



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA

“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”

Características clínicas de pacientes con Mucormicosis del Centro  
Médico Nacional La Raza en el periodo de 2017 a 2021

TESIS DE POSGRADO

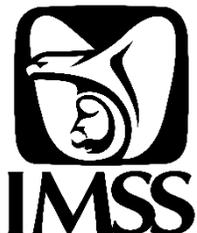
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. JUAN GERARDO ORTIZ DE LA CRUZ

ASESOR DE TESIS

DR. FRANCISCO BERNARDO PÉREZ OROZCO



No. REGISTRO: 2022-3502-151

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

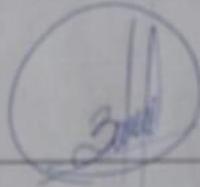


---

Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz  
**Coordinadora clínica de educación e investigación en salud**  
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

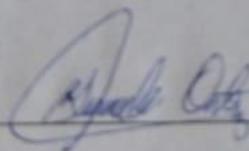


Dra. Elena Urdez Hernández  
**Profesor titular del curso universitario en Infectología**  
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



---

Dr. Francisco Bernardo Pérez Orozco  
**Asesor de Tesis, Médico Infectólogo**  
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



---

Dr. Juan Gerardo Ortiz de la Cruz  
**Médico residente de 2° año de la subespecialidad en Infectología**  
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**  
Registro CONADGETICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Martes, 20 de diciembre de 2022**

**Dr. FRANCISCO BERNARDO PEREZ OROZCO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" EN EL PERIODO DE 2017 A 2021**" 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 **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-151

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 reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Guillermo Careaga Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Impreso

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA**  
**DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ**

**“Características clínicas de pacientes con Mucormicosis del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de 2017 a 2021”**

**Investigador principal:**

- Dr. Francisco Bernardo Pérez Orozco. - Médico Infectólogo, adscrito al Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas S/N, Col. La Raza, Azcapotzalco, C.P. 02990, Ciudad de México. Matrícula: 99386623 Teléfono: 5576 68 5028 e-mail: [dr.bernardo.perezo@outlook.com](mailto:dr.bernardo.perezo@outlook.com)

**Investigador asociado:**

- Dr. Juan Gerardo Ortiz de la Cruz. Médico residente del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas S/N, Col. La Raza, Azcapotzalco, C.P. 02990, Ciudad de México. Matrícula: 97251289, Teléfono celular: (444) 440-1537 e-mail: [ortizdelacruz.juangerardo@gmail.com](mailto:ortizdelacruz.juangerardo@gmail.com)

## CONTENIDO

<b>INDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>6</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>10</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>31</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>HIPOTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>34</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>36</b>
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....</b>	<b>40</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>40</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>41</b>
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>42</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>62</b>

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### ÍNDICE DE FIGURAS (Antecedentes)

Figura 1.- Clasificación de los hongos zigomicetos .....	14
Figura 2.- Algoritmo diagnóstico de la Mucormicosis según la guía global para el diagnóstico y tratamiento según ECMM-MSG.....	23

### ÍNDICE DE TABLAS (Antecedentes)

Tabla 1.- Incidencia estimada y tasa de mortalidad de las infecciones fúngicas invasivas más frecuentes.....	11
Tabla 2.- Factores de riesgo mayores asociados a infecciones fúngicas invasivas.....	12
Tabla 3.- Manifestaciones clínicas de mucormicosis.....	19

---

### ÍNDICE DE FIGURAS (Resultados)

Figura 1.- Selección de pacientes para el estudio.....	40
Figura 2.- Examen directo con KOH.....	42
Figura 3.- Forma de diagnóstico de mucormicosis.....	43
Figura 4.- Agentes fúngicos identificados.....	43
Figura 5.- Presentación de mucormicosis.....	43

---

### INDICE DE TABLAS (Resultados)

Tabla1.- Datos demográficos.....	41
Tabla2.- Manifestaciones clínicas de pacientes con mucormicosis.....	44
Tabla3.- Alteraciones bioquímicas en pacientes con mucormicosis.....	45

## ABREVIATURAS

BHB:  $\beta$ -hidroxibutirato

CotH: Proteínas homólogas de la cubierta de esporas

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019

DT2: Diabetes tipo 2

EFI: Enfermedad fúngica invasiva

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group

FEC-GyM: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

FTR: Hierro de alta afinidad

GMS: Tinción de Grocott-Gomori

GRP78: Receptor de la proteína reguladora de glucosa 78

GVHD: Enfermedad de injerto contra huésped

HSCT: Trasplante de células madre hematopoyéticas

IFAI: Instituto Federal de Acceso a la Información

IL-1b: Interleucina 1b

INF- $\gamma$ : Interferón gamma

IRM: Imagen de resonancia magnética

KOH: Hidróxido de potasio

MALDI-TOF: desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo

mg/kg/d: miligramo/kilogramo/día

NK: "Natural killer"

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAS: Tinción de ácido-peryódico de Schiff

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SNC: Sistema nervioso central

SOT: trasplante de órgano sólido

spp.: especies

TC: Tomografía computada

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

$\mu\text{m}$ : micrómetro

## RESUMEN

**TÍTULO:** “Características clínicas de Mucormicosis en pacientes del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo 2017 al 2021”.

**ANTECEDENTES:** La Mucormicosis es una Enfermedad fúngica invasiva devastadora con alta mortalidad (35-100%) dependiendo de las características del paciente, sitio de afección anatómica. Su incidencia ha ido en aumento a nivel mundial, debido a un aumento en la sospecha, los métodos diagnósticos y al aumento de factores predisponentes en especial en pacientes oncológicos, así como los pacientes con Diabetes Mellitus, y en el panorama epidemiológico internacional por la pandemia de SARS-CoV-2.

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Mucormicosis atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”, en el periodo de enero de 2017, a diciembre de 2021.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, con muestreo no probabilístico, ingresando a los pacientes con diagnóstico probado de mucormicosis. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias, medianas o medias, desviación estándar o rangos intercuartilares.

**RESUMEN:** Se observó un aumento del 228% de los casos de Mucormicosis en el periodo prepandemia de la COVID-19 evaluado. La presentación rino-orbitaria fue la más frecuente en el 69.5% de los casos, y la segunda, la rino-sinusal (21.7%). El principal agente fúngico identificado fue *Rhizopus spp.* en el 60.8% (n= 14) de los pacientes, seguido por *Mucor spp.* en el 13% (n= 3).

**CONCLUSIÓN:** Los casos de mucormicosis aumentaron de manera importante en el periodo de pandemia a partir del 2020, por lo que la sospecha diagnóstica e identificación de factores de riesgo es importante para el recibir el manejo multidisciplinario pertinente en las etapas más tempranas, y disminuir su morbimortalidad.

## ANTECEDENTES

### INTRODUCCIÓN

Dentro del último siglo y medio han habido grandes avances en el campo de la medicina, encontrando formas de curar o tratar millones de enfermos, que a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, siendo las enfermedades infecciosas, la principal causa de muerte en el mundo, y que, gracias al descubrimiento de la Penicilina en 1928, inició la era antibiótica. Paradójicamente, otro éxito de la medicina moderna es el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o los nuevos esquemas inmunosupresores para pacientes receptores de trasplante, han dado lugar a grandes grupos de personas en riesgo de contraer diversos tipos de infecciones, tanto bacterianas, virales y fúngicas. Las infecciones fúngicas invasivas han sido muy raras durante la mayor parte de la historia de nuestra especie, ya que los hongos que infectan a humanos sanos representan una muy pequeña proporción de los hongos conocidos, sin embargo, su importancia actual, radica en la emergencia de infecciones fúngicas por hongos oportunistas en pacientes con condiciones de inmunosupresión predisponentes.<sup>1</sup>

Se sabe hasta ahora que existen más de 6 millones de especies conocidas de hongos en el reino fungi, de las cuales se han descrito que producen enfermedad en el ser humano alrededor de 300, los cuales pueden producir enfermedad primaria, o con un comportamiento oportunista.<sup>2</sup>

Las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) son una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos especialmente aquellos

con patologías onco-hematológicas, tumores sólidos, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o de órgano sólido, así como para aquellos pacientes que reciben agentes inmunosupresores como altas dosis de esteroides, terapias contra factor de necrosis tumoral (infiximab, etanercept y adalimumab) u otras terapias biológicas con base en anticuerpos.<sup>3</sup>

La enfermedad fúngica invasiva cuenta con las siguientes características que le confieren una alta morbi-mortalidad:

- Suelen ser difícil de diagnosticar, logrando solamente identificación pre-mortem entre el 12% al 60%.
- La epidemiología varía de acuerdo con el área geográfica, reservorios nosocomiales, así como la exposición a antifúngicos.
- Son difíciles de tratar, ya que tienen respuestas lentas, y pueden requerir de antifúngicos de alto costo.
- Pueden requerir manejo quirúrgico.
- Los tratamientos por lo general son prolongados (semanas, meses o años).
- El retraso del tratamiento está asociado con una alta mortalidad.

Pueden presentar recaídas después de una cura aparente si aparece un periodo subsecuente de inmunosupresión (requiriendo profilaxis secundarias más prolongadas).<sup>4</sup>

Para causar enfermedad invasiva en humanos, el hongo debe cumplir con 4 criterios:

- Capacidad de crecer en el ser humano (mamífero) a su temperatura corporal.

- Facilidad de llegar a tejidos profundos, por penetración o evitando las barreras del huésped.
- Presencia de factores de virulencia que faciliten la lisis de tejidos y la absorción de sus nutrientes.
- Evasión de la inmunidad del huésped.

Los hongos que cumplen estos 4 criterios pertenecen solamente a 4 linajes: *Mucoromycotina*, *Entomophthoromycotina*, *Ascomycota* y *Basidiomycota*.<sup>5</sup>

La infección puede iniciarse por la invasión de la microbiota fúngica en la mucosa, por la inhalación de esporas fúngicas del medio ambiente o por inoculación directa, lo que conduce a la colonización y diseminación. Dado que las manifestaciones clínicas de la EFI no son específicas y la gravedad de la enfermedad depende de las defensas y la respuesta inmunitaria del huésped, es necesario un alto grado de sospecha para el diagnóstico precoz y el manejo óptimo de estas infecciones.<sup>6</sup>

## INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA

La definición de micosis invasiva fue desarrollada por primera vez en 2002, a partir de los trabajos conjuntos entre el European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases y el Mycoses Study Group (EORTC/MSG). El término engloba a las infecciones fúngicas causadas por hongos levaduriformes, filamentosos o dimórficos, que se diseminan por vía hematógena y afectan diversos órganos. En 2008, las Micosis invasivas se clasificaron en: probada, probable y posible.<sup>7 8</sup>

PROBADA: Demostración de elementos fúngicos por análisis:

- microscópico de material estéril (histopatológico, citopatológico, examen directo)
- cultivo de material estéril,
- hemocultivo
- análisis serológico de Líquido Ceforraquídeo en caso de *Cryptococcus spp.* así como análisis serológico de *Coccidioides*.

PROBABLE: Se requiere un factor del huésped, características clínicas, y evidencia micológica.

- Factores del huésped: Historia de neutropenia reciente, receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, uso prolongado de esteroides, tratamiento con inmunosupresores de células T, anticuerpos monoclonales o inmunodeficiencia hereditaria grave,
- Criterios clínicos: Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior, Traqueobronquitis, Infección sinonasal, Infección de SNC, candidiasis diseminada.
- Evidencia micológica: Prueba directa (citología, microscopia o cultivo) o detección por pruebas indirectas (antígenos, elementos de la pared celular).

POSIBLE: Casos que incluyan factor del huésped, características clínicas, sin evidencia micológica que apoye el diagnóstico.

