



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

## **TITULO**

**MORTALIDAD DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINO  
ORBITARIA CON Y SIN ASOCIACIÓN A COVID-19**

## **TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

**Dr. Alejandro Calderón Fabián.**

TUTOR PRINCIPAL:

**Dr. David Alberto Linares Rivas Cacho**

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL

R-2023-3502-008

Ciudad de México, 2023

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

### **AUTOR INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Dr. David Alberto Linares Rivas Cacho.

Medico Adscrito al servicio de Oftalmología, clínica de órbita y oculoplástica

Unidad Médica de Alta especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Matrícula: 98369642

Calzada Vallejo S/N esquina con Jacarandas, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Correo electrónico: dr.david.linares@gmail.com

### **ALUMNO**

Dr. Alejandro Calderón Fabián.

Médico residente de la Especialidad de Oftalmología tercer año Unidad Médica de Alta especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Teléfono: 3311567131

Correo electrónico: alexcalderon@live.com

Matrícula: 99366830

Dirección: Calzada Vallejo S/N esquina con Jacarandas, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

## ÍNDICE

Título	1
Identificación de los investigadores	2
Índice	3
Resumen	4
Marco Teórico	5
Justificación	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos	13
Material y métodos	13
Criterios de selección y descripción de variables	14
Descripción de estudio	17
Análisis estadístico	18
Resultados	18
Discusión	23
Conclusión	25
Recursos, financiamiento y factibilidad	25
Consideraciones éticas	26
Cronograma de actividades	30
Referencias	31
Hoja de recolección de datos	34
Anexos	36

## RESUMEN MORTALIDAD DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINO ORBITARIA CON Y SIN ASOCIACIÓN A COVID-19

**Antecedentes:** La mucormicosis es la enfermedad fúngica más común y virulenta que involucra la órbita. La reciente aparición de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) se ha asociado con informes de infecciones fúngicas como aspergilosis y mucormicosis. La diabetes, el uso de corticosteroides, la acidosis metabólica, acidosis diabética o cetoacidosis diabética y la inmunosupresión mediada por COVID-19 se informan en más del 70% de los casos en pacientes con mucormicosis. Mucormicosis coexistente, Covid-19 junto con diabetes mellitus aumentan la probabilidad de mortalidad.

**Objetivo:** Conocer la mortalidad de los pacientes con Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19.

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo, comparativo de expedientes clínicos de pacientes que recibieron valoración en el servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de Mucormicosis Rino-orbitaria asociado o no a COVID 19 de marzo 2020 a Julio 2022 que cumplan con la información de interés.

**Análisis estadístico:** se realizó un análisis descriptivo para variables cualitativas nominales se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes, para variables numéricas se utilizaron una distribución normal, medias y desviación estándar, pero si la distribución no fue normal, rangos y medianas. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 18 pacientes con diagnóstico de mucormicosis, de los cuales el 16.7% tenían un diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID 19, el 33.3% pertenece al género femenino y 66.7% al masculino, con una media de edad general de 54 años con una desviación estándar de 13 años. El 38.9% falleció en su internamiento por mucormicosis. El signo clínico más presente fue la úlcera palatina en el 33.3% El 94.4% de los pacientes tenía un antecedente de diabetes y solo 1 paciente uso esteroides de manera previa a la infección.

**Recursos e infraestructura.** No se requerirá inversión adicional, se contará con el acceso a los expedientes, equipo y material necesario por parte del investigador principal y asociado para la realización del estudio.

**Experiencia del grupo:** Dr. David Alberto Linares Rivas Cacho médico especialista en oftalmología, con alta especialidad en cirugía de órbita, párpados, vías lagrimales y oftalmología oncológica. Presidente de la asociación mexicana de cirugía de órbita párpados y vías lagrimales con experiencia en el tratamiento de pacientes con mucormicosis rino-orbitaria.

**Tiempo a desarrollarse:** Periodo de 4 a 6 meses.

## MARCO TEÓRICO.

La mucormicosis es la enfermedad fúngica más común y virulenta que involucra la órbita.

(1) El agente etiológico responsable de la mucormicosis es un grupo de hongos eucariotas termo tolerantes del orden Mucorales. El orden Mucorales comprende 261 especies en 55 géneros, al menos 38 de los cuales se han asociado con infecciones humanas. En general, la distribución de los agentes causantes de la mucormicosis varía según el área geográfica. *Rhizopus arrizus* es responsable de la mayoría de los casos de mucormicosis en todo el mundo, seguido de hongos de otros géneros, incluidos *Mucor*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Saksenaea*, *Cunninghamella* y otros. Cualquiera de los Mucorales patógenos puede causar enfermedad en cualquier sitio anatómico. (2) Recientemente otra nueva especie de *Apophysomyces*, *A. mexicanus*, se ha reportado en México. (3)

Los géneros específicos involucrados son *Mucor* o *Rhizopus* que pertenecen a la clase de Zigomicetos que se pueden encontrar en el suelo y materia en descomposición. (1) Se han notificado brotes de infección cutánea por Mucorales en hospitales asociados con vendajes adhesivos, ropa de cama y depresores de lengua de madera contaminados. Con menos frecuencia, se ha encontrado mucormicosis rino-orbitaria o pulmonar después de la exposición al aire contaminado (de la construcción en curso, acondicionadores de aire contaminados o sistemas de ventilación) (2)

Las esporangiosporas fúngicas ingresan al cuerpo humano principalmente por inhalación y menos comúnmente por ingestión o inoculación directa. Las esporas grandes (*Rhizopus arrizus*) suelen asentarse en las vías respiratorias superiores, mientras que las esporas más pequeñas (*Cunninghamella*) alcanzan las vías respiratorias inferiores. (2) Estos se extienden a la órbita desde tejidos adyacentes como la cavidad nasal o senos. El hongo invade las paredes de vasos sanguíneos produciendo vasculitis trombosante. (1)

