 (45.00%), Eventos vasculares 5 (25.00%), Absceso Cerebral 3 (15.0 %), Trombosis del senovenoso 2 (10.0% ) y mastoiditis enfisematosa 1 (5.0 %). De los eventos vasculares el 40% fue en arteria cerebral anterior, 20% en arteria cerebral media, un 20 % presento un evento hemisférico y 20% en arteria cerebelosa superior.

Referente al método diagnóstico el 100 % de la población contaba con examen directo positivo ( Hifas hialinas, macrosifonadas, dicotómicas y cenocíticas ) con aislamiento microbiológico en 32 pacientes ( 72.70% ) con 12 pacientes sin aislamiento microbiológico ( 27.3 %); La especie de mucoral que se aisló con mayor frecuencia fue *Rhizopus arrhizus* con 29 pacientes ( 65.9% ) , seguido a menor frecuencia los aislamientos de *Apophysomyces sp.* *Lichtemia sp* y *Mucor sp.* con un porcentaje de 2.3 % respectivamente.

**Tabla 4.** Aislamiento microbiológico.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido <i>Apophysomyces sp.</i>	1	2.3	2.3	2.3
<i>Lichtemia sp.</i>	1	2.3	2.3	4.5
<i>Mucor sp.</i>	1	2.3	2.3	6.8
Negativo	12	27.3	27.3	34.1
<i>Rhizopus arrhizus</i>	29	65.9	65.9	100.0
Total	44	100.0	100.0	

Respecto al tratamiento se inició terapia antimicótica con Anfotericina B deoxicolato en 43 pacientes (97.7%) y Anfotericina B liposoma en un paciente ( 2.3 %) con un inicio oportuno entre las primeras 2 a 8 horas del diagnóstico. Con requerimiento quirúrgico en 37 (84.09 % ) de los pacientes, con media de una intervenciones quirúrgica, siendo las más común la cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales 67.3%, seguida de exenteración orbitaria 43.24%; Se observó una media estancia hospitalaria de 23 días, observando una mortalidad de 47.7%, presentando egreso por mejoría del 52.3 %.



**Figura 2.** Género del mucoral aislado en cada manifestación clínica de la mucormicosis. En 12 casos se logró identificar por microscopía campo claro las hifas hialinas cenocíticas, sin embargo, no se logró recuperar el microorganismo.

Los factores de riesgo para el desenlace (muerte) debido a la mucormicosis se identificaron mediante regresión logística multivariada. Las variables analizadas fueron uso de esteroides, tipo de mucormicosis, presencia de comorbilidades (diabetes y enfermedad hematológica), infección por SARS-CoV2, infecciones agregadas durante la estancia hospitalaria y el número de procesos quirúrgicos como intervención.

Un valor de  $p \leq 0.05$  fue estadísticamente significativo. Los resultados se muestran en la **Tabla 4.**

**Tabla 4.** Análisis de regresión logística multivariable de asociaciones entre varios factores predisponentes con la mortalidad causada por mucormicosis.

Variable	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
<b>Uso de esteroides</b>	2.8 (0.853 – 3.569)	0.057
<b>Diabetes</b>	0.048 (0.02 – 2.015)	0.461
<b>Infección por SARSCoV-2</b>	1.282 (0.031 – 5.346)	0.896
<b>Infecciones agregadas</b>		
Bacteriemia	0.105 (0.002 – 5.232)	0.258
ITU <sup>a</sup>	-	-
Neumonía	1.542 (1.143 – 2.866)	0.032
ITU + bacteriemia <sup>a</sup>	-	-
<b>Número de procesos quirúrgicos</b>	1.325 (1.023 – 2.887)	0.032
<b>Tipo de mucormicosis <sup>c</sup></b>		
Rinobitaria	1.738 (0.258 – 2.368)	0.187
Rinorbitocerebral	4.017 (1.988 – 5.124)	0.045
<b>Descompensación diabética</b>		
Cetoacidosis	1.612 (0.236 – 3.147)	0.686
Hiperglicemia	1.324 (0.589 – 2.478)	0.682
<b>SOFA <sup>d</sup></b>		
1-5	1.580 (0.742 – 1.564)	0.640
6-10	2.633 (1.477 – 3.542)	0.241
<b>Días de retraso quirúrgico</b>		
Sin tratamiento qx	3.542 (2.145 – 4.025)	0.005
1-10 días	1.569 (0.453 – 2.431)	0.098
> 10 días	0.879 (0.254 – 1.689)	0.245

<sup>a</sup> No se pudo evaluar la presencia de ITU e ITU + bacteriemia.