En 2019, esta clasificación sufrió modificaciones, incluyendo definiciones específicas para pacientes pediátricos, así como pacientes en Unidades de

cuidados intensivos, así como la adición de amplificación de ácidos nucleicos como método diagnóstico.<sup>9</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD FÚNGICA INVASIVA

Los agentes patógenos más comunes de EFI son *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* and *Pneumocystis* los cuales causan más del 90% de las muertes reportadas por enfermedad fúngica. Desde 1979 al año 2000, en Estado Unidos se documentó un aumento del 207% el número de casos anuales de sepsis ocasionados por microorganismos fúngicos (**Ver tabla 1**).<sup>10</sup> La epidemiología varía de acuerdo con el área geográfica (exposición ambiental), los reservorios fúngicos intrahospitalarios, así como la exposición a antifúngicos.<sup>5</sup>

Para 2018, en Utah, Estados Unidos, *Candida spp.* Fue el hongo de mayor prevalencia (55.2%), seguido de *Coccidioides spp.* (25.2%) y en tercer lugar *Aspergillus spp.* (8.9%),<sup>11</sup> mientras que a nivel nacional la segunda causa era la infección por *Aspergillus spp.*, y en tercer lugar las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, demostrando la diferencia que puede haber en la epidemiología aun dentro del mismo país.<sup>12</sup>

Hay hongos que permanecen como los más frecuentes aun en países en vía de desarrollo, como se observó en un estudio en Irán, donde al igual que en Estados Unidos, los principales hongos identificados fueron *Candida spp.* (68.8%), y *Aspergillus spp.* (22.1%), pero con una frecuencia aumentada para el primero, mientras que, en este país, se muestra como tercera causa la identificación de Zigomicetos en el 4.3% de los casos.<sup>13</sup>

**Tabla 1.- Incidencia estimada y tasa de mortalidad de las infecciones fúngicas invasivas más frecuentes <sup>5</sup>**

Micosis	Principal agente etiológico	Casos por año	Tasa de mortalidad (%)
<b>Candidiasis invasiva</b>	<i>Candida albicans</i>	~ 750,000	~40
<b>Aspergilosis invasiva</b>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	> 300,000	30-70
<b>Neumonía por Pneumocystis</b>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	> 400,000	10-60
<b>Meningitis por Cryptococcus</b>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	~ 225,000	15-50
<b>Histoplasmosis diseminada</b>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	~ 100,000	10-60
<b>Mucormicosis</b>	<i>Rhizopus oryzae</i>	>10,000	35-100

Sin embargo, la verdadera carga de la EFI probablemente esté mal calculada debido a la ausencia o disponibilidad de métodos de diagnóstico fiables, sensibles y universales; aunado a que en muchos países no es obligatorio informarlos a los departamentos de salud pública; por lo tanto, la mayoría de los países carecen de sistemas eficaces de vigilancia para EFI.<sup>5</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Como se ha mencionado en secciones previas, la adopción más generalizada de prácticas terapéuticas agresivas, como la quimioterapia, el trasplante y el uso de cuidados intensivos, contribuye a un mayor número de infecciones. Sin embargo, las infecciones por hongos filamentosos también han aumentado en poblaciones específicas como la Aspergilosis asociada a Influenza y SARS-CoV-2, la cual de no ser tratada, puede tener una mortalidad de hasta 85%.<sup>14</sup>

En la tabla 2, se mencionan los principales factores de riesgo, juntos con los principales hongos identificados según la condición predisponente:

**TABLA 2.- Factores de riesgo mayores asociados a infecciones fúngicas invasivas<sup>5</sup>**

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Condición específica</b>	<b>Patógenos más comunes</b>
<b>Intervención Médica</b>	Catéteres, Dispositivos intravasculares o intracraneanos	<i>Candida albicans, Candida spp.</i>
	Dosis altas de esteroide	<i>P. jirovecii, Aspergillus spp, Mucorales</i>
	Uso de antibióticos de amplio espectro	<i>Candida albicans, Candida spp.</i>
	Procedimientos neuroquirúrgicos, dispositivos contaminados y preparaciones de fármacos	<i>Candida albicans, hongos saprófitos</i>
<b>Inmunosupresión inducida por tratamiento</b>	Neutropenia grave prolongada	<i>Aspergillus fuimigatus, Aspergillus spp.</i>
	Trasplante de órgano sólido	<i>C. albicans, Candida spp., A. fumigatus, Cryptococcus neoformans</i>
	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	<i>A. fumigatus, C. albicans, Candida spp., Pneumocystis jirovecii, Mucorales</i>
	Agentes biológicos	<i>Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus spp., P. jirovecii, hongos dimórficos, Mucorales</i>
<b>Inmunosupresión inducida por enfermedad</b>	Infección por VIH	<i>P. jirovecii, C. neoformans, Histoplasma capsulatum, Talaromyces marneffeii</i>
	Diabetes descontrolada	<i>Rhizopus oryzae, Mucormycetes</i>
	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	<i>A. fumigatus</i>
<b>Coinfección</b>	Tuberculosis	<i>A. fumigatus, Aspergillus niger, H. capsulatum, C. neoformans, C. albicans</i>
	Citomegalovirus	<i>P. jirovecii, Aspergillus spp</i>
	Infección por SARS-CoV-2	<i>A. fumigatus, Mucorales</i>
<b>Exposición Ambiental</b>	Trauma	<i>R. oryzae, Mucorales</i>

## INFECCIONES POR MUCORALES

Los hongos del orden Mucorales colonizan todo tipo de materiales orgánicos húmedos y representan una parte permanente del entorno humano. Son importantes desde el punto de vista económico como agentes de fermentación de productos de soja y productores de enzimas, pero también como parásitos de plantas y organismos de descomposición. Tienen una incidencia global reportada

de 0.0005 a 1.7 casos por millón de personas, mientras que en la India la prevalencia es de 140 casos por cada millón de personas.<sup>15</sup>

Varios taxones causan infecciones potencialmente mortales, predominantemente en pacientes con inmunidad alterada. El orden Mucorales ahora se ha asignado al filo Mucoromycota y está compuesto por 261 especies en 55 géneros. De estas especies aceptadas, se ha informado que 38 causan infecciones en humanos, como una entidad clínica conocida como mucormicosis.

En clasificaciones previas basadas en la morfología, los hongos que se reproducen por zigosporas, y en quienes se usó el término informal "zigomicetos", se clasificaron en el filo Zygomycota. Sin embargo, el filo Zygomycota fue abandonado porque no estaba respaldado por filogenias moleculares que incluyeran un mayor número de loci y taxones. Recientemente, Spatafora et al. (**Ver figura 1**)<sup>16</sup>, por medio de análisis filogenéticos determinó que los zigomicetos estaban compuestos por dos nuevos clados con una relación parafilética (Figura 1). Para cada uno de los dos clados se circunscribió un phylum: el Mucoromycota y el Zoopagomycota. Como consecuencia de la distancia filogenética y la separación taxonómica de los Mucorales y los Entomophthorales, el término "zigomicosis" (infecciones causadas por miembros de Zygomycota) fue abandonado y en su lugar se usó el término "mucormicosis" para infecciones causadas por miembros de los Mucorales y "entomophthoromycosis" para infecciones causadas por miembros de los Entomophthorales.<sup>17</sup>

Dentro de los Mucorales los principales géneros asociados a enfermedad son: *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* y *Cunninghamella*.<sup>18</sup>

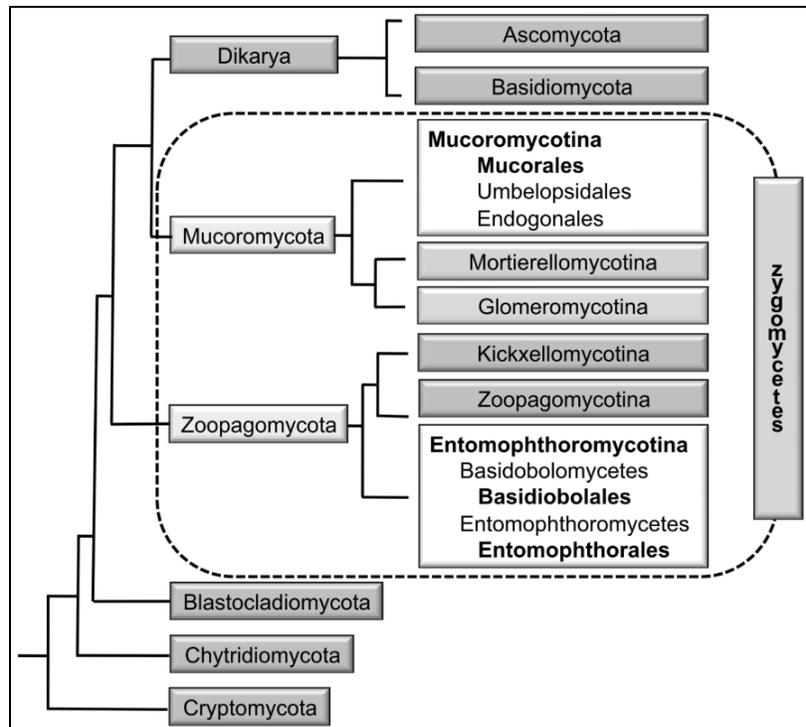


Figura 1.- Clasificación de los hongos zigomicetos incluyendo los mucorales según Spatafora. Los Taxones resalados en negro, incluyen especies patogénicas.<sup>17</sup>

La mucormicosis, al igual que otras enfermedades fúngicas invasivas, es una infección fúngica emergente, su incidencia ha ido en aumento, debido al incremento en el número de trasplante de órganos, pacientes con neoplasias malignas, pacientes con diabetes mellitus y al aumento en la frecuencia de desastres naturales (ejemplo: Tsunami de Indonesia en 2004 o los tornados de Missouri en 2011) y trauma.<sup>19</sup>

Estudios observacionales y experimentales, han demostrado que los fagocitos son la defensa primaria del huésped contra los hongos causantes de mucormicosis. Por lo que la disminución en su número absoluto, o la alteración en su función (hiperglucemia, acidosis, o administración de esteroides) tienen el mayor riesgo de mucormicosis invasivas.<sup>18</sup>

Un huésped sano con una barrera cutánea/mucosa intacta e inmunidad innata suele ser resistente al desarrollo de la enfermedad, aunque las esporas estén presentes de forma ubicua. La capa de moco del seno/pulmón tiene propiedades antimicrobianas y es pobre en nutrientes. Además, el huésped mantiene el hierro, un nutriente esencial, firmemente unido a las proteínas séricas para restringir el acceso a los patógenos en un proceso llamado inmunidad de nutrientes y mantiene un entorno pobre en hierro como estrategia de defensa contra la invasión de hongos. Los macrófagos tisulares fagocitan las esporas inhaladas y las matan. Si alguna espora escapa de los macrófagos y germina, las hifas inducen la quimiotaxis de los neutrófilos, que dañan las hifas y las fagocitan. Los neutrófilos producen metabolitos de oxígeno reactivo, perforina, péptidos catiónicos y enzimas y matan las esporas y las hifas por efecto citotóxico oxidativo. Los neutrófilos también producen citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón-gamma (INF- $\gamma$ ), interleucina-1b (IL-1b), que a su vez activan y reclutan otras células inflamatorias. Las plaquetas se activan al adherirse a las esporas e hifas de Mucorales, lo que conduce a la agregación y formación de coágulos, lo que da como resultado la supresión del crecimiento fúngico y la diseminación hematógena. Las células Natural Killer (NK) ejercen efectos citotóxicos directos e indirectos y dañan las hifas de Mucorales. Producen quimiocinas y citocinas como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GyM) y ejercen su efecto sobre otras células inmunitarias.<sup>20</sup>

## MUCORMICOSIS: FISIOPATOLOGÍA

Estos organismos, ha evolucionado y han adquirido para sí mismos, la capacidad de su crecimiento y metabolismo en condiciones ambientales altamente variables, con diversos factores de virulencia, así como la capacidad de una síntesis acelerada de la pared celular fúngica y la asimilación de hierro. La interacción entre el huésped-patógeno es crucial el desarrollo de la enfermedad. Las esporas necesitan entrar, evadir al sistema inmune y germinar, llevando a angioinvasión y diseminación.