Los pacientes se presentan comúnmente con proptosis, síndrome de ápex orbitario (oftalmoplejía interna y externa, ptosis, disminución de la sensación corneal y disminución de la visión), la infección ascendente puede resultar en trombosis del seno cavernoso. Por la vasculitis trombosante la infección puede que no produzca inflamación

orbitaria significativa. (1) Otros signos comunes relacionados con la mucormicosis son hinchazón en un lado de la cara, fiebre, dolor de cabeza, congestión nasal o sinusal, lesiones negras en el puente nasal o en la parte superior interna de la boca. (4)

Factores predisponentes pueden incluir enfermedades sistémicas con acidosis metabólica asociada, diabetes mellitus, malignidades y tratamiento con antimetabolitos o esteroides. La biopsia de los tejidos aparentemente necróticos en la nasofaringe involucrando los senos u órbita confirman el diagnóstico y muestran hifas largas, no septadas que tiñen con hematoxilina-eosina. (1)

El tratamiento debe incluir un equipo multidisciplinario que evalúe los factores predisponentes, realizar desbridamiento quirúrgico y administrar terapia antifúngica que consiste en anfotericina B liposomal intravenosa, voriconazol o posaconazol. A pesar de un desbridamiento quirúrgico agresivo incluyendo exanteración el pronóstico es pobre y depende en la enfermedad de base. (1)

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), el patógeno causante del COVID-19, surgió por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y en marzo de 2020 fue declarado pandemia. La transmisión del SARS-CoV-2 generalmente ocurre por gotitas respiratorias. El período de incubación promedio es de 6,4 días y los síntomas de presentación suelen incluir fiebre, tos, disnea, mialgia o fatiga. Mientras que la mayoría de los pacientes tienden a tener una enfermedad leve, una minoría de los pacientes desarrollan hipoxia severa que requiere hospitalización y ventilación mecánica. (5)

Según datos de la universidad de Johns Hopkins se han registrado hasta septiembre de 2022 un total de 604.195.239 casos en el mundo de Covid-19 con un total de 6.494.916 muertes. En México se han presentado 7.036.371 casos con un total de 329.572 muertes (6)

La reciente aparición de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) se ha asociado con informes de infecciones fúngicas como aspergilosis y mucormicosis, especialmente entre pacientes críticos tratados con esteroides. (7)

Los coronavirus son virus monocatenarios envueltos de sentido positivo que utilizan los receptores de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) ubicados en las células de órganos/tejidos, incluidos los pulmones, corazón, riñones, vejiga, ojos, cavidades nasal y oral, cerebro, tiroides, hígado, vesícula biliar, estómago, páncreas, intestino, sistema reproductivo de hombres y mujeres y la piel, para ingresar y desencadenar una variedad de manifestaciones clínicas (4)

La enfermedad de COVID-19 tiene una propensión a causar una enfermedad pulmonar extensa y la subsiguiente patología alveolo-intersticial. Esto por sí mismo puede predisponer a infecciones fúngicas invasivas de las vías respiratorias, incluidos los senos paranasales y los pulmones. Además, existe una alteración de la inmunidad innata debido a la desregulación inmunitaria asociada a COVID-19 caracterizada por una disminución de las células T, incluso células CD4 y CD8. (8)

Ahmet reportó 100 pacientes que desarrollaron mucormicosis durante periodo post-COVID de los cuales 76% fueron hombres, los factores de riesgo más comunes fueron el uso de corticoesteroides en 90.5%, diabetes 79% e hipertensión 34%. También reportó que los sitios más frecuentemente involucrados fueron rino-orbitario en 50%, rino-sinusal 17%, rino-orbito-cerebral en 15% con 33 muertes reportadas de 99 pacientes (33%). (9)

Previo al inicio de la pandemia por COVID-19 Jeong reportó en un metaanálisis que la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-obito-cerebral fue de 389 de 851 pacientes (46%) siendo mayor si el género era Cunninghamella (71%). (10)

Gupta y colaboradores reportaron que la supervivencia actual de los pacientes sin afectación cerebral puede ser de hasta un 50 %-80 %, pero la supervivencia desciende hasta un 20 % con afectación cerebral. No se informó de supervivencia antes de 1954 cuando no se usaba anfotericina. No observó cambios en la supervivencia general de los pacientes con mucormicosis cerebral rino-orbitaria en los últimos 20 años, aunque la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica es mejor (disminuyó del 52 % al 19 %), probablemente debido al uso de anfotericina liposomal que es menos nefrotóxica (11)

Selarka reportó una incidencia de 1.8% de mucormicosis en pacientes con COVID-19 con un promedio de edad de 55 años, 66% contaban con aplicación de vacuna, el 91.5% habían desarrollado neumonía moderada a severa, 42.6% requirieron ventilación invasiva. Todos los pacientes recibieron corticoesteroides y antibióticos de amplio espectro. El tiempo de diagnóstico de mucormicosis desde el diagnóstico de COVID-19 fue 12.1 días, con un 23.4% de muertes reportadas. (10-12) Se reportó que los síntomas de la mucormicosis rino-orbitaria se desarrollaron hasta 30-42 días después del diagnóstico de COVID-19. (13)

Muthu reportó que en India la Diabetes mellitus como factor de riesgo principal para mucormicosis asociado a COVID-19 y un 36% de tasa de fatalidad comparado con 61.9% de casos reportados mundialmente. (2)

En América Latina, se han reportado más de doscientos casos en la literatura en toda la región desde México hasta Argentina. La mayoría de los casos se han descrito en Brasil. (14)

En América Latina, según una alerta epidemiológica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), han sido reportados en siete países, Brasil, Chile, USA, Honduras, México, Paraguay y Uruguay, un total de 16 casos, de los cuales ocho fueron mujeres, ocho hombres, con una mediana de edad de 52 años. De este grupo, el 69% presentaba diabetes, el 13% sobrepeso, el 13% obesidad, entre otros factores de riesgo. De estos pacientes, el 56% presentaba rino-orbitario, el 25% rino-orbitario-cerebral y el 19% pulmonar. Desafortunadamente, el 56% de ellos murió. (15)