<sup>b</sup> Se analizaron aquellos casos en los que los procesos quirúrgicos fueron Q=1 y Q=2.

<sup>c</sup> Se analizó manifestación rinobitaria y rinorbitocerebral

<sup>d</sup> Se analizaron 41 pacientes.

## 19. Discusión.

La mucormicosis, es una infección fúngica invasiva poco frecuente y potencialmente mortal, que recientemente tuvo un aumento sin precedentes secundario a la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a nivel Global. (74). En este estudio se analizaron casos en el periodo prepandémico y el periodo de la pandemia; observando también un aumento de casos en comparación.

El objetivo primario de este estudio fue el describir e identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes que presentaron enfermedad invasiva por mucorales realizando una regresión logística multivariada. Las variables que se analizaron fueron uso de esteroides, tipo de mucormicosis, presencia de comorbilidades (diabetes y enfermedad hematológica), infección por SARS-CoV2, infecciones agregadas durante la estancia hospitalaria, el número de procesos quirúrgicos como intervención y la intervención quirúrgica oportuna.

La diabetes mellitus no controlada es el factor de riesgo subyacente más común de mucormicosis invasiva en los pacientes ingresados en nuestro hospital de tercer nivel (97.7%) similar a otros estudios de la india variando entre 96 a 80 %.(78,79). Este factor de riesgo no se asoció a mortalidad en este estudio debido a que la mayoría de la población lo presentaba (tanto pacientes con desenlace favorable como desenlace fatal). En cuanto a estado de descompensación diabética llama la atención que en esta cohorte la cetoacidosis no presentó una asociación estadísticamente significativa a comparación de otras cohortes a nivel mundial donde se conoce que es un factor de riesgo bien establecido(75,78,79) pudiéndose a explicar por el tamaño de la muestra en este estudio.

Referente a la infección por SARS COV 2 en este estudio solamente 8 pacientes (18.2%) presentaron este factor de riesgo, a diferencia de las grandes cohortes de la india en donde la asociación de infección por SARS COV 2 se vio relacionado a aumentos de casos.(74,77,78) a pesar de la baja frecuencia de presentación de este factor de riesgo se evidenció una asociación a desenlace fatal con un OR 1.28 siendo no estadísticamente significativo

probablemente secundario a que es una muestra mucho menor a comparación al estudio realizado por Singh.(80)

En cuanto a la presentación clínica observamos una presentación similar a la que se reportan en múltiples series con una mayor frecuencia de presentación rinorbitocerebral (45.5%) seguida de la rinorbitaria ( 40.9%).(74) evidenciando que los que presentaron la forma clínica rinorbito-cerebral tuvieron una mayor mortalidad con un OR 4.017 ( CI 1.988 – 5.124 ) siendo estadísticamente significativo.

En este estudio, el microorganismo más comúnmente aislado fue *Rhizopus arrhizus* , seguido de *Mucor sp.* y *Lichtemia sp.* Este hallazgo concuerda a lo que la mayoría de los estudios han reportado, como principal etiología *Rhizopus arrhizus* (81). Este hongo se aisló con mayor frecuencia en presentaciones clínicas agudas con involucro rinorbitocerebral.

En cuanto al tratamiento, se observó en esta cohorte que la ausencia de tratamiento quirúrgico se asoció a mortalidad con OR 3.54 CI (2.145 – 4.025) siendo estadísticamente significativo, esto concuerda con lo reportado en múltiples cohortes en diferentes países en donde se consideró un factor protector al tratamiento quirúrgico oportuno (82,83). Esto se encuentra relacionado a que los pacientes que no se les realizó alguna intervención quirúrgica fue por su estado de gravedad o por problemas de logística relacionados a la pandemia.

## **20.Conclusiones.**

En este estudio se observaron algunos factores de riesgos asociados a mortalidad ya descritos en otras cohortes, como la presentación Rinorbitocerebral, el retraso del tratamiento quirúrgico y el puntaje de SOFA ; Llamando la atención que en esta población la frecuencia de casos asociados a infección por SARS COV 2 o uso de esteroides fue baja a comparación de lo observado en otras series, con estos hallazgos se podría inferir que el aumento de casos de mucormicosis en la pandemia pudiera estar relacionado a pérdida del seguimiento médico de patologías crónicas como Diabetes y no a infección por SARS COV 2 como se observó en la india.