El método de diseminación es la entrada de esporangiosporas en el organismo por:

- Inhalación,
- Ingestión de alimentos contaminados,
- Implantación en piel dañada, por trauma/cirugía/quemaduras
- Vía percutánea, por agujas o catéteres contaminados.<sup>20</sup>

Una vez, dentro del organismo las esporas interactúan con las células epiteliales, Cuando hay daño en el epitelio, las esporas se adhieren a las proteínas de la matriz extracelular en la membrana basal, la laminina y el colágeno IV por unión específica. Los mucorales secretan varias enzimas lipolíticas/glucosídicas, proteasas (proteasas aspárticas), que contribuyen a la destrucción del estroma y facilitan la invasión del huésped. Los Mucorales se adhieren a las células endoteliales mediante la expresión de proteínas homólogas de la cubierta de esporas (CotH). Las proteínas CotH son exclusivas de Mucorales y la virulencia depende del número de copias expresadas (3–7 copias expresadas en *Rhizopus*, *Mucor* y *Lichtheimia*

que causan enfermedad con mayor frecuencia en comparación con 1–2 copias en *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Saksenaea* y *Syncephalastrum* que causan enfermedades con menor frecuencia). Las proteínas CotH en los germinados se unen al receptor de la proteína reguladora de glucosa 78 (GRP78) en las células endoteliales. GRP78 es una proteína de choque térmico que es un receptor único de la célula huésped. La invasión es un proceso de dos pasos que implica la adhesión y la invasión provocada por GRP78. La interacción y la unión de CotH y GRP78 facilitan la endocitosis del hongo en la célula endotelial, lo que provoca su daño. Esta expresión de CotH y GRP78 se ve reforzada por la hiperglucemia y la disponibilidad de hierro en pH ácido.<sup>19 20</sup>

Para su crecimiento y replicación, los mucorales obtienen su nutrición del huésped, manipulando su ambiente y diseminándose por el escape al sistema inmune. El hierro es esencial para el crecimiento del hongo, sin embargo, en un huésped sano, el hierro está fuertemente unido a proteínas séricas. En modelos animales, se demostró que las concentraciones elevadas de hierro mejoran el crecimiento al inhibir la función de los fagocitos y disminuir la secreción de IFN- $\gamma$ , mientras que la privación de hierro provocó la apoptosis del hongo. Una condición médica que facilita la obtención de hierro para los *Mucorales* es la hiperglucemia y la cetoacidosis. La hiperglucemia provoca la glucosilación de las proteínas secuestradoras de hierro transferrina, ferritina y lactoferrina, lo que reduce su afinidad por el hierro y provoca el desplazamiento del hierro férrico mediado por protones, lo que da como resultado un aumento de los niveles de hierro libre incluso sin acidosis. La hiperglucemia también causa disfunción fagocitaria con defectos

mal caracterizados. La presencia de cuerpos cetónicos como el  $\beta$ -hidroxibutirato [BHB] y el bajo pH en los vasos sanguíneos perjudican fuertemente la capacidad de la transferrina para quelar el hierro. El hierro sérico disponible aumentado es transportado intracelularmente por el sistema permeasa-reductasa. La glucosa, el hierro y el BHB inducen la expresión de GRP78 y CotH, y esta expresión mejorada da como resultado el crecimiento del hongo y el aumento de la invasión fúngica con la subsiguiente lesión del endotelio. Mientras que otras formas de obtener hierro del huésped, es usando permeasas de hierro de alta afinidad (FTR1), así como quelantes (sideróforos, rizoferrina) y a través de la captación del grupo hemo intracelularmente, el hierro férrico se obtiene por acción de la hemooxigenasa en el citoplasma. Alternativamente, el hierro férrico del hemo se obtiene por la acción del sistema reductasa-permeasa. Independientemente de la ruta de entrada o el sitio anatómico involucrado, el sello patológico de la mucormicosis es hemorragia, trombosis, infarto y necrosis tisular. La inflamación es predominantemente neutrofílica, supurante granulomatosa o escasa/mínima. El hongo es angioinvasivo (tigmotropismo), se disemina por vía hematógena provocando afectación multiorgánica. Además de la angioinvasión, el hongo también se disemina por extensión retrógrada a lo largo de los nervios y la invasión perineural ocurre simultáneamente con la angioinvasión.<sup>19 20</sup> Además, otro factor de riesgo para el desarrollo de mucormicosis es el uso prolongado (> 3 semanas) de dosis de altas de corticoesteroide (Prednisona, o su equivalente de 1 mg/kg/d), ya que alteran la migración de los fagocitos, así como la ingestión y fusión de los fagolisosomas en los macrófagos.<sup>21</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clasificación clínica de la mucormicosis se establece según el sitio anatómico de infección, que refleja los sitios de entrada del hongo al organismo. Puede presentarse de forma rino-orbito-cerebral, pulmonar, cutánea/subcutánea, gastrointestinal o diseminada. Como se mencionó previamente la característica histopatológica es la necrosis resultante de la angioinvasión, con alto riesgo de sobreinfección bacteriana. Debido a su rápida progresión a menos que se identifiquen los factores de riesgo, aunado a una terapia antifúngica apropiada y el manejo quirúrgico correspondiente.<sup>10</sup> La infección rino-orbito-cerebral se define como una infección originada en los senos paranasales, los signos iniciales pueden ser dolor en dichas cavidades, congestión nasal, fiebre, edema de tejidos blandos y cefalea; la cual de no ser tratada tempranamente, progresa rápidamente tejidos vecinos provocando trombosis y necrosis, con costras negruzcas en paladar o mucosa nasal. Esta extensión puede afectar los ojos, con síntomas de visión borrosa o amaurosis, con posterior progresión a Sistema Nervioso Central, manifestándose como alteración en el estado de conciencia, afección de los nervios craneales y abscesos cerebrales (**Ver tabla 3**).<sup>22</sup>

**Tabla 3.- Manifestaciones clínicas de mucormicosis [18]**

	Factores de Riesgo	Patogénesis de la enfermedad	Manifestaciones clínicas	Tasa de Mortalidad
<b>Rino-orbito-cerebral</b>	DT2, Malignidad, HSCT, SOT	Inhalación de esporangiosporas en los senos paranasales, puede haber diseminación al paladar, senos esfenoidales, seno cavernoso (llevando	Sinusitis, Celulitis periorbitaria, dolor ocular/facial, visión borrosa, inflamación orbitaria, proptosis, cambios en la motilidad ocular, cefalea.	50% o mayor, dependiente del grado de inmunosupresión

		a involucro orbitario) y tejido cerebral.		
<b>Pulmonar</b>	Neutropenia, Quimioterapia de inducción, HSCT con GVHD, trasplante pulmonar	Invasión de hifas de los vasos sanguíneos pulmonares, que pueden resultar en hemorragia, trombosis, isquemia e infartos distales	Fiebre de alto grado prolongada (> 38°C); tos no productiva, obstrucción de la vía aérea por lesiones traqueales o endobronquiales; hemoptisis masiva	66% o mayor dependiendo del grado de inmunosupresión
<b>Gastrointestinal</b>	Neonatos prematuros, niños desnutridos, DT2, inmunosupresión	Ingestión de leche contaminada con esporas, bebidas alcohólicas, derivados del maíz, remedios herbales u homeopáticos.	Masa o perforación de apéndice, ciego, o estómago, pacientes con fiebre y neutropenia, pueden presentarse con fiebre, tiflitis y hematoquezia	85%
<b>Cutánea</b>	Trauma/Quemaduras de la piel en pacientes susceptibles	Inoculación directa de esporas fúngica en la piel, puede progresar a forma diseminada	Variando de forma localizada con progresión gradual hasta enfermedad fulminante con diseminación hematogena.	Variable, dependiendo de la gravedad de la enfermedad: una sería con mortalidad del 25%
<b>Diseminada</b>	Sobrecarga de hierro, inmunosupresión grave, neutropenia profunda, leucemia aguda	Diseminación hematogena desde un órgano, el principal órgano asociado a diseminación es el pulmón	Síntomas variables dependiente de la localización de la enfermedad y el grado de invasión vascular	Fatal sin el tratamiento apropiado
<b>HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Trasplante de células madre hematopoyéticas), GVHD: Graft versus host disease (Enfermedad injerto contra huésped)</b>				

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mucormicosis es difícil y depende de la capacidad de la disponibilidad de técnicas de imagen, personal entrenado en su estudio microbiológico e histológico. Un alto nivel de sospecha es requerido para el abordaje y tratamiento apropiado. En pacientes con neoplasia hematológica, la realización de

TC de tórax está recomendada para la detección del “halo invertido”, o búsqueda de datos de oclusión vascular con Angiotomografía. En pacientes diabéticos con banderas rojas sugestivas de mucormicosis (parálisis de nervios craneales, diplopía, dolor en senos paranasales, proptosis, edema periorbitario, síndrome de ápex orbitario, úlcera palatina) <sup>23</sup> se recomienda la realización de TC de cráneo o IRM de encéfalo, según la sospecha de afección ocular o cerebral. Si la sospecha es alta para mucormicosis, entonces es necesaria la realización de biopsia. Dado la rápida progresión de mucormicosis se recomienda fuertemente la realización de estudio tomográfico de manera semanal, en especial con paciente inestable.<sup>24</sup> Si bien el examen microscópico directo no es diagnóstico, la identificación de mucorales en la muestra, con la presencia de manifestaciones clínicas y en el huésped susceptible debe aumentar la sospecha de infección. Para confirmar la infección de manera histopatológica, se debe demostrar la presencia de hifas no pigmentadas en muestras de tejido, por medio de tinciones de Hematoxilina-Eosina, Tinción de ácido-peryódico de Schiff (PAS) o tinción de metenamina de plata de Grocott-Gomori (GMS), o ambos. Por estos medios, las hifas tienden a tener un grosor de 6 a 25  $\mu\text{m}$ , no septados o pauciseptados, además de parecer listones, con patrones de ramificación irregulares (debido a la presión ejercida por los tejidos circundantes), pudiendo presentar artefactos por el tejido en el que se encuentren simulando septos; por lo que la anchura y el aspecto de cordón es más característico que los septos o los ángulos de ramificación. Además de los hallazgos de infartos hemorrágicos, necrosis coagulativa, angioinvasión infiltración neutrofílica, e invasión perivascular. El diagnóstico es difícil, y suelen haber errores de identificación entre infección por mucorales o por *Aspergillus spp.*<sup>24</sup>

La invasión fúngica confirmada, requiere el cultivo del tejido tomado del sitio de infección, para la identificación de especie, así como susceptibilidad a antifúngicos (lo cual no es ampliamente apoyado, si no solo en el contexto de falla terapéutica. Además, es difícil en países en vías de desarrollo, donde la identificación de género está dada solo por morfología, y más difícil aún determinar la susceptibilidad). El cultivo se debe realizar antes de la homogenización de la muestra, incubando en medios selectivos o no selectivos de hongos, demostrando crecimiento generalmente rápido en 3 a 4 días, mientras que es recomendable la incubación de 2 muestras a 30 y 37°C respectivamente. La morfología microscópica muestra hifas no pigmentadas, no septadas o pauci-septadas, con angulaciones de sus hifas generalmente a 90°, mejor identificables a comparación del estudio histopatológico.<sup>25</sup> El uso de métodos moleculares, tanto en muestras frescas, como en secciones embebidas en formalina, sin embargo, su uso no esta recomendación moderada, dado la falta de métodos estandarizados (**Ver figura 2**).<sup>24</sup>