En México, la diabetes mellitus es también la condición de base más común con el 72% de los casos reportados, de los cuales el 75% tuvo rinosinusitis, con una mortalidad global del 51%. (16)

En un registro mexicano de 418 casos identificados, de los cuales el 72% eran pacientes diabéticos, se obtuvo una tasa de mortalidad del 51%. (17)

Además de la diabetes, América Latina ha sido una de las regiones con mayor prevalencia de uso indebido de medicamentos, incluida la ivermectina, el dióxido de cloro y los corticosteroides utilizados sin indicación e incluso en pacientes con COVID-19 leve



o asintomático. Durante la pandemia de COVID-19 se ha observado la automedicación frecuente como prevención o tratamiento sintomático. En este cambio de comportamiento observado, se incrementó la automedicación con antiinflamatorios respecto al periodo previo al inicio de la pandemia (18)

Padecer Diabetes Mellitus se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad en COVID-19. Los pacientes con COVID-19 están predispuestos a cetoacidosis diabética. La evidencia sugiere que el SARS CoV-1 induce el daño de los islotes pancreáticos, lo que resulta en diabetes aguda y cetoacidosis, explicando el "estado diabetogénico" en la infección por SARS CoV-2, ya que hay una alta expresión de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en los islotes pancreáticos, junto con una mayor resistencia a la insulina debido a la tormenta de citoquinas. El uso frecuente de corticoides que exacerbaban la homeostasis de la glucosa, puede predisponer a los pacientes a Mucormicosis. (19)

Además de la hiperglucemia, en COVID-19 grave se produce una alteración del metabolismo del hierro. El COVID-19 grave es un síndrome hiperferritinémico, Los altos niveles de ferritina conducen a un exceso de hierro intracelular que genera especies reactivas de oxígeno que provocan daño tisular. El daño tisular resultante conduce a la liberación de hierro libre en la circulación. La sobrecarga de hierro y el exceso de hierro libre que se observan en estados acidémicos son uno de los factores de riesgo clave y únicos para Mucormicosis. (19)

Corzo-León et al. propusieron un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis rino-orbito-cerebral en pacientes con diabetes mellitus. Las "señales de advertencia/banderas rojas" en este algoritmo son parálisis del nervio craneal, diplopía, dolor en los senos paranasales, proptosis, inflamación peri orbitaria, síndrome del vértice orbitario o úlcera palatina. El hallazgo de cualquiera de estos signos debe dar lugar a pruebas adicionales inmediatas, incluidos análisis de sangre, imágenes, cirugía ocular y/o sinusal o revisión endoscópica e inicio de tratamiento antimicótico. (17)

Mucormicosis rino-orbitaria se puede categorizar como caso posible, probable y comprobado. Un paciente que tiene síntomas y signos de mucormicosis en el entorno clínico de COVID-19 tratado concurrente o recientemente (<6 semanas), diabetes

mellitus, uso de corticosteroides sistémicos y tocilizumab, ventilación mecánica u oxígeno suplementario se considera como mucormicosis posible. Cuando los síntomas y signos clínicos están respaldados por hallazgos de endoscopia nasal diagnóstica, o resonancia magnética o tomografía computarizada con contraste, el paciente se considera como mucormicosis probable. Las características clínico-radiológicas, junto con la confirmación microbiológica por microscopía directa o cultivo o histopatología con tinciones especiales o diagnóstico molecular, son esenciales para categorizar a un paciente como mucormicosis rino-orbitaria comprobada. (20)

Se ha propuesto un sistema de estadificación de mucormicosis rino-orbitaria asociada a COVID-19. El sistema de estadificación propuesto es simple y sigue la progresión anatómica general de la Mucormicosis sino-orbitario-cerebral desde el punto de entrada (mucosa nasal) hasta los senos paranasales, la órbita y el cerebro, y la gravedad en cada una de estas ubicaciones anatómicas. (20) (Anexo 1)

Optimizar el resultado, minimizar la morbilidad y mejorar la supervivencia en Mucormicosis rino-orbitario-cerebral. requiere una acción concertada y una respuesta rápida por parte de un equipo multidisciplinario compuesto por expertos en diagnóstico (radiología, microbiología, patología, biología molecular) y médico (enfermedades infecciosas, neurología, críticos) y quirúrgicos (otorrinolaringología, oftalmología, neurocirugía). (21)

La Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis (MSG ERC) han emitido pautas integrales de manejo (21) Anexo 2

La intervención quirúrgica inmediata es crucial para mejorar los resultados fatales de la Mucormicosis. Sin embargo, el pronóstico posterior dependería fundamentalmente del sitio de infección, el espectro y la etiología del hongo y las comorbilidades asociadas. En casos de mucormicosis diseminada o ausencia de remoción del foco infectado, el manejo quirúrgico se vuelve desafiante y la terapia antimicótica por sí sola rara vez es curativa. (22)

En un metaanálisis realizado por Watanabe y colaboradores de 2312 casos confirmados de mucormicosis asociada a covid el 90% correspondió a mucormicosis rino-orbitaria de los cuales el 17% se realizó exanteración orbitaria concluyendo que este procedimiento invasivo puede ser útil incluso para los casos con diseminación intracraneal y debe considerarse para la órbita activamente infectada con un ojo ciego e inmóvil (23)

La diabetes, el uso de corticosteroides, la acidosis metabólica/diabética y la inmunosupresión mediada por Covid-19 se informan en más del 70% de los casos en pacientes con mucormicosis. Mucormicosis coexistente, Covid-19 junto con diabetes mellitus aumentan la probabilidad de mortalidad. (24)