## 21. Bibliografía

1. Ibrahim AS, Edwards JE, Filler SG, Spellberg B. Mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis). *Essentials of Clinical Mycology: Second Edition* [Internet]. 2011;265–80. Available from: [https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/chapter/10.1007/978-1-4419-6640-7\\_15](https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/chapter/10.1007/978-1-4419-6640-7_15)
2. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2000 Aug;13(2):236–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10756000/>
3. Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *Journal of Fungi* [Internet]. 2019 Aug;5(4). Available from: </pmc/articles/PMC6958464/>
4. Wickes BL, Wiederhold NP. Molecular diagnostics in medical mycology. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):5135. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07556-5>
5. John E. Bennett RD & MJB. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;35(3):2288–300.
6. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Aug 7];41(5):634–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080086/>
7. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Aug 7];18(3):556–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020690/>
8. Motohashi K, Ito S, Hagihara M, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Cutaneous zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Am J Hematol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Aug 7];84(7):447–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021120/>
9. Gonis G, Starr M. Fatal rhinoorbital mucormycosis caused by *Saksenea vasiformis* in an immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1997 Jul [cited 2022 Aug 7];16(7):714–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9239779/>
10. Kemna ME, Neri RC, Ali R, Salkin IF. *Cokeromyces recurvatus*, a mucoraceous zygomycete rarely isolated in clinical laboratories. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1994 [cited 2022 Aug 7];32(3):843–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8195405/>
11. J. Alexandro Bonifaz Trujillo. *Micología médica básica, 5e* | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1529>
12. Bonifaz A, Stchigel AM, Guarro J, Guevara E, Pintos L, Sanchis M, et al. Primary cutaneous mucormycosis produced by the new species *Apophysomyces mexicanus*. *J Clin Microbiol*

- [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Aug 7];52(12):4428–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297328/>
13. Ma LJ, Ibrahim AS, Skory C, Grabherr MG, Burger G, Butler M, et al. Genomic analysis of the basal lineage fungus *Rhizopus oryzae* reveals a whole-genome duplication. *PLoS Genet* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Aug 8];5(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19578406/>
  14. Dien Bard J, Mangahis A, Hofstra TC, Bender JM. First case report of bloodstream infection by *Rhizomucor pusillus* in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 8];5(1):20. Available from: </pmc/articles/PMC4066188/>
  15. Argentina De Microbiología A, Carnovale A, López S, Daneri G. *Lichtheimia* sp. en un paciente inmunocomprometido. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 8];46(2):161–2. Available from: [www.elsevier.es/ram](http://www.elsevier.es/ram)
  16. Mendoza L, Vilela R, Voelz K, Ibrahim AS, Voigt K, Lee SC. Human Fungal Pathogens of Mucorales and Entomophthorales. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 8];5(4). Available from: </pmc/articles/PMC4382724/>
  17. Vieille Oyarzo P, Cruz Choappa R. Diagnóstico de *Cunninghamella bertholletiae* Stadel. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Aug 8];52(4):348–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-articulo-diagnostico-cunninghamella-bertholletiae-stadel-S0325754119301142>
  18. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2022 Aug 7];54 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247442/>
  19. A DVZ, A RS, P ME, C MA, E CP. Mucormycosis of the sphenoid sinus in an otherwise healthy patient. Case report and literature review. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Aug 7];110(5):471–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8762321/>
  20. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 8];25(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036666/>
  21. Chakrabarti A, Das A, Mandal J, Shivaprakash MR, George VK, Tarai B, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Aug 8];44(4):335–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772227/>
  22. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Aug 8];58 Suppl 5:34–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449505/>

23. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 8];17(12):1859–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199154/>
24. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Aug 8];57(4):395–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085158/>
25. 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* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Aug 8];56(1):29–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431008/>
26. Rüpung MJGT, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Dec 11 [cited 2022 Aug 8];65(2):296–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008047/>
27. Kömür S, İnal AS, Kurtaran B, Ulu A, Uğuz A, Aksu HSZ, et al. Mucormycosis: a 10-year experience at a tertiary care center in Turkey. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 8];46(1):58–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511334/>
28. Boelaert JR, de Locht M, van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 [cited 2022 Aug 8];91(5):1979–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8486769/>
29. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Aug 7];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901907/>
30. Simbli M, Hakim F, Koudieh M, Tleyjeh IM. Nosocomial post-traumatic cutaneous mucormycosis: a systematic review. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2008 [cited 2022 Aug 8];40(6–7):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18584552/>
31. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Aug;54 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247441/>
32. P H, WS L, JR E, M M, JL B, L L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2022 Aug 14];384(8):693–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>
33. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Aug 14];20(6):363–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/>

34. Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* [Internet]. 1996 [cited 2022 Oct 3];106(10):1292–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8849804/>
35. Jiang N, Zhao G, Yang S, Lin J, Hu L, Che C, et al. A retrospective analysis of eleven cases of invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis presented with orbital apex syndrome initially. *BMC Ophthalmol*. 2016 Jan 12;16(1).
36. Songu M, Unlu HH, Gunhan K, Ilker SS, Nese N. Orbital exenteration: A dilemma in mucormycosis presented with orbital apex syndrome. *Am J Rhinol*. 2008 Jan;22(1):98–103.
37. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2022 Aug 8];54 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247442/>
38. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2022 Aug 8];90(1):85–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626095/>
39. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1994 [cited 2022 Aug 8];39(1):3–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7974189/>
40. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1994 [cited 2022 Aug 8];57(4):1044–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8166512/>
41. Feng J, Sun X. Characteristics of pulmonary mucormycosis and predictive risk factors for the outcome. *Infection* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Aug 8];46(4):503–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748841/>
42. Lee FYW, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* [Internet]. 1999 Jun 28 [cited 2022 Aug 8];159(12):1301–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10386506/>
43. Skiada A, Rigopoulos D, Larios G, Petrikos G, Katsambas A. Global epidemiology of cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 8];30(6):628–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23068150/>
44. Skiada A, Petrikos G. Cutaneous zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 8];15 Suppl 5(SUPPL. 5):41–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754756/>
45. Skiada A, Rigopoulos D, Larios G, Petrikos G, Katsambas A. Global epidemiology of cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol*. 2012;30(6):628–32.

46. Kaur H, Ghosh A, Rudramurthy SM, Chakrabarti A. Gastrointestinal mucormycosis in apparently immunocompetent hosts-A review. *Mycoses* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Aug 8];61(12):898–908. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855116/>
47. Larone DHP. *Medically Important Fungi: A Guide to Identification by | Enhanced Reader*. 2011.
48. Hoffmann K, Discher S, Voigt K. Revision of the genus *Absidia* (Mucorales, Zygomycetes) based on physiological, phylogenetic, and morphological characters; thermotolerant *Absidia* spp. form a coherent group, *Mycocladaceae* fam. nov. *Mycol Res* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Aug 7];111(Pt 10):1169–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997297/>
49. Walther G, Pawłowska J, Alastruey-Izquierdo A, Wrzosek M, Rodriguez-Tudela JL, Dolatabadi S, et al. DNA barcoding in Mucorales: an inventory of biodiversity. *Persoonia* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Aug 7];30:11–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24027345/>
50. Dolatabadi S, Kolecka A, Versteeg M, de Hoog SG, Boekhout T. Differentiation of clinically relevant Mucorales *Rhizopus microsporus* and *R. arrhizus* by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Med Microbiol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Aug 7];64(7):694–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002944/>
51. Patel R. A Moldy Application of MALDI: MALDI-ToF Mass Spectrometry for Fungal Identification. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Aug 7];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30609833/>
52. Rychert J, Slechta ES, Barker AP, Miranda E, Babady NE, Tang YW, et al. Multicenter Evaluation of the Vitek MS v3.0 System for the Identification of Filamentous Fungi. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Aug 7];56(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29142047/>
53. Baldin C, Soliman SSM, Jeon HH, Alkhazraji S, Gebremariam T, Gu Y, et al. PCR-Based Approach Targeting Mucorales-Specific Gene Family for Diagnosis of Mucormycosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Aug 16];56(10). Available from: </pmc/articles/PMC6156309/>
54. Machouart M, Larché J, Burton K, Collomb J, Maurer P, Cintrat A, et al. Genetic identification of the main opportunistic Mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Aug 7];44(3):805–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16517858/>
55. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, Legrand F, Rocchi S, Daguindau E, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 May 15;56(10).