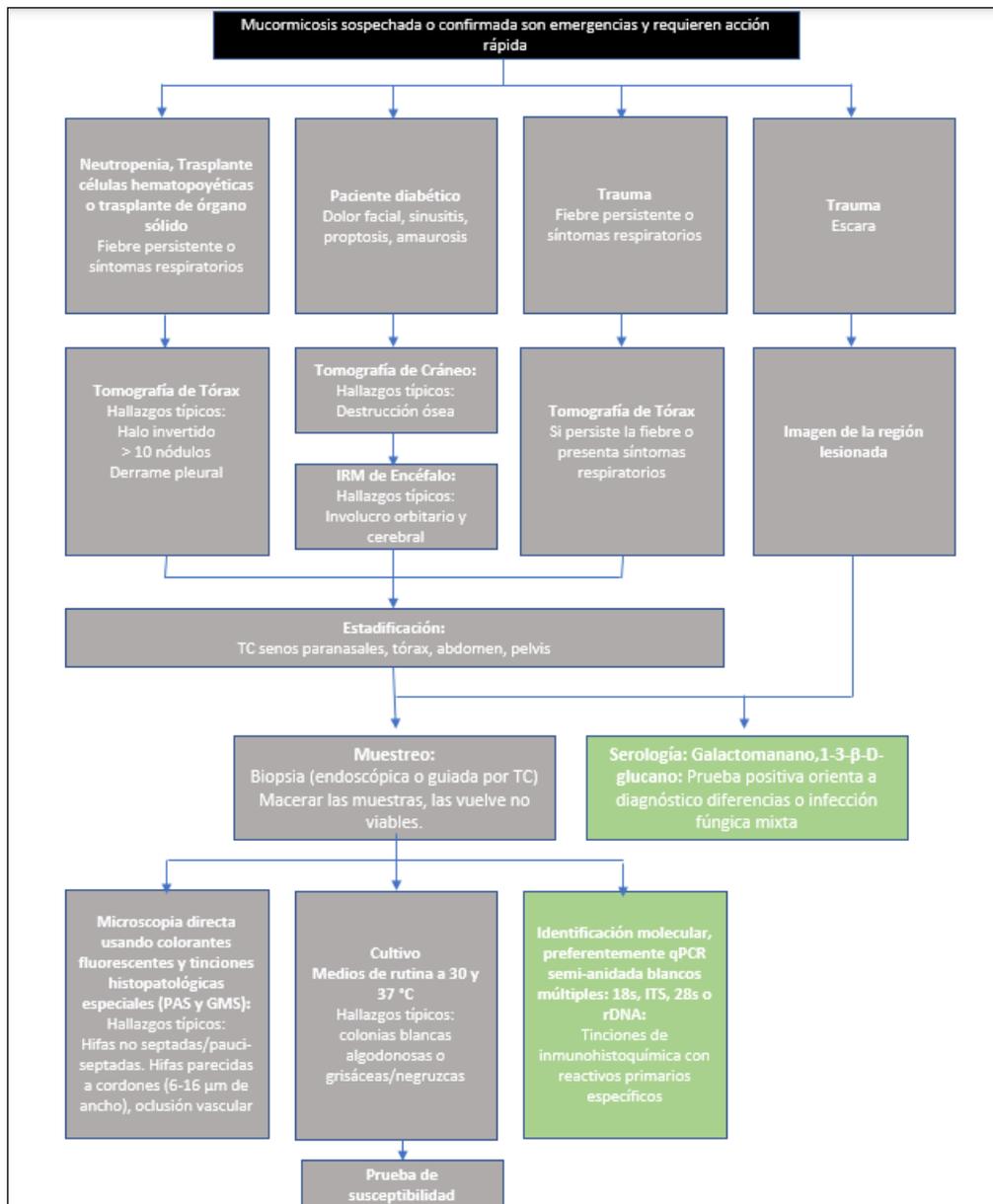


Figura 2.- Algoritmo diagnóstico de la Mucormicosis según la guía global para el diagnóstico y tratamiento según ECMM-MSG.<sup>24</sup>

## TRATAMIENTO

El adecuado tratamiento efectivo de la mucormicosis depende de la disponibilidad del equipo quirúrgico, cuyo objetivo es controlar el foco infeccioso, obtener tejido para el estudio histopatológico, así como para su estudio microbiológico en cultivo,

esta medida terapéutica deberá ser repetida para resección o desbridamiento según sea necesario; mientras que desde la sospecha diagnóstica de mucormicosis, el tratamiento farmacológico debe ser instaurado inmediatamente.

Las guías internacionales recomiendan de primera línea el uso de Anfotericina B liposomal, con dosis que varían de 5-10 mg/kg/d, La respuesta al tratamiento debe ser evaluada por estudios imagenológicos semanales. Mientras que otros fármacos pertenecientes a los Azoles, como el Isavuconazol y el Posaconazol han sido autorizados en Estados Unidos como terapia de primera línea, o como terapia de rescate. La terapia combinada de antifúngicos se planteó pudiera mejorar la cura y sobrevida de los pacientes, sin embargo, no se han demostrado beneficios claros, y se añaden eventos de toxicidad, interacciones, y aumento en el costo del tratamiento. La duración del tratamiento necesario para mucormicosis es desconocida, se han dado desde semanas a meses, según la recuperación de la condición que llevo a dicha infección, es decir, control de la diabetes, resolución de la neutropenia, suspensión o desescalamiento de las dosis altas de esteroide; por lo que el tratamiento puede ser continuado hasta la resolución de signos y síntomas de infección y mejoría radiológica.<sup>24</sup>

## MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad inflamatoria multisistémica ocasionada por el virus SARS-CoV-2, la cual ha ocasionado una pandemia devastadora por su mortalidad, y ha puesto a prueba la capacidad hospitalaria del mundo en cuanto a diagnóstico, tratamiento y cobertura de

vacunación. Aunque la dexametasona ha demostrado ser beneficiosa en algunos grupos de pacientes con COVID-19 que han sido hospitalizados, podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones invasivas por hongos.<sup>26</sup>

Además del papel reconocido de la cetoacidosis, la hiperglucemia y el metabolismo del hierro en la patogénesis de la mucormicosis, existen otros factores involucrados en la fisiopatología de la COVID-19 que podrían alterar o potenciar la infección por mucormicosis como (i) el papel de la ferritina, [ii] el hierro sérico alto, (iii) ) la endotelitis inducida por radicales libres, (iv) la activación de hepcidina por mimetismo viral, (v) la regulación al alza de la proteína receptora de glucosa (GRP78) se analizan en la fisiopatología. Con la segunda ola de COVID-19, el subcontinente de la India ha tenido un aumento dramático de la infección por mucormicosis en pacientes recuperados de COVID-19. Esta asociación ha sido documentada en diversos reportes de casos/series de casos y experiencias institucionales. Además, la mortalidad asociada con esta infección fúngica está emergiendo como una causa de preocupación en el subcontinente indio.<sup>27</sup>

La definición de mucormicosis asociada a COVID-19 en su forma pulmonar, solo se ha establecido en el Consenso de la Fungal Infection Study Forum y la Academy of Pulmonary Sciences de la India, concluyendo como la infección por mucormicosis al momento del diagnóstico o dentro de los primeros 3 meses posterior a la confirmación de COVID-19. Aunque una revisión de casos de 18 países publicada 3 meses previos, ya definía como mucormicosis asociada a COVID-19, sin especificar sitio anatómico en el mismo lapso. Se observó predominio de la forma rino-orbito-cerebral, seguida de la presentación pulmonar, conservado ciertos

factores predisponentes como la Diabetes descontrolada, así como el uso de corticosteroides.<sup>27</sup>

El enfoque estándar para el manejo de la mucormicosis asociada a COVID-19 son similares al manejo de la mucormicosis en pacientes sin COVID-19, que se describen en la guía global ECMM-MSG. Sin embargo, en el contexto de países de mediano o bajos recursos el uso de Anfotericina B Deoxicolato (1-1.5 mg/kg/d) se mantiene como una alternativa viable, con vigilancia estrecha de los posibles efectos adversos asociados a este polieno, y en caso de no contar con ninguna formulación de Anfotericina, o de alguno de los azoles de primera línea, se considera el uso de Itraconazol, con vigilancia de función hepática, interacciones farmacológicas e idealmente con monitoreo de niveles séricos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de estas infecciones oportunistas, la enfermedad fúngica invasiva (EFI) es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos especialmente aquellos con patologías onco-hematológicas, tumores sólidos, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o de órgano sólido, así como para aquellos pacientes que reciben agentes inmunosupresores como altas dosis de esteroides, terapias contra factor de necrosis tumoral, así como también con patologías metabólicas como Diabetes Mellitus.

La mucormicosis es una EFI devastadora con altas tasas de mortalidad que rondan entre 35-100% dependiendo de las características del paciente, sitio de afección anatómica. Su incidencia parece ir en aumento a nivel mundial, debido a un aumento en la sospecha, en las técnicas diagnósticas y al aumento de incidencia en los factores predisponentes en especial en pacientes oncológicos, así como los pacientes con Diabetes Mellitus.

Los desenlaces clínicos en los pacientes con esta infección fúngica invasiva varían de acuerdo con las características de los pacientes, así como su área geográfica, principalmente por dada la limitación en opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas. En Alemania Rothe et, al. en 2021, reportaron en un estudio retrospectivo una mortalidad del 100% (15 pacientes) en pacientes críticamente enfermos, donde el 80% tenían una condición de inmunosupresión, siendo la principal manifestación la pulmonar, seguida de la rino-orbitaria. La India es un país

que ha experimentado un aumento en la incidencia de mucormicosis, reportando mortalidad entre el 45-90%; Patel et, al. Realizaron un estudio multicéntrico observacional en 2019 en la India, incluyendo 465 pacientes en un lapso de 18 meses, documentando una mortalidad del 52%, siendo el principal factor predisponente la presencia de Diabetes mellitus tipo 2, y la forma rino-sinusal la presentación más frecuente. En México, Bonifaz et, al. En el 2020, publicaron un estudio retrospectivo con una serie de 214 pacientes en 35 años, mostró una respuesta a tratamiento en el 58.5% de los pacientes, siendo Diabetes Mellitus tipo 2, el principal factor de riesgo, y la presentación rino-orbito-cerebral, la más frecuente

La información encontrada en la literatura médica internacional con referencia a la infección por Mucorales deriva de series de casos o estudios pequeños en poblaciones específicas, mucha de ellas en centros oncológicos. Considerando la alta mortalidad asociada a esta entidad nosológica, se propuso la realización de un estudio descriptivo, retrospectivo, que recolecte las características clínicas y desenlaces de los pacientes con infección por mucorales en la población atendida en el Centro Médico Nacional “La Raza”, en la Ciudad de México, durante el 2017 al 2021, ya que al ser un centro de referencia de tercer nivel, las características clínicas y desenlaces pueden ser diferentes debido a un envío tardío, que comprometa el tiempo de diagnóstico así como de inicio de tratamiento, por lo que toma importancia este estudio.

## JUSTIFICACIÓN

La información obtenida de este estudio ayudará a conocer las características clínicas y desenlaces de los pacientes con infección por Mucorales, en un centro de referencia de tercer nivel en la Ciudad de México, así como evaluar áreas de oportunidad que deriven en la implementación de estrategias que mejoren la atención a esta entidad nosológica con alta mortalidad, tanto en su manejo médico como quirúrgico, que puedan disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con mucormicosis atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 2017 a 2021?

## HIPOTESIS DE TRABAJO

La presentación de mucormicosis rinocerebral es la manifestación clínica más frecuente en los pacientes con diabetes tipo 2.

## OBJETIVOS

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”, en el periodo de 2017 a 2021.

### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

- Describir el desenlace hospitalario de los pacientes con mucormicosis atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”, en el periodo de 2017 a 2021.
- Comorbilidades más frecuentes en el desarrollo de mucormicosis.
- Describir las características socio-demográficas de la población estudiada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **a) Diseño del estudio**

Observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

### **b) Tipo de estudio**

Serie de casos.

**c) Lugar o sitio del estudio**

Centro Médico Nacional “La Raza”

**d) Criterios de selección de la muestra**

**Criterios de entrada**

**Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes de ambos sexos.
- Expedientes de pacientes  $\geq 18$  años.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de mucormicosis por cultivo o por histopatología.

**Criterios de eliminación:**

- Expedientes incompletos.

**Criterios de no inclusión:**

- Expedientes de pacientes que no cumplan con diagnóstico confirmado de mucormicosis por cultivo o por histopatología.