Puede ser posible reducir la incidencia de la mucormicosis rino-órbito-cerebral en el contexto de la COVID-19 con el uso juicioso y supervisado de corticosteroides sistémicos de conformidad con las guías de práctica preferida actuales, uso juicioso y supervisado de tocilizumab de conformidad con las pautas de práctica preferida actuales, vigilancia y control agresivos de la diabetes mellitus, precauciones asépticas estrictas durante la administración de oxígeno (agua esterilizada para el humidificador, cambio diario del humidificador esterilizado y los tubos), higiene personal y ambiental, aseo bucal con Betadine (no gotas nasales), máscara de barrera que cubre la nariz y la boca, considerar Posaconazol oral profiláctico en pacientes de alto riesgo (>3 semanas de ventilación mecánica, >3 semanas de oxígeno suplementario, >3 semanas de corticosteroides sistémicos, diabetes mellitus no controlada con o sin cetoacidosis, antecedentes de sinusitis crónica y comorbilidades con inmunosupresión) (20)

Otras medidas preventivas para prevenir la infección después de recuperarse de COVID Además de mantener el índice glucémico se debe incluir actividades físicas para mantener el peso lo cual puede ayudar a mitigar la mucormicosis. (25)

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección por Covid-19 es un problema de salud pública mundial emergente, la coinfección por hongos causantes de mucormicosis tiene consecuencias catastróficas para el pronóstico de vida, es conveniente realizar este estudio para orientar al médico oftalmólogo a reconocer los patrones característicos de esta enfermedad en sus diferentes estadios de severidad. En esta investigación se pretende conocer el aumento de mortalidad en pacientes con Mucormicosis rino-orbitaria asociada a infección por Covid-19 y los factores que pueden desencadenar este aumento.

Es importante para el médico oftalmólogo estar consciente de las características y consecuencias de esta enfermedad para un diagnóstico y tratamiento oportuno debido a la alta mortalidad que se ha presentado mundialmente.

En el Hospital Centro Médico Nacional La Raza se cuenta con el servicio de Oftalmología-Orbita, Otorrinolaringología, Infectología, Área de cuidados intensivos, por lo que es un centro de referencia nacional para el manejo de estas patologías. De igual forma el servicio de oftalmología cuenta con recursos para valoración y seguimiento lo que permitirá la creación de protocolos de estudio de manejo conjunto y nuevas líneas de investigación con los hallazgos encontrados.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los pacientes con infección por Mucormicosis se ha asociado en el 70% con infección activa o reciente de Covid-19 en los dos últimos años principalmente en pacientes con antecedente de Diabetes, uso prolongado de corticosteroides, acidosis metabólica. La afectación rino-orbitaria ha sido la más frecuente reportada en estos pacientes con un aumento de mortalidad considerable en distintas partes del mundo. Se han presentado casos de mucormicosis asociado a Covid-19 en nuestro hospital con resultados devastadores para la vida de estos pacientes a pesar de contar con la infraestructura y capacidad de manejo de esta patología.

¿Cuál es la mortalidad de los pacientes con Mucormicosis rino-orbitaria asociada a Covid-19?

## **OBJETIVOS**

### **GENERALES:**

1. Conocer la mortalidad de los pacientes con Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19.

### **ESPECÍFICOS:**

1. Identificar cuáles son las manifestaciones clínicas de Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19.
2. Identificar factores predisponentes para la asociación de Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.**

Observacional, trasversal, descriptivo, retrospectivo.

### **UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL**

Una vez aprobado el protocolo de investigación se realizará el estudio en expedientes de pacientes del servicio de Oftalmología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza; enfocado en los pacientes con diagnóstico de Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19 dentro del periodo de marzo de 2020 a Julio de 2022.

### **MARCO MUESTRAL**

### **POBLACIÓN**

Expedientes de pacientes que recibieron valoración oftalmológica en el servicio de Oftalmología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19 dentro del periodo de marzo de 2020 a Julio de 2022.

## **SUJETOS DE ESTUDIO**

Expedientes de derechohabientes del I.M.S.S con diagnóstico de Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19 valorados por el servicio de Oftalmología en la Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional La Raza.

## **MUESTREO**

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de inclusión.

- a) Expedientes de pacientes de cualquier género con diagnóstico de Mucormicosis
- b) Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad.
- c) Expedientes de pacientes con evaluación por servicio de Oftalmología registrada en expediente clínico.

Criterios de eliminación:

- a) Expedientes de pacientes que no cuenten con evaluación oftalmológica completa.

Criterios de exclusión:

- a) Expedientes de pacientes con Mucormicosis crónica.

## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.**

### **1. Edad al diagnóstico de Mucormicosis**

**Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.

**Definición operacional:** Edad del paciente registrada en el expediente al momento de diagnóstico de Mucormicosis.

**Escala de medición:** Cuantitativa continua.

**Unidad de medición:** Años.

**Nivel de medición:** Ordinal numérico.

**Indicador:** Expediente clínico.

## **2. Sexo.**

**Definición conceptual:** Condición orgánica masculina o femenina.

**Definición operacional:** Sexo reportado en el expediente femenino o masculino

**Escala de medición:** Cualitativa nominal.

**Categorías:** Femenino, masculino.

**Indicador:** Expediente clínico.

## **3. Mucormicosis**

**Definición conceptual:** Infección producida por hongos aerobios saprofitos oportunistas de distintos géneros, pertenecientes al orden de los mucorales, patógenos que, bajo condiciones de inmunocompromiso, producen enfermedades

**Definición operacional:** Clasificación de mucormicosis registrada en el expediente clínico.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal.

**Categorías:**

- a) Mucormicosis rino-orbitaria: Infección producida por hongos del orden de los mucorales con afectación nasal y orbitaria.

**Indicador:** Expediente clínico.

## **4. Covid-19:**

**Definición conceptual:** Enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 el cual es un virus monocatenario envuelto de sentido positivo

**Definición operacional:** Infección por Covid-19 activa o reciente registrada en el expediente clínico por método de diagnóstico PCR, prueba rápida de antígenos o imagen de tomografía compatible.