56. 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 Jun;49(6):2151–3.
57. Bernal-Martínez L, Buitrago MJ, Castelli M v., Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Development of a single tube multiplex real-time PCR to detect the most clinically relevant *Mucormycetes* species. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 7];19(1):E1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925434/>
58. Nagao K, Ota T, Tanikawa A, Takae Y, Mori T, Udagawa SI, et al. Genetic identification and detection of human pathogenic *Rhizopus* species, a major mucormycosis agent, by multiplex PCR based on internal transcribed spacer region of rRNA gene. *J Dermatol Sci*. 2005 Jul;39(1):23–31.
59. Springer J, Lackner M, Ensinger C, Risslegger B, Morton CO, Nachbaur D, et al. Clinical evaluation of a Mucorales-specific real-time PCR assay in tissue and serum samples. *J Med Microbiol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Aug 7];65(12):1414–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902424/>
60. Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *Journal of Fungi* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Aug 7];5(4). Available from: </pmc/articles/PMC6958464/>
61. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, 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 Dec 1;19(12):e405–21.
62. Schlebusch S, Looke DFM. Intraabdominal Zygomycosis Caused by *Syncephalastrum racemosum* Infection Successfully Treated with Partial Surgical Debridement and High-Dose Amphotericin B Lipid Complex. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Aug 10];43(11):5825. Available from: </pmc/articles/PMC1287817/>
63. Vironneau P, Kania R, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Herman P, et al. Local control of rhino-orbito-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 10];20(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118291/>
64. Busca A, Marmont F, Locatelli F, Limerutti G, Sorrentino MT, Barbui A, et al. Combined antifungal therapy, iron chelation and surgical resection as treatment of hepatic zygomycosis in a patient with haematological malignancy: Letter to the editor. *Mycoses*. 2010 May;53(3):275–8.
65. Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Aug 17];48(3):511–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19824881/>

66. Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Aug 17];70(11):3116–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316385/>
67. Stanzani M, Vianelli N, Cavo M, Maritati A, Morotti M, Lewis RE. Retrospective Cohort Analysis of Liposomal Amphotericin B Nephrotoxicity in Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Aug 17];61(9). Available from: </pmc/articles/PMC5571305/>
68. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2022 Aug 14];47(4):503–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611163/>
69. Roilides E, Antachopoulos C. Isavuconazole: an azole active against mucormycosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 17];16(7):761–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969257/>
70. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 17];16(7):828–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969258/>
71. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJGT, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Aug 18];39(3):310–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22917084/>
72. Meis JF, Chakrabarti A. Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 18];15 Suppl 5(SUPPL. 5):10–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754750/>
73. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, Araiza J, Kassack JJ, del Angel-Arenas T, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Aug 18];64(4):372–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.13222>
74. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Aug 19];27(9):2349. Available from: </pmc/articles/PMC8386807/>
75. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Aug 20];3(7):e543–52. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2666524721002378/fulltext>

76. Bhadania S, Bhalodiya N, Sethi Y, Kaka N, Mishra S, Patel N, et al. Hyperferritinemia and the Extent of Mucormycosis in COVID-19 Patients. *Cureus* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2022 Aug 21];13(12). Available from: <https://www.cureus.com/articles/78672-hyperferritinemia-and-the-extent-of-mucormycosis-in-covid-19-patients>
77. Bhanuprasad K, Manesh A, Devasagayam E, Varghese L, Cherian LM, Kurien R, et al. Risk factors associated with the mucormycosis epidemic during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Aug 21];111:267–70. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971221006706/fulltext>
78. Chakravarty J, Gupta MK, Tilak R, kumar R, Maurya RP, Kumar N, et al. COVID-19-associated Mucormycosis: A clinico-epidemiological study. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Oct 3];36(9):108284. Available from: </pmc/articles/PMC9374498/>
79. Ravani S, Agrawal G, Leuva P, Modi P, Amin K. Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 3];69(6):1563–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011742/>
80. Singh K, Kumar S, Shastri S, Sudershan A, Mansotra · Vibhakar. Black fungus immunosuppressive epidemic with Covid-19 associated mucormycosis (zygomycosis): a clinical and diagnostic perspective from India. *Immunogenetics* [Internet]. [cited 2022 Oct 3];1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00251-021-01226-5>
81. Chandley P, Subba P, Rohatgi S. COVID-19-Associated Mucormycosis: A Matter of Concern Amid the SARS-CoV-2 Pandemic. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2022 Aug 6 [cited 2022 Oct 3];10(8):1266. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016154/>
82. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Aug;41(5):634–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080086/>
83. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011;17(12):1859–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199154/>