## MUESTRA

Muestreo no probabilístico, obtenida a conveniencia, ya que al ser una serie de casos se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de mucormicosis, según los cultivos reportados con desarrollo de hongos filamentosos del orden de los mucorales como positivos en el laboratorio de Micología.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Indicador
<b>Género</b>	Características fenotípicas que definen a hombres y mujeres	Género asignado por el investigador basado en el fenotipo	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la actualidad	Años cumplidos según fecha de nacimiento del paciente	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
<b>Diabetes tipo 2 (DT2)</b>	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente	Glucemia sérica en ayuno $\geq 126$ mg/dl, HbA1c $\geq 6.5\%$ Glucemia $\geq 200$ mg/dl posterior una carga de glucosa oral de 75gr o glucemia $\geq 200$ mg/dl al azar con síntomas clásicos de DT2 o antecedente de diagnóstico de DT2 previo a inclusión en protocolo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Enfermedad crónica caracterizada por aumento sostenido de las cifras de presión sanguínea por encima de los límites establecidos como normales	2 o más determinaciones de TA $\geq 140/90$ mmHg	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Cetoacidosis Diabética</b>	Trastorno metabólico grave, caracterizada por hiperglucemia, cetonemia y acidosis metabólica de anión GAP amplio, como descompensación en pacientes con DT1 y DT2	Diagnóstico de Cetoacidosis diabética documentada en el expediente clínico que cumpla:  Glucosa sérica: $> 250$ mg/dl Cetonuria Bicarbonato: $< 18$ mEq/L pH arterial: $< 7.3$ Anión GAP: $> 10$	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>	Síndrome en el cual la función de los riñones se mantiene disminuida por más de tres meses	Disminución de la función renal, caracterizada por TFG menor de 60 ml/kg/1.73m <sup>2</sup> , según antecedentes mencionados en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Inmunosupresión</b>	Supresión del sistema inmune y su habilidad de combatir infecciones y otras enfermedades	Condición de inmunosupresión secundaria o iatrogénica documentada en el expediente clínico:  Uso esteroide: $> 1$ mg/kg/d mg de prednisona o su equivalente por más de 3 semanas. <sup>AA</sup>  Neoplasia Hematológica: Presencia de Leucemia o Linfoma  Neoplasia Sólida  Trasplante de órgano sólido	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

		Trasplante de células hematopoyéticas		
<b>Antecedente de COVID-19</b>	Antecedente de haber cursado con diagnóstico de COVID-19, dentro de los 12 meses previos al diagnóstico de mucormicosis	Antecedente de haber cursado con diagnóstico de COVID-19, dentro de los 3 meses previos al diagnóstico de mucormicosis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Uso de Esteroide por COVID-19</b>	Antecedente de uso a cualquier dosis, de esteroide oral o intravenoso, dentro de los 3 meses previos al diagnóstico de mucormicosis	Antecedente de uso a cualquier dosis, de esteroide oral o intravenoso, dentro de los 3 meses previos al diagnóstico de mucormicosis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Corticoesteroide utilizado</b>	Clase de esteroide con propiedades anti-inflamatorias	Corticoesteroide utilizado como tratamiento en pacientes con COVID-19	Cualitativa nominal politómica	1: Dexametasona, 2: Prednisona, 3: Metilprednisolona
<b>Mucormicosis confirmada</b>	Infección fúngica invasiva causada por hongos del género <i>Mucoromycota</i>	Evidencia Microscópica (Histopatológica, Citopatológica, o examen en fresco de hifas o levaduras), Cultivo (Con evidencia de levaduras o hifas obtenidas de cultivo de sitio estéril) <sup>BB</sup>	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Infección actual por virus SARS- COV-2</b>	Infección ocasionada por virus SARS-CoV-2	Documentación en expediente clínico de prueba de antígeno o PCR para SARS CoV-2 positiva, con inicio de síntomas dentro de los 15 días previos a Hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Mucormicosis asociada a COVID-19</b>	Infección por Mucorales al momento del diagnóstico o dentro de los primeros 3 meses posterior a la confirmación de COVID-19	Infección por Mucorales al momento del diagnóstico o dentro de los primeros 3 meses posterior a la confirmación de COVID-19 confirmado por cultivo o reporte histopatológico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Cultivo para hongos</b>	Método diagnóstico que utiliza medios de cultivo selectivos (Agar Sabouraud) que facilitan el crecimiento de distintos hongos	Evidencia en Laboratorio de cultivo para hongos	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Sitio anatómico de toma de cultivo</b>	Sitio anatómico de toma de muestra para cultivo de hongos y biopsia	Sitio anatómico de toma de muestra para cultivo de hongos y biopsia	Cualitativa Politómica nominal	1= Cavidad nasal; 2= Paladar; 3= Seno Craneal; 4= Lavado Bronquioalveolar
<b>Identificación fúngica</b>	Resultado por identificación morfológica por medio de cultivo de hongo de la familia de mucorales, o por histopatología de muestra de tejido sospechoso de identificación por mucorales	Género de hongo de la familia de los mucorales identificado por cultivo o por histopatología	Cualitativa Politómica nominal	0= Sin identificación 1= <i>Rhizopus spp.</i> 2= <i>Mucor spp.</i> 3= <i>Cunninghamella.</i> 4= Absidia; 5= <i>Rhizomucor</i>
<b>Desenlace en la hospitalización</b>	Resultado de las intervenciones médico-quirúrgicas en el paciente con mucormicosis	Resultado de las intervenciones médico-quirúrgicas en el paciente con mucormicosis	Dicotómica nominal	Alta a domicilio O Defunción

<b>Glucosa</b>	Monosacárido utilizado como fuente de energía en metabolismo aerobio y anaerobio	Glucosa plasmática cuantificada al ingreso	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Creatinina</b>	Producto del metabolismo energético muscular, usado para estimación de la función renal	Creatinina plasmática obtenida al ingreso	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Alanina aminotransferasas</b>	Enzima hepática que cataliza la transferencia de un grupo amino (NH <sub>2</sub> ) de la alanina al ácido α-cetoglutarico dando lugar a piruvato y glutamato	Determinación sérica de ALT cuantificada al ingreso	Cuantitativa continua	U/L
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	Enzima hepática que cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxalacetato	Determinación sérica de AST cuantificada al ingreso	Cuantitativa continua	U/L
<b>Hemoglobina</b>	Proteína presente en los eritrocitos encargadas del transporte de oxígeno	Cuantificación de hemoglobina en sangre a través de biometría hemática	Cuantitativa continua	g/dl
<b>Leucocitos</b>	Células sanguíneas originadas en la médula ósea, encargadas de realizar funciones de inmunidad innata y adaptativa	Conteo de leucocitos presentes en sangre a través de biometría hemática	Cuantitativa continua	Células / μl
<b>Neutrófilos</b>	Células sanguíneas pertenecientes a los leucocitos, que inician la respuesta de inmunidad innata	Conteo de neutrófilos presentes en sangre a través de biometría hemática	Cuantitativa continua	Células / μl
<b>Plaquetas</b>	Conteo plaquetario en biometría hemática	Conteo de plaquetas presentes en sangre a través de biometría hemática	Cuantitativa continua	Plaquetas/ μl
<b>Linfocitos</b>	Conteo de neutrófilos en biometría hemática	Conteo de neutrófilos presentes en sangre a través de biometría hemática	Cuantitativa continua	Células / μl
<b>Tratamiento médico con Anfotericina</b>	Tratamiento con alguna formulación de Anfotericina	Documentación en expediente de haber recibido tratamiento con alguna formulación de Anfotericina	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Duración de tratamiento</b>	Tiempo que el paciente recibió tratamiento antifúngico	Tiempo que el paciente recibió tratamiento antifúngico, documentado en el expediente	Cuantitativa continua	días
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Manejo invasivo realizado por los servicios quirúrgicos, para control de foco	Manejo invasivo realizado por los servicios quirúrgicos, para control de foco	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Tiempo de hospitalización</b>	Días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta el egreso del paciente	Días transcurridos desde el ingreso hasta el desenlace hospitalario	Cuantitativa, discreta	Días

<b>Reporte Histopatológico de Mucormicosis</b>	Resultado de tinciones realizadas en tejido tomado de biopsia, con datos sugestivos de infección por mucorales (angioinvasión, estructuras fúngicas, necrosis)	Resultado de tinciones realizadas en tejido tomado de biopsia, con datos sugestivos de infección por mucorales (angioinvasión, estructuras fúngicas, necrosis)	Cualitativo nominal dicotómico	Compatible con mucormicosis  No compatible con mucormicosis
<b>Coinfección bacteriana</b>	Presencia de infección bacteriana sobreagregada al proceso fúngico	Presencia de infección bacteriana sobreagregada al proceso fúngico	Cualitativa nominal dicotómica	Si  No

<sup>AA</sup> Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. Blood [Internet]. 2011 [citado el 28 de agosto de 2022];118(5):1216–24. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/118/5/1216/28983/How-I-treat-mucormycosis>

<sup>BB</sup> De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 [citado el 9 de junio de 2022];46(12):1813–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462102/>

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó la búsqueda intencionada en el laboratorio de microbiología de los reportes de cultivos con desarrollo de hongos del género de los Mucorales, para posteriormente proceder a la identificación de los expedientes de los pacientes, y verificar que cumplan los criterios de inclusión. Una vez captados los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se procedió a recabar la información que se propuso como variables a través de una revisión más exhaustiva del expediente clínico, buscando datos demográficos, comorbilidades, antecedente de condición de inmunosupresión, resultados de laboratorio al ingreso a hospitalización, así como el aislamiento microbiológico. Así como también el tiempo de estancia hospitalaria, y el desenlace hospitalario determinado como defunción intrahospitalaria o egreso a su domicilio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva a través de frecuencias simples y el cruce de variables. Las variables continuas serán valoradas obteniendo media y desviación estándar para las que presenten una distribución normal. En las variables cualitativas nominales u ordinales se obtendrán frecuencias y porcentajes

## ASPECTOS ÉTICOS

Respecto a la normativa internacional cumple con la Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última actualización en Fortaleza, Brasil (2013), así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres humanos.

En México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y la IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales

Debido a que solo se revisarán expedientes clínicos no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I (Investigación sin riesgo) y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes. No existe ningún conflicto de interés por los investigadores que participan en este protocolo. El presente estudio no brindará ningún beneficio para la población estudiada, se incluirá a todos los pacientes con esta patología sin importar su condición de vulnerabilidad. Siendo un estudio con un beneficio hacia poblaciones futuras con esta entidad nosológica, debido a su identificación temprana, es decir, mayor beneficio que riesgos.

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, además de ser de nulo riesgo para el paciente, ya que se realizará revisión de expedientes, no se incluirá carta de consentimiento informado por escrito, previa autorización del comité local de ética en investigación.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### **Recursos**

#### **1) Recursos humanos**

Los médicos participantes en el estudio (Dr. Bernardo Francisco Pérez Orozco y Dr. Juan Gerardo Ortiz de la Cruz) se harán responsables del reclutamiento de datos a través del expediente clínico, así como su resguardo y procesamiento de estos.

#### **2) Recursos físicos**

Se empleará el espacio físico del área de archivo clínico, y laboratorio para búsqueda de datos microbiológicos.

#### **3) Materiales**

Revisión de expediente clínico, uso del sistema de cómputo del hospital de infectología para revisión de estudios de laboratorio, así como revisión de cuadernos del área de laboratorio.

#### **4) Financiamiento**

No contamos con ningún financiamiento.

#### **5) Factibilidad**

El estudio es factible porque tenemos los recursos, la infraestructura y el personal para realizarlo con adecuados parámetros de calidad y bioseguridad.

## RESULTADOS

Se revisaron los registros del área de Micología del laboratorio de Microbiología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, identificando a aquellos cuyas muestras hayan sido enviadas por sospecha de mucormicosis, en el periodo de 2017 a 2021.

Se documentó en dichos registros a 30 pacientes con muestras enviadas por sospecha de mucormicosis, de los cuales 23 cumplieron con los criterios de inclusión (diagnóstico confirmado de mucormicosis por cultivo o por histopatología) (Ver figura 1).

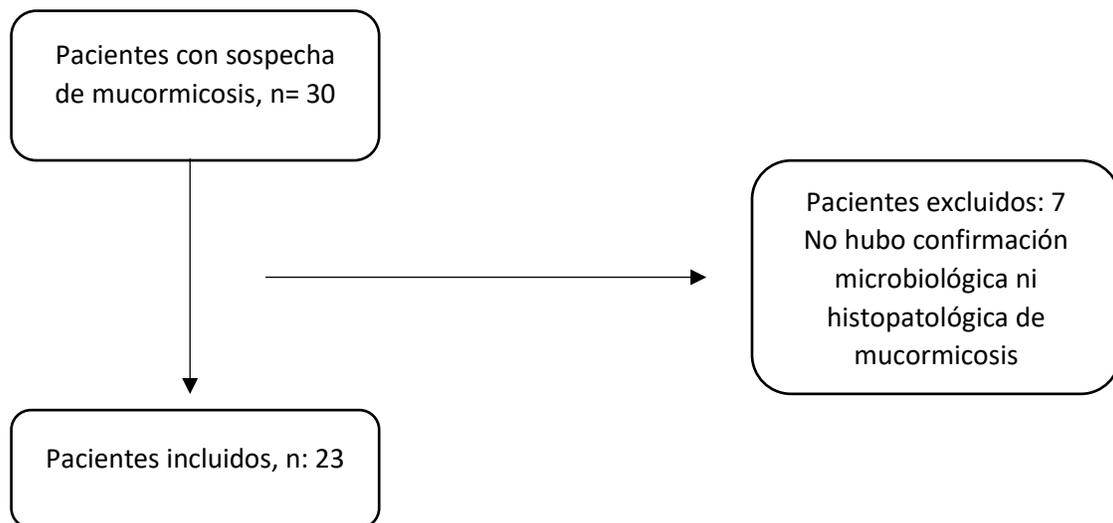


Figura 1. Selección de pacientes para el estudio.