**Categorías:** Positivo, Negativo.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal.

**Indicador:** Expediente clínico.

## **5. Manifestaciones clínicas de Mucormicosis:**

**Definición conceptual:** Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una enfermedad de Mucormicosis.

**Definición operacional:** Hallazgos de infección por Mucormicosis en estructuras de órbita, región peri orbitaria, nasal y palatina.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal politómica.

**Categorías:**

- a) Órbita afectada: Cavidad ósea que alberga el globo ocular y otras estructuras anexas como los párpados, la glándula lagrimal y la vía lagrimal.
- b) Úlcera palatina: úlcera necrótica en mucosa de paladar.
- c) Proptosis: Protuberancia o saliente de uno o ambos ojos.
- d) Inflamación peri orbitaria: inflamación secundaria a infección que ocurre en la dermis circundante al globo ocular, anterior al septum orbitario.
- e) Parálisis de nervios craneales: disfunción de uno o más nervios craneales que, a su vez, dará lugar a anomalías neurológicas focales en el movimiento o disfunción autonómica de su territorio.

## **2: Factores predisponentes de Mucormicosis.**

**Definición conceptual:** Algo que aumenta el riesgo de una persona de presentar una afección o enfermedad.

**Definición operacional:** Condición preexistente que aumente el riesgo de padecer mucormicosis



**Escala de medición:** Cualitativa nominal politómica.

**Indicador:** Expediente clínico.

Categorías:

- a) Diabetes: Síndrome caracterizado por hiperglucemia, que se debe a un deterioro absoluto o relativo de la secreción de insulina o de la acción de ésta, o de ambas.
- b) Tratamiento con corticosteroides: Empleo de esteroides sistémicos: Hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona.
- c) Acidosis metabólica: alteración fisiopatológica que reduce la concentración plasmática de bicarbonato por debajo de 22 mEq/l, acompañado inicialmente por una reducción del pH sanguíneo.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

- a. Este estudio será sometido a revisión por los comités de investigación 3502 y comité de ética 35028 del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza.
- b. Tras su aprobación se identificarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de Mucormicosis rino-orbitaria y que fueron atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza durante el período de estudio.
- c. Se registrará la información de interés de los expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, así como las variables a estudiar.
- d. Los datos serán capturados y se realizará el análisis estadístico para obtener resultados, realizar la tesis y el reporte final de investigación por medio de gráficas y tablas.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- a. Se realizó el análisis estadístico utilizando el software IBM SPSS versión 25
- b. Para las variables cualitativas nominales se utilizarán frecuencias absolutas y porcentajes.
- c. Para las variables numéricas se utilizarán si tienen una distribución normal, medias y desviación estándar, pero si la distribución no fuera normal, rangos y medianas.
- d. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

## **TAMAÑO DE MUESTRA:**

Por ser un estudio descriptivo serán incluidos todos los expedientes de pacientes con diagnóstico Mucormicosis rino-orbitaria que cumplan con los criterios de inclusión.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 18 pacientes con diagnóstico de mucormicosis, de los cuales el 16.7% tenían un diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID 19, el 33.3% pertenece al género femenino y 66.7% al masculino, con una media de edad general de 54 años con una desviación estándar de 13 años. El 38.9% falleció en su internamiento por mucormicosis.

Dentro de las características de la infección el ojo izquierdo fue el más afectado en el 55.6% de los casos y el signo clínico más presente fue la úlcera palatina en el 33.3% de los pacientes seguido de la parálisis de alguno de los nervios craneales y después de la proptosis ocular, solo en el 16.7% de los pacientes se presentó inflamación peri orbitaria.

El 94.4% de los pacientes tenía un antecedente de diabetes y solo 1 paciente uso esteroides de manera previa a la infección, a su vez solo 1 paciente contaba con antecedente de VIH. (Tabla 1)

Tabla 1 Datos generales

N= 18

<b>Generalidades</b>	
<i>Mujer</i>	6(33.3)
<i>Hombre</i>	12(66.7)
<i>Edad (media en años ± DE)</i>	54±13
<i>Infección por Covid 19</i>	3(16.7)
<i>Fallecimientos</i>	7(38.9)
<b>Características de la infección por Mucormicosis</b>	
<i>Úlcera palatina</i>	6(33.3)
<i>Proptosis</i>	4(22.2)
<i>Orbita afectada derecha</i>	8(44.4)
<i>Orbita afectada Izquierda</i>	10(55.6)
<i>Inflamación peri orbitaria</i>	3(16.7)
<i>Parálisis nervios craneales</i>	5(27.8)
<b>Características de los pacientes</b>	
<i>Antecedente de Diabetes</i>	17(94.4)
<i>Presencia de Acidosis metabólica</i>	2(11.1)
<i>Antecedente de uso Corticoesteroides</i>	1(5.6)
<i>Antecedente de VIH</i>	1(5.6)

En cuanto a los laboratorios obtenidos durante el internamiento, dentro de los más relevantes se observó una media de glucosa de 222 mg/dl en el promedio general, así como una media de en los valores de leucocitos de 13.2 ( $10^9/L$ ) a expensas de neutrófilos en la mayoría de los casos y una media de hemoglobina de 11.6 g/dl. Dentro de los electrolitos las medias generales se mantuvieron en rangos normales, así como el resto de laboratorios (Tabla 2)

TABLA 2. MEDIA  
LABORATORIOS GENERALES

Glucosa (mg/dl)	222±127.2
Creatinina (mg/dl)	1±0.6
Urea (mg/dl)	46.5±37.8
TP (seg)	13.6±2.4
Fibrinógeno	821.1±191.5
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	13.2±4.4
Neutrófilos (10 <sup>9</sup> /L)	10.3±3.5
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /L)	1.6±1.1
Monocitos (10 <sup>9</sup> /L)	0.6±0.5
Hb (g/dl)	11.6±2.4
Hto (%)	35.2±6.7
VCM (fl)	87.9±6.2
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /l)	360.3±192.4
Calcio (mg/dl)	8.3±0.9
Fosforo (mg/dl)	4±1.4
Magnesio (mg/dl)	2±0.8
Sodio (mg/dl)	137.1±7.2
Potasio (mg/dl)	4.5±1
Cloro (mg/dl)	100.1±6.3
AST (UI/L)	18.5±6.6
ALT (UI/L)	16.6±8.4

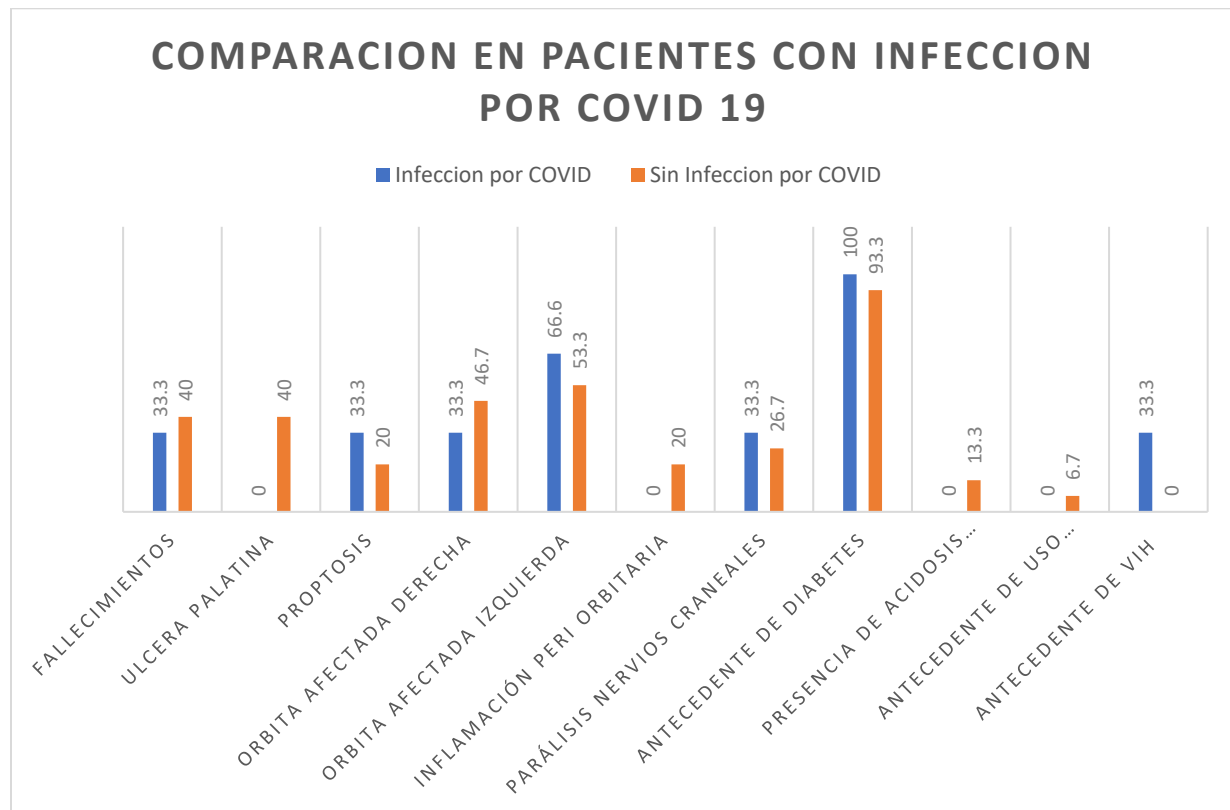
Al momento de comparar de las características de los pacientes ingresados por mucormicosis entre aquellos que se les diagnosticó o sospecho de una infección por COVID 19, se observó una mayor edad en los pacientes con infección por COVID en promedio de 64 años comparados con los 52 años de los pacientes sin infección por COVID sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Así mismo se observó una tendencia que los pacientes sin infección por COVID presentaban una mayor presencia de ulcera palatinas, inflamación peri orbitaria, acidosis metabólica y antecedente de uso de corticoesteroides, aunque ninguna de estas correlaciones fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la mortalidad, esta se presentó en el 33.3% de los pacientes con infección por mucormicosis e infección por COVID 19 comparado con el 40% de los pacientes sin la infección por COVID 19 solamente con mucormicosis con una  $p=0.674$ , siendo que no

existe diferencias estadísticamente significativas en este rubro en nuestro estudio. (Tabla 3)

**TABLA 3 COMPARACION DE CARACTERISTICAS**

	Infección por COVID	Sin infección por COVID	P
<i>Edad (media en años ± DE)</i>	64±15	52±13	0.210
<i>Fallecimientos</i>	1(33.3)	6(40)	0.674
<i>Ulcera palatina</i>	0(0)	6(40)	0.270
<i>Proptosis</i>	1(33.3)	3(20)	0.554
<i>Orbita afectada derecha</i>	1(33.3)	7(46.7)	0.588
<i>Orbita afectada Izquierda</i>	2(66.6)	8(53.3)	
<i>Inflamación peri orbitaria</i>	0(0)	3(20)	0.558
<i>Parálisis nervios craneales</i>	1(33.3)	4(26.7)	0.650
<i>Antecedente de Diabetes</i>	3(100)	14(93.3)	0.833
<i>Presencia de Acidosis metabólica</i>	0(0)	2(13.3)	0.686
<i>Antecedente de uso Corticoesteroides</i>	0(0)	1(6.7)	0.833
<i>Antecedente de VIH</i>	1(33.3)	0(0)	0.167



Dentro de la comparación de los resultados de laboratorio se observa que los pacientes con infección por infección con COVID 19 presentaban un medio menor de glucosa, aunque esta no fue estadísticamente significativa, aunque los pacientes sin COVID 19 se mantenían fuera de metas hospitalarias de control de glicemia. No se observaron mayores variaciones en los resultados de la función renal o los tiempos de coagulación, sin embargo, los pacientes sin COVID 19 presentaban una media de fibrinógeno mayor (COVID vs No COVID 671 vs 846 p=0.246) aunque esta no fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

En la comparación de la biometría hemática se observó que los pacientes con COVID 19 presentaban un mayor número de leucocitos, monocitos y linfocitos, siendo estos últimos los únicamente estadísticamente significativos (COVID vs No COVID 3.3 vs 1.4 p=0.011). Se observó un promedio menor de hemoglobina en los pacientes sin COVID comparados con aquellos con COVID, aunque esto no mostro diferencias estadizamente significativas. También aquellos pacientes sin infección por COVID presentaban en promedio un valor menor de plaquetas sin embargo se estas se encontraban dentro de rangos de normalidad (COVID vs No 504 vs 336 p=0.0.269) (Tabla 4).