---

De los pacientes incluidos el 61% (n= 14) fueron hombres y el restante 39 % (n= 9) fueron mujeres. La edad promedio de los pacientes en general fue de 51.8 años  $\pm$  13.7 años, la edad promedio en mujeres fue de 50.8 años  $\pm$  7.7 años, mientras que en los hombres fue de 52.5 años  $\pm$  16.8 años.

El 100% de los pacientes cursaban con una comorbilidad, de los cuales el 95.6% (n= 22) eran patologías crónico-degenerativas, mientras que un paciente presentó como única comorbilidad el diagnóstico de una neoplasia hematológica. Las principales patologías fueron: Diabetes Tipo 2 en el 65.2% (n= 15), mientras que el 17.4% (n= 4) cursaban con la asociación de Diabetes Tipo 2 e Hipertensión Arterial, un paciente con Diabetes Tipo 2 e inmunosupresión por antecedente de Trasplante Renal y un paciente con antecedente de Diabetes Tipo 1. De los pacientes con antecedente de Diabetes (tipo 1 y 2; n=21), el 43.4% (n= 10), ingresaron complicados con Cetoacidosis Diabética (Ver tabla 1).

<b>Tabla 1.- Datos demográficos</b>			
	Total (%)	Sobrevivientes (%)	No Sobrevivientes (%)
<b>Pacientes (%)</b>	23 (100)	15 (100)	8 (100)
<b>Mujeres (%)</b>	9 (39)	6 (40)	3 (37.5)
<b>Hombres (%)</b>	14 (61)	9 (60)	5 (62.5)
<b>Edad (%)</b>	51.8 (±13.7)	51 (±15.1)	53.5 (±9.3)
<b>DT2 (%)</b>	21 (91)	13 (86.6)	8 (100)
<b>Cetoacidosis Diabética (%)</b>	10 (43.4)	5 (33.3)	5 (62.5)
<b>Hipertensión (%)</b>	4 (17.4)	2 (13.3)	2 (25)
<b>Inmunosupresión (%)</b>	3 (13)	1 (6.6)	2 (25)
* Neoplasia hematológica	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)
* Trasplante Renal	1 (4.3)	0	1 (4.3)
<b>Casos Prepandemia (%) (2017-2019)</b>	7 (30.4)	6 (40)	1 (12.5)
<b>Casos en Pandemia (2020-2021) (%)</b>	16 (69.5)	9 (60)	7 (87.5)
<b>Mucormicosis asociada a COVID-19</b>	8 (34.8)	3 (20)	5 (62.5)

Se realizó impronta para examen en fresco con KOH en el 69.5% (n= 16) de los pacientes, de las cuales se reportó positiva (presencia de hifas cenocíticas, aseptadas) en el 93.7% (n= 15), de los cuales 14 (93.3%) tuvieron desarrollo en el cultivo. El 12.5% (n= 2) restante se reportaron como negativas, una de las muestras presentó desarrollo microbiológico, mientras que en la otra no hubo desarrollo. Al total de los pacientes se les tomó biopsia para evaluación histopatológica (Ver Figura 2).



Figura 2. Examen directo con KOH (impronta 40x;  
cortesía del área de Micología del laboratorio del Hospital de Infectología)

---

La confirmación microbiológica mediante cultivo se documentó en el 78% (n= 18) de los casos. El principal agente etiológico identificado fue *Rhizopus spp.* en el 60.8% (n= 14); en segundo lugar, *Mucor spp.* en el 13% (n= 3), y un paciente con identificación de *Cunningamella spp.* En el 95.6% del total de pacientes (n= 22) se realizó estudio histopatológico, encontrado en todas las muestras datos compatibles con estructuras fúngicas compatibles con mucormicosis.

Se realizó diagnóstico de mucormicosis en 5 pacientes por histopatología por ausencia de desarrollo en el cultivo para hongos (Ver figura 3 y 4).

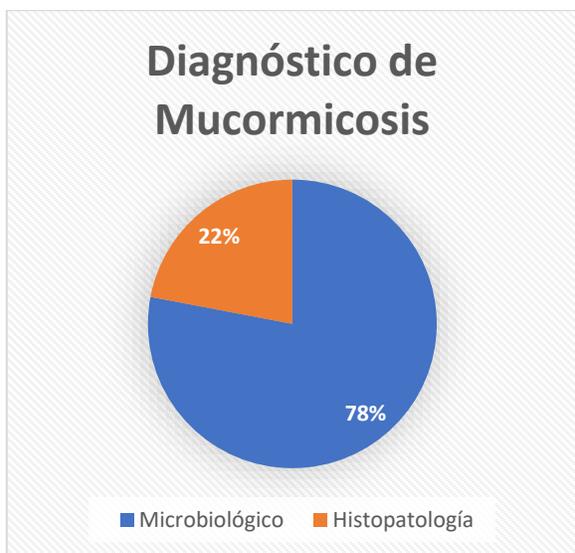


Figura 3. Forma de diagnóstico de Mucormicosis

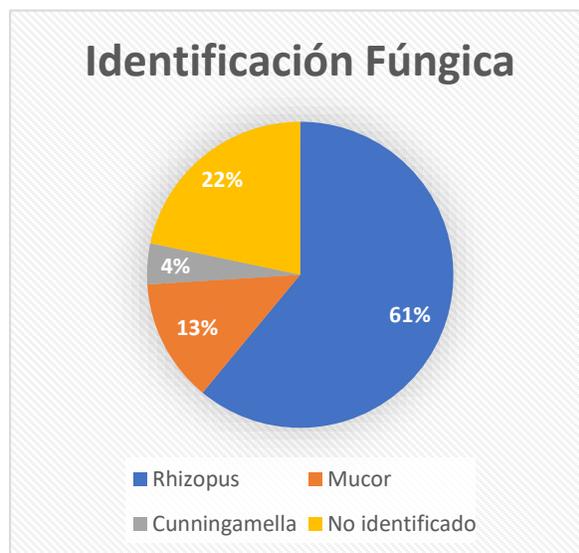


Figura 4. Agentes fúngicos identificados

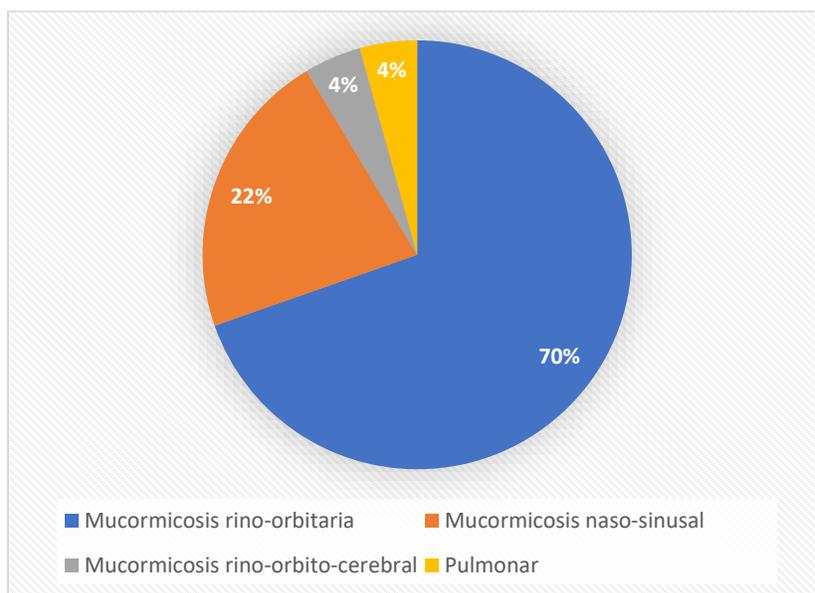


Figura 5. Presentación de mucormicosis

El principal síndrome clínico de presentación fue la mucormicosis rino-orbitaria en 69.5% (n= 16), seguida de la presentación rino-sinusal 21.7% (n= 5), un paciente con mucormicosis rino-orbito-cerebral, y uno con afección pulmonar. Los principales síntomas fueron por ende rino-orbitarios, caracterizados por alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual, amaurosis, edema palpebral); síntomas nasales (rinorrea, obstrucción nasal, etc.) Ver figura 5 y tabla 2.

<b>Tabla 2.- Manifestaciones clínicas de pacientes con mucormicosis</b>	
<b>SÍNTOMAS CLÍNICOS</b>	<b>n (%)</b>
<b>Síntomas Oculares</b>	16 (69.5)
Disminución de la agudeza visual	7 (30.4)
Amaurosis	2 (8.7)
Edema Palpebral	7 (30.4)
Dolor ocular	2 (8.7)
Ptosis palpebral	6 (26.1)
Epífora	2 (8.7)
Síndrome de ápex orbitario	8 (34.8)
<b>Síntomas Nasaes</b>	12 (52.1)
Rinorrea	10 (43.5)
Obstrucción nasal	6 (26.1)
Anosmia	2 (8.7)
Necrosis (septum/cornetes)	6 (26.1)
<b>Síntomas Neurológicos</b>	9 (39.1)
Parálisis facial	6 (26.1)
Parestesias faciales	3 (13)
Cefalea	3 (13)
Hemiparesia	1 (4.3)
<b>Otros síntomas</b>	9 (39.1)
Tos	1 (4.3)
Fiebre	2 (8.7)
<b>Afección Palatina</b>	
Úlcera palatina	5 (21.7)
<b>Afección malar</b>	
Edema malar	2 (8.7)
Dolor malar	3 (13)

El tratamiento médico (farmacológico) que se indicó de manera empírica en la totalidad de los pacientes fue con Anfotericina convencional (deoxicolato), con una duración promedio de 17.7 días ( $\pm 10.7$  días). El 100% de los pacientes recibió manejo quirúrgico, el 86.5% de los pacientes lo recibió dentro de los primeros 5 días de su ingreso, con una media de 1.95 días ( $\pm 2.78$  días), siendo el tiempo más prolongado para el tratamiento quirúrgico en el paciente con mucormicosis pulmonar (12 días). La media de estancia hospitalaria fue de 30.4 días ( $\pm 22$  días). Se dieron de alta el 65.3% de los pacientes (n= 15).

Las principales alteraciones bioquímicas al ingreso de los pacientes a hospitalización se presentan en la tabla 3:

<b>Tabla 3.- Alteraciones bioquímicas en pacientes en con mucormicosis</b>		
	Mucormicosis	Mucormicosis asociada a COVID-19
<b>Glucometría (mg/dl)</b>	174.2 ( $\pm 77.3$ )	230.3 ( $\pm 119.8$ )
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.89 ( $\pm 0.4$ )	1.02 ( $\pm 0.7$ )
<b>Leucocitos (células/mcL)</b>	11,434 ( $\pm 4154$ )	14,530 ( $\pm 3874.4$ )
<b>Neutrófilos (células/mcL)</b>	8,705 ( $\pm 3676$ )	11,832 ( $\pm 4101.6$ )
<b>Linfocitos (células/mcL)</b>	1,837 ( $\pm 1151$ )	1366.2 ( $\pm 912.5$ )
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12.4 ( $\pm 2.48$ )	12.1 ( $\pm 3.5$ )
<b>Plaquetas</b>	523,000 ( $\pm 194,555$ )	380,500 ( $\pm 180,108$ )

Del total de pacientes en el periodo evaluado hubo un total de 8 defunciones, que corresponden al 34.8%. En el periodo prepandemia comprendido del 2017 al 2019, se documentaron 7 pacientes (30.4%), presentándose una defunción, mientras que en el periodo de Pandemia de COVID-19 del 2020 al 2021, se presentaron 16 pacientes (69.5%) y 7 defunciones. En este último periodo, el 47.8% (n= 11),

tuvieron antecedente de haber padecido COVID, de los cuales el 72.7% (n= 8), lo presentaron en un promedio de 19 días ( $\pm 10.5$  días) previos al inicio de síntomas asociados a mucormicosis. Todos los pacientes con antecedente de COVID-19 recibieron tratamiento esteroideo, del cual el principal fue dexametasona (54.5%, n=6), seguido por prednisona (27.3%, n= 3) y metilprednisolona (18.2%, n= 2).

Durante el periodo de pandemia de COVID-19, la cantidad de casos de mucormicosis aumentó un 228%, respecto al periodo prepandemia analizado (n= 7), alcanzando un total de 16 pacientes. De estos, el 68.7% (n= 11), tuvieron antecedente de infección por SARS- CoV-2, y 8 se catalogaron como mucormicosis asociada a COVID-19. Del total de defunciones en el periodo de pandemia, 5 (62.5 %) cumplieron definición de mucormicosis asociada a COVID-19, mientras que las 2 defunciones restantes, no tenían antecedente de haber padecido infección por SARS-CoV-2.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades fúngicas invasivas, son un problema emergente a nivel mundial que han puesto en alerta a los sistemas de salud mundiales [2] [3], por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS), emitió una lista de prioridad de patógenos fúngicos como un esfuerzo de priorizarlos dentro de los temas de salud pública. Dentro de las 3 categorías (Prioridad crítica, alta y media) de esta lista de la OMS, la infección por mucorales se encuentra en la categoría de prioridad alta [28]. Esta infección por mucorales ha presentado un aumento importante en las últimas décadas, esto documentado principalmente en la India, un país donde la prevalencia de mucormicosis es 80 veces mayor a los países desarrollados, y que además mostró un aumento en el número de casos durante la evolución de la segunda ola de COVID-19 en agosto de 2021 [28].

Según la literatura clásica el predominio de pacientes con mucormicosis son hombres, lo cual es extrapolado a nuestra población. La edad media de los pacientes fue de 51.8 años ( $\pm 13.7$ ). El principal factor de riesgo que se encontró fue la presencia de Diabetes Tipo 2, la cual estuvo presente en el 95.6% de los pacientes que se estudiaron y continúa siendo identificado como el principal factor predisponente [24], dos de estos pacientes también presentaron otra condición de inmunosupresión que fue neoplasia hematológica y trasplante de órgano sólido, los cuales fallecieron. La falta de control en las patologías predisponentes (Diabetes, inmunosupresión, neoplasias) son un factor de riesgo para desenlace fatal, que fue el desencadenante en la mala evolución en estos últimos dos pacientes y que concluyó con su defunción [18].

Se ha descrito que la segunda manifestación clínica de mucormicosis es la presentación pulmonar, siendo esta presentación la principal en pacientes con neoplasias hematológicas, en especial en los periodos de neutropenia grave. En nuestra serie, esta presentación de mucormicosis solo se documentó en un paciente con leucemia mieloide, quien se hospitalizó para recibir quimioterapia de inducción a la remisión, complicado durante su estancia con COVID-19 grave, cursando con fiebre a pesar de la cobertura antimicrobiana pertinente durante el nadir de quimioterapia, logrando determinar el diagnóstico etiológico así como establecer la terapéutica farmacológica y quirúrgica (resección de lóbulo pulmonar afectado), dejando de manifiesto la coinfección SARS-CoV-2/mucormicosis [28].

La principal forma de presentación reportada en la literatura médica es la rino-cerebral [18], mientras que lo que encontramos predominantemente fue la afección rino-orbitaria (69.5%), seguida de la presentación rino-sinusal (21.7%), y mucormicosis rino-orbita-cerebral (4.3%) y pulmonar (4.3%). Estas formas de presentación se extrapolan según las mayores series de casos, como los reportados por Patel et, al, en la India (465 casos, forma rino-orbitaria 67.7%, pulmonar 13.3% y cutánea 10.5%) [31].

La presentación clínica predominante en los pacientes fue rinorrea en el 43.5%, seguido de disminución de la agudeza visual (30.4%), edema palpebral (30.4%), ptosis palpebral (26.1%), parálisis facial (26.1%) y la presencia de úlcera palatina (21.7%), y de manera integrativa síndrome de ápex orbitario en el 34.8% de los pacientes. Estas características clínicas forman parte de las banderas rojas

propuestas como algoritmo para el diagnóstico temprano de mucormicosis por Corzo-León y colaboradores en 2017 [21].

Uno de los principales factores predisponentes para mucormicosis es la inmunosupresión secundaria al uso de esteroides con diversas dosis relacionadas según lo descrito por Kontoyiannis con prednisona a 1 mg/kg por más de 3 semanas [21]. Sin embargo, el uso de esteroides se volvió una pieza importante en el manejo de los pacientes con COVID-19 moderado y grave, con disminución de la mortalidad evidenciado en el ensayo RECOVERY (32). En esta serie de casos, todos los pacientes con antecedente de COVID-19 (n=11, 47.8%), recibieron tratamiento esteroideo, solo 8 cumplieron definición de mucormicosis asociada a COVID-19 (diagnóstico de mucormicosis dentro de los 3 meses de diagnóstico de COVID-19) [26][33], aunque no se encontró información de si todos tenían indicación de recibir dicho tratamiento. Sin embargo, los factores de una población con DT2 como factor de riesgo independiente, aunado al uso de esteroides (aun en ciclos cortos) [34], y los factores propios de la infección por SARS-CoV-2 y los aunados al tratamiento, le brindan el ambiente predilecto a los mucorales para su crecimiento (hypoxia, hiperglucemia, acidosis metabólica, altos niveles de hierro (hiperferritinemia), así como la disminución de la actividad fagocítica crean la tormenta perfecta para un aumento en incidencia de los casos de mucormicosis y así la mortalidad de la misma [35].

La mortalidad global de los casos evaluados del 2017 al 2021 fue de 34.8% (n= 8), la cual se ha reportado en aproximadamente el 50% en la forma rino-orbitocerebral [18], esta mortalidad semeja a la reportada del 33.3% por Jung et al.

en 2009 [36], así como con mortalidad reportada del 52% en una serie mexicana [23] aunque menor a la descrita en una Unidad de Cuidados intensivos con pacientes hematológicos del 71.6% por Claustre et. al [37].

Cabe destacar que de los pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19 (n= 8), la mortalidad se presentó en el 62.5% (n= 5), que fue mayor a la reportada por Hoenigl et al [26] que fue del 37% en la forma rino-cerebral. Se observó un aumento importante en la cantidad de casos de mucormicosis durante el periodo de pandemia, así como en la mortalidad por esta enfermedad, pasando del 14.3% al 43.7%.

Debido a que la mucormicosis es una enfermedad rara, la sospecha diagnóstica de esta patología es crucial, y en cuanto a los métodos diagnósticos el examen en fresco con KOH 10% es un método rápido que orienta a etiología fúngica de pacientes con sospecha de mucormicosis, siendo de gran importancia el cultivo y la evaluación histológica. Existen otros métodos diagnósticos como el azul de calcofluor, las tinciones de plata, la identificación por MALDI-TOF, así como la reacción de cadena de polimerasa [24] [25], sin embargo, estos recursos son limitados a centros hospitalarios de concentración. En las improntas realizadas (n= 16), 14 muestras fueron reportadas con presencia de hifas cenocíticas, aseptadas, que corresponden al 60.8% del total de los pacientes evaluados, lo que orienta al diagnóstico de mucormicosis, y ayuda al inicio temprano del tratamiento médico-quirúrgico. De estos exámenes en fresco el 100% presentó desarrollo en cultivo, y una de las muestras reportada como negativa, mientras que, en resto de las muestras, el diagnóstico se llevó a cabo por histopatología. Estos resultados difieren

de los presentados por Mohanty y colaboradores, que reportan de 186 muestras evaluadas en KOH, el 17% de positivas, mientras que del total de muestras solo 11.3% mostró desarrollo en el cultivo [38]. La positividad del examen en fresco en nuestra serie de casos tiene la limitante de que captaron los pacientes con diagnóstico confirmado de mucormicosis tanto en por cultivo e histopatología, sin embargo, es una herramienta rápida y barata que orienta en el diagnóstico, y que a pesar de un resultado negativo, la sospecha diagnóstica es vital para el inicio del tratamiento médico/quirúrgico, y de esta manera mejorar el pronóstico del paciente.

## CONCLUSIONES

En la presente serie de casos se observó un aumento del 228% en la cantidad de casos de mucormicosis en el periodo prepandemia comparados con el periodo de pandemia presentados en este complejo hospitalario. A pesar de un contexto de una pandemia viral ocasionada por el virus SARS- CoV-2, donde la afección clínica fue causada a nivel pulmonar, el principal sitio de afección por mucormicosis continuó siendo la presentación rino-orbitaria, la segunda la nasosinusal, y finalmente la rino-orbita-cerebral y la pulmonar. Sin observar aumento en la incidencia real de la afección pulmonar ya que no se realizaba de manera rutinaria cultivos de muestras pulmonares significativas. El aumento de mucormicosis durante la pandemia de COVID-19, pudo obedecer a la limitación en la atención de los pacientes por sus unidades de atención primaria para las patologías de base (Diabetes tipo 2), vigilancia de inmunosupresión, y a la patología multisistémica ocasionada por el virus SARS-CoV-2, así como al mal manejo de fármacos inmunomoduladores como los esteroides en el manejo de los pacientes con la COVID-19.

A pesar de que este complejo hospitalario cuenta con el servicio de Hematología, solo se observó el diagnóstico de esta patología en 2 pacientes (uno trasplantando de medula ósea, y otro con Leucemia mieloide). La condición de fiebre y neutropenia es un factor de riesgo en estos pacientes para infecciones fúngicas, sin embargo, la identificación de la etiología en afección pulmonar es difícil en nuestro medio, no se cuenta con servicio de bronoscopias, lo que imposibilita la realización de lavado bronquioalveolar y la toma de muestras para cultivo y marcadores bioquímicos que orienten a la etiología fúngica, lo que al final repercute

en el subdiagnóstico tanto de aspergilosis como de mucormicosis. Lo cual según series internacionales mostraron un aumento relacionado a la infección por la COVID-19. Así que ésta es un área de oportunidad, para la búsqueda de estas infecciones relacionadas y por ende tomar las decisiones médico/quirúrgicas pertinentes en el momento más adecuado.

La sospecha diagnóstica es importante según las características clínicas de los pacientes, así como los antecedentes de uso de esteroides, los antecedentes de inmunosupresión y coinfecciones (SARS-CoV-2). El primer método que orienta sobre la etiología fúngica es la impronta, que en nuestro laboratorio tiene un alto porcentaje de positividad, así como de identificación microbiológica por cultivo. En medios hospitalarios de bajos recursos la impronta realizada por personal capacitado en la identificación de hongos puede ser de vital importancia.