En la comparación de los electrolitos, AST y ALT no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, solo se observó una tendencia de presentar mayores niveles de fosforo y magnesio, aunque estos se encontraban en rangos normales (Tabla 4).

*Tabla 4.*  
*Comparación de laboratorios*

	<i>Infección por COVID</i>	<i>Sin infección por COVID</i>	<i>P</i>
<i>Glucosa (mg/dl)</i>	171.9±91.8	230.4±133.5	0.569
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0.9±0.1	1±0.7	0.852
<i>Urea (mg/dl)</i>	33±30.7	48.7±39.5	0.605
<i>TP (seg)</i>	13.4±2.5	13.7±2.5	0.873
<i>Fibrinógeno</i>	671±277.2	846.2±177.7	0.246
<i>Leucocitos (10<sup>9</sup>/L)</i>	15.1±4.9	12.9±4.4	0.539
<i>Neutrófilos (10<sup>9</sup>/L)</i>	10.3±4.4	10.3±3.5	0.998
<i>Linfocitos (10<sup>9</sup>/L)</i>	3.3±0.3	1.4±0.9	0.011

<i>Monocitos (10<sup>9</sup>/L)</i>	0.8±0.1	0.6±0.5	0.548
<i>Hb (g/dl)</i>	13.2±4.1	11.4±2.1	0.327
<i>Hto (%)</i>	38.7±13.1	34.7±5.9	0.455
<i>VCM (fl)</i>	83.6±3.9	88.6±6.3	0.303
<i>Plaquetas (10<sup>9</sup>/l)</i>	504.5±433.5	336.3±149.2	0.269
<i>Calcio (mg/dl)</i>	8.2±0.1	8.3±0.9	0.967
<i>Fosforo (mg/dl)</i>	2.9±0.5	4.1±1.3	0.266
<i>Magnesio (mg/dl)</i>	1.4±0.3	2.1±0.7	0.236
<i>Sodio (mg/dl)</i>	134±0	137.4±7.5	0.55
<i>Potasio (mg/dl)</i>	4.5±0.5	4.5±1.1	0.984
<i>Cloro (mg/dl)</i>	100.7±5.2	100.3±6.5	0.942
<i>AST (UI/L)</i>	14.6±1.8	18.9±6.7	0.396
<i>ALT (UI/L)</i>	7.6±4.6	17.6±7.9	0.21

## DISCUSIÓN

En este estudio se analizó la mortalidad de la Mucormicosis rino-orbitaria, que es una patología que ha tenido gran relevancia en el panorama internacional, así como en nuestro medio por su alta tasa de mortalidad, y la presencia de comorbilidades que inducen inmunosupresión en estos pacientes. Con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, si bien la Mucormicosis tenía factores de riesgo ya previamente conocidos, el estado de inmunosupresión que se ocasiona por el virus por SARS-COV2 se ha relacionado a la predisposición de infecciones fúngicas invasivas, las cuales aumentan la mortalidad y la estancia intrahospitalaria.

En el estudio realizado por Ahmet se reportó que 76% de los pacientes que desarrollaron mucormicosis fueron hombres, dato que es similar en nuestro estudio, con una mayoría del sexo masculino del 66%, además Ahmet concluyó que los factores de riesgo más comunes fueron el uso de corticoesteroides en 90.5% y diabetes mellitus 79%, en contraste nuestro estudio reporta que solo el 5% de pacientes si tuvo uso previo de corticoesteroides, y respecto a la diabetes mellitus se logró corroborar que en nuestra población esta comorbilidad es el principal factor de riesgo.

Se observó un aumento en la prevalencia de diabetes mellitus con un 94.4%, cifra que es mayor a lo reportado previamente en estudios realizados en México, donde se reporta

hasta el 72% de los pacientes con Mucormicosis, siendo este el principal factor de riesgo más común que predisponente la aparición de dicha patología. Secundario al proceso diabetogénico que se ha estudiado en la enfermedad por Covid-19 Corzo-León han establecido factores de riesgo para el diagnóstico de Mucormicosis rino-orbita cerebral como la parálisis de nervios craneales, proptosis, inflamación periorbitaria, síndrome de vértice orbitario o úlcera palatina, signos reportados de manera similar por Ochani, en nuestro estudio en concordancia con la literatura previa donde se encontró que el signo más prevalente en mucormicosis fue la úlcera palatina con 33.9%, seguido de parálisis de nervios craneales con 27.8% y proptosis ocular con un 22.2% sin diferencia significativa entre antecedente positivo o negativo de infección por COVID19. Como factor de riesgo asociado en nuestro estudio encontramos solo un paciente con patología agregada que causada inmunosupresión por el virus de inmunodeficiencia adquirida.

Selarka reporta un promedio de edad de 55 años, cifra que es similar en nuestro estudio, siendo 54 años, con mayor edad en los pacientes con infección por Covid-19. Selarka y Muthu reportaron en sus estudios un 23.4% y 36% de muertes en contraste a la organización panamericana de la salud que reportó 56% de fallecidos por esta causa. En nuestro estudio el 38.9% de los pacientes fallecieron durante su internamiento, de los cuales el 33% tenía registro previo de infección por Covid-19, sin embargo, no fue posible conocer con exactitud la cifra real ya que durante el inicio de la pandemia se llegaron a presentar casos de infección asintomática o falsos negativos por el uso de las pruebas rápidas de detección, misma característica descrita en estudios previos como el de Selarka. Los síntomas de mucormicosis se desarrollaron hasta 30-42 días después del diagnóstico de Covid-19. En nuestro estudio no se observaron variaciones significativas en estudios de laboratorio en pacientes con mucormicosis con o sin asociación a Covid19.



## **CONCLUSIONES**

Esta investigación fue realizada en el Hospital General del Centro Médico Nacional Gaudencio González Garza “La Raza” bajo los lineamientos estipulados por el departamento de enseñanza e investigación, así como por el departamento de Oftalmología con el objetivo de: “Conocer la mortalidad de los pacientes con Mucormicosis rino-orbitaria con y sin asociación a Covid-19”.

- Por lo tanto se observó que la mortalidad se presentó en el 33.3% de los pacientes con infección por mucormicosis e infección por COVID 19 comparado con el 40% de los pacientes sin la infección por COVID 19 solamente con mucormicosis con una  $p=0.674$ , siendo que no existe diferencias estadísticamente significativas en este rubro en nuestro estudio
- Se identificó como manifestaciones clínicas más frecuentes una mayor presencia de ulcera palatinas e inflamación peri orbitaria, mayor edad en los pacientes con infección por COVID en promedio de 64 años comparados con los 52 años de los pacientes sin infección por COVID.
- Se identificó como principal factor predisponente a la diabetes mellitus con un 94.4%.

Con la obtención de estos datos, se pueden plantear múltiples líneas de investigación a futuro.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **RECURSOS HUMANOS**

Participará en el estudio el tesista Alejandro Calderón Fabián residente de tercer año de Oftalmología, investigador principal Médico oftalmólogo con especialidad en Órbita y vías lagrimales, oculoplástica y oftalmología oncológica David Alberto Linares Rivas Cacho.

## **RECURSOS MATERIALES**

Se requerirá de equipo de cómputo con procesador de texto Word, hojas de cálculo Excel, programa SPSS, impresora, hojas blancas, plumas, copias, lápices, borradores, carpetas, hojas de notas médicas en archivo digital y físico disponibles para su consulta las 24 horas los 7 días de la semana, los 365 días del año.

## **RECURSOS FINANCIEROS**

Los recursos materiales serán proporcionados por los investigadores, no se requerirá inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearán los recursos con los que se cuenta actualmente.

## **FACTIBILIDAD.**

Es 100% factible el desarrollo de la presente investigación, porque no se requerirá de recursos adicionales a los ya destinados por el hospital a la atención de los pacientes. Sólo se requerirá información de los expedientes clínicos en formatos físicos y electrónicos del Archivo del Hospital General CMNR los cuales se resguardan durante 5 años y la autorización para acceder a la información necesaria. Además, se cuenta con personal especializado para el desarrollo de la investigación.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Se apegará a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S. contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

El presente proyecto de investigación será sometido a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Así también la presente investigación concuerda según lo estipulado en las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la pauta 12:

Recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud 14:

Autorización para investigaciones con datos archivados. Cuando los datos existentes (recolectados y almacenados sin un proceso de consentimiento informado específico o amplio) contengan información importante que no pueda obtenerse de otra forma, un comité de ética de la investigación debe decidir si se justifica su uso. La justificación más común para usar datos recolectados en el pasado sin consentimiento es que sería inviable o prohibitivamente costoso ubicar a las personas cuyos datos se examinarán. Por ejemplo, esto puede suceder cuando el estudio conlleva revisar expedientes en los hospitales de una época en que no se acostumbraba solicitar consentimiento para usar esos datos en investigaciones futuras. Además, la investigación debe tener un valor social importante, y no debe representar un riesgo mayor del riesgo mínimo para los participantes o el grupo del cual provienen.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, en su punto: 2. "El experimento debería ser tal que prometiera dar resultados beneficiosos para el bienestar de la sociedad, y que no pudieran ser obtenidos por otros medios de estudio. No podrán ser de naturaleza caprichosa o innecesaria"; la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, en su punto del Comités de ética e Investigación: 23. "El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.", en su punto 24 de Privacidad y Confidencialidad: "Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la

confidencialidad de su información personal.” y en su punto 32 de Consentimiento Informado: “Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación. ”; 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.

## **RIESGO DE INVESTIGACIÓN**

Siguiendo los lineamientos para la realización de este protocolo, en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud de la República Mexicana, el presente protocolo de investigación corresponde a una investigación sin riesgo. Esto en base a el capítulo I / título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

En base a lo anterior, y debido a que solo serán revisados los expedientes clínicos en archivo clínico, no implica riesgo alguno al paciente por lo que se queda clasificado en la categoría I; investigación sin riesgo y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes mediante la asignación de un número de caso para su identificación, de tal manera que durante el desarrollo del estudio y procesamiento de datos se identifiquen con este mismo y no con sus datos personales.

Así mismo, cumple con los principios éticos de investigación de justicia, beneficencia y autonomía. Los datos requeridos para el estudio serán obtenidos de la revisión de los expedientes clínicos, en base a las variables incluidas en el estudio, una vez aprobado el protocolo por el comité de ética e investigación, se solicitará autorización a la jefatura de Oftalmología y Jefatura de Archivo Clínico para el análisis de los datos del expediente

clínico. Al tratarse de un estudio retrospectivo, éste no representa riesgo alguno, por lo que no requerirá carta de consentimiento informado.

### **CONTRIBUCIONES Y POTENCIALES BENEFICIOS.**

El paciente no recibirá ningún beneficio atribuible a esta investigación, al ser este un estudio retrospectivo y descriptivo. No obstante, la realización de este protocolo de investigación puede beneficiar en el futuro