La mortalidad que se documentó en este estudio se mantiene a lo reportado en series internacionales, con las limitantes de tratamiento farmacológico (anfotericina convencional vs anfotericina liposomal), sin embargo, la sospecha diagnóstica, la valoración oportuna por el servicio de Infectología, así como el manejo quirúrgico temprano han llevado al menos a que haya un egreso hospitalario a domicilio del 65% de los pacientes. Aunque se pueden integrar gestiones para mejorar el diagnóstico y la terapéutica médica que requieren estos pacientes, así como elaborar un plan de manejo multidisciplinario comisionado a la atención de estos pacientes para buscar una mejoría en los desenlaces. Así como un seguimiento especializado de estos pacientes a su egreso, para evaluar su supervivencia y funcionalidad a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that infect humans. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017;5(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.funk-0014-2016>
- [2] Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2016;146:w14281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14281>
- [3] Li Y, Gao Y, Niu X, Wu Y, Du Y, Yang Y, et al. A 5-year review of invasive fungal infection at an academic medical center. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10:553648. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.553648>
- [4] Dignani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014 [citado el 4 de junio de 2022];6:81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12703/P6-81>
- [5] Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2022];115:e200430. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/HcQWjk53RjvSw55W98HLXvL/?lang=en>
- [6] Badiee P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res*. 2014;139(2):195–204.
- [7] Javier Méndez-Tovar L, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva González I, et al. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado el 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im165f.pdf>
- [8] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 [citado el 9 de junio de 2022];46(12):1813–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462102/>
- [9] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for research and Treatment of cancer and the Mycoses Study Group education and research consortium. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(6):1367–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1008>

- [10]** Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2010;36(1):1–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/10408410903241444>
- [11]** Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado el 4 de junio de 2022];5(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy187>
- [12]** Burden of fungal diseases in the United States [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citado el 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/cdc-and-fungal/burden.html>
- [13]** Borjian Boroujeni Z, Shamsaei S, Yarahmadi M, Getso MI, Salimi Khorashad A, Haghghi L, et al. Distribution of invasive fungal infections: Molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: A 3-year experience with 490 patients under intensive care. *Microb Pathog* [Internet]. 2021;152(104616):104616. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401020309827>
- [14]** Sung AH, Martin S, Phan B, Benigno M, Stephens J, Chambers R, et al. Patient characteristics and risk factors in invasive mold infections: Comparison from a systematic review and database analysis. *Clinicoecon Outcomes Res* [Internet]. 2021;13:593–602. Disponible en: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=70959>
- [15]** Mucormycosis [Internet]. Who.int. [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-\(covid-19\)/mucormycosis](https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-(covid-19)/mucormycosis)
- [16]** Spatafora JW, Chang Y, Benny GL, Lazarus K, Smith ME, Berbee ML, et al. A phylum-level phylogenetic classification of zygomycete fungi based on genome-scale data. *Mycologia* [Internet]. 2016 [citado el 6 de junio de 2022];108(5):1028–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738200/>
- [17]** Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the taxonomy of Mucorales with an emphasis on clinically important taxa. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2019 [citado el 6 de junio de 2022];5(4):106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739583/>
- [18]** Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the mold: A review of mucormycosis and current pharmacological treatment options: A review of mucormycosis and current pharmacological treatment options. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2016 [citado el 23 de mayo de 2022];50(9):747–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307416/>

- [19]** Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 [citado el 6 de junio de 2022];54 Suppl 1(suppl\_1):S16-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247441/>
- [20]** Challa S. Mucormycosis: Pathogenesis and pathology. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. 2019 [citado el 6 de junio de 2022];13(1):11–20. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-019-0337-1>
- [21]** Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood* [Internet]. 2011 [citado el 7 de junio de 2022];118(5):1216–24. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/118/5/1216/28983/How-I-treat-mucormycosis>
- [22]** Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis--from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 [citado el 23 de mayo de 2022];20 Suppl 6:60–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476149/>
- [23]** 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 [citado el 9 de junio de 2022];56(1):29–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431008/>
- [24]** 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* [Internet]. 2019 [citado el 23 de mayo de 2022];19(12):e405–21. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30312-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30312-3/fulltext)
- [25]** Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2020 [citado el 7 de junio de 2022];6(4):265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof6040265>
- [26]** Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux J-P, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe* [Internet]. 2022; Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
- [27]** Jose A, Singh S, Roychoudhury A, Kholakiya Y, Arya S, Roychoudhury S. Current understanding in the pathophysiology of SARS-CoV-2-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A comprehensive review. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2021;20(3):373–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12663-021-01604-2>

- [28]** WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
- [29]** 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;36(9):108284. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108284>
- [30]** Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 21];18(3):556–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020690/>
- [31]** Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 12];26(7):944.e9-944.e15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811914/>
- [32]** RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 12];384(8):693–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>
- [33]** Muthu V, Agarwal R, Patel A, Kathirvel S, Abraham OC, Aggarwal AN, et al. Definition, diagnosis, and management of COVID-19-associated pulmonary mucormycosis: Delphi consensus statement from the Fungal Infection Study Forum and Academy of Pulmonary Sciences, India. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 21];22(9):e240–53. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00124-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00124-4/fulltext)
- [34]** Hoang K, Abdo T, Reinersman JM, Lu R, Higueta NIA. A case of invasive pulmonary mucormycosis resulting from short courses of corticosteroids in a well-

controlled diabetic patient. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 21];29:22–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547914/>

**[35]** Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 15];15(4):102146.

**[36]** Jung S-H, Kim SW, Park CS, Song CE, Cho JH, Lee JH, et al. Rhinocerebral Mucormycosis: consideration of prognostic factors and treatment modality. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2009 [cited 2023 Feb 20];36(3):274–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18786790/>

**[37]** Claustre J, Larcher R, Jouve T, Truche A-S, Nseir S, Cadiet J, et al. Mucormycosis in intensive care unit: surgery is a major prognostic factor in patients with hematological malignancy. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1):74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00673-9>

**[38]** Mohanty A, Gupta P, Arathi K, Rao S, Rohilla R, Meena S, et al. Evaluation of direct examination, culture, and histopathology in the diagnosis of mucormycosis: Reiterating the role of KOH mount for early diagnosis. *Cureus* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 16];13(11):e19455.

## ANEXOS

### ANEXO 1. MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, el presente protocolo se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores (Dr. Bernardo Francisco Pérez Orozco y Dr. Juan Gerardo Ortiz de la Cruz) identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “Características clínicas de pacientes con Mucormicosis en el Centro Médico nacional “La Raza” en el periodo de 2017 a 2021”, cuyo propósito es producto comprometido de Trabajo de tesis para obtener el título de la Subespecialidad de Infectología. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

**Nombre:** Juan Gerardo Ortiz de la Cruz \_\_\_\_\_

**Categoría contractual:** Médico residente de segundo año de Infectología

**Investigador responsable:** Francisco Bernardo Pérez Orozco \_\_\_\_\_

**Categoría contractual:** Médico No Familiar 80

## ANEXO 1. MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Características clínicas de pacientes con Mucormicosis en el Centro Médico nacional "La Raza" en el periodo de 2017 a 2021", cuyo propósito es producto comprometido de Trabajo de tesis para obtener el título de la Subespecialidad de Infectología. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

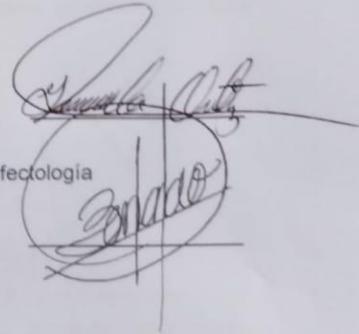
**Atentamente**

**Nombre:** Juan Gerardo Ortiz de la Cruz

**Categoría contractual:** Médico residente de segundo año de Infectología

**Investigador responsable:** Francisco Bernardo Pérez Orozco

**Categoría contractual:** Médico No Familiar 80

The image shows two handwritten signatures in black ink. The top signature is for Juan Gerardo Ortiz de la Cruz, and the bottom signature is for Francisco Bernardo Pérez Orozco. Both signatures are written over a circular stamp or seal that is partially obscured by the ink.

## ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio Identificación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_ (1=Mujer, 2=Hombre)

DT2: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2= No),

Cetoacidosis: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2= No)

HAS: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Enfermedad Renal Crónica: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2= No)

Inmunosupresión: \_\_\_\_\_ (0=No, 1= Esteroides, 2= Neoplasia hematológica, 3= neoplasia sólida, 4= Trasplante de órgano sólido, 5= Trasplante de células hematopoyéticas)

Antecedente de Covid-19: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Tratamiento con Esteroides: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

¿Qué esteroide uso? \_\_\_\_\_ (1: Dexametasona, 2: Prednisona, 3: Metilprednisolona)

Mucormicosis confirmada: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Infección actual por SARS-CoV-2: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Mucormicosis asociada a COVID-19: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Cultivo para hongos: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Sitio anatómico de toma de muestra para cultivo: \_\_\_\_\_

(1= Cavidad nasal; 2= Paladar; 3= Seno Craneal; 4= Lavado Bronquioalveolar)

Identificación fúngica: \_\_\_\_\_

(0= Sin identificación, 1= *Rhizopus spp*; 2= *Mucor spp*; 3= *Cunninghamella spp*; 4= *Absidia spp*; 5= *Rhizomucor spp*)

Desenlace durante la hospitalización: \_\_\_\_\_ (1: Alta, 2: Defunción)

Laboratorios:

Glucosa: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

ALT: \_\_\_\_\_

AST: \_\_\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_

Leucocitos: \_\_\_\_\_

Neutrófilos: \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_

Linfocitos: \_\_\_\_\_

Tratamiento médico (Anfotericina B deoxicolato): \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Duración tratamiento: \_\_\_\_\_

Tratamiento Quirúrgico: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

Tiempo de hospitalización: \_\_\_\_\_ días

Reporte Histopatológico de Mucormicosis: \_\_\_\_\_ (1= Compatible con Mucormicosis, 2=No compatible con mucormicosis)

Coinfección bacteriana: \_\_\_\_\_ (1=Si, 2=No)

### **ANEXO 3.- SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Características clínicas de pacientes con Mucormicosis en el Centro Médico nacional La Raza en el periodo de 2017 a 2021” ya que es una propuesta de investigación sin riesgo, y que debido a su naturaleza retrospectiva imposibilita la obtención del mismo. Este protocolo implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Características demográficas: Edad, género.
- b) Comorbilidades: Diabetes Tipo 2 con o sin descompensación, y uso o no de insulina; Hipertensión Arterial, Obesidad, condición de inmunosupresión.
- c) Antecedente de COVID-19, y tiempo previo a la mucormicosis, tratamiento recibido con esteroide.
- d) Diagnóstico de mucormicosis: Sitio anatómico de toma de muestra para cultivo y para patología, aislamiento microbiológico, y desenlace intrahospitalario, tratamiento recibido y duración del mismo.
- e) Laboratorios: Química sanguínea, Pruebas de función hepática, gasometría, biometría hemática, reactantes de fase aguda.
- f) Tratamiento quirúrgico
- g) Reporte de patología
- h) Coinfección bacteriana y microorganismo aislado.
- i) Días de estancia hospitalaria

---

Dr. Juan Gerardo Ortiz de la Cruz  
Residente 2° año Infectología

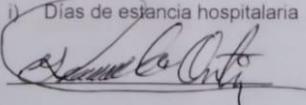
---

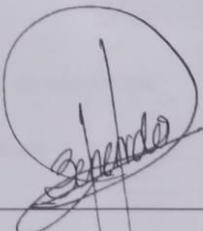
Dr. Francisco Bernardo Pérez Orozco  
Médico Adscrito Infectología CMN La Raza

### 3.- SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Características clínicas de pacientes con Mucormicosis en el Centro Médico nacional La Raza en el periodo de 2017 a 2021", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Características demográficas: Edad, género.
- b) Comorbilidades: Diabetes Tipo 2 con o sin descompensación, y uso o no de insulina; Hipertensión Arterial, Obesidad, condición de inmunosupresión.
- c) Antecedente de COVID-19, y tiempo previo a la mucormicosis, tratamiento recibido con esteroide.
- d) Diagnóstico de mucormicosis: Sitio anatómico de toma de muestra para cultivo y para patología, aislamiento microbiológico, y desenlace intrahospitalario, tratamiento recibido y duración del mismo.
- e) Laboratorios: Química sanguínea, Pruebas de función hepática, gasometría, biometría hemática, reactantes de fase aguda.
- f) Tratamiento quirúrgico
- g) Reporte de patología
- h) Coinfección bacteriana y microorganismo aislado.
- i) Días de estancia hospitalaria

  
Dr. Juan Gerardo Ortiz de la Cruz  
Residente 2º año Infectología

  
Dr. Francisco Bernardo Pérez Orozco  
Médico Adscrito Infectología CMN La Raza

## ANEXO 4.- DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 35028.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIIS 18 CI 09 002 001  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Miércoles, 07 de diciembre de 2022

**Dr. FRANCISCO BERNARDO PEREZ OROZCO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" EN EL PERIODO DE 2017 A 2021**" 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
Sin número de registro

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 reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dra. Norma Angélica Oviedo de Anda**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35028

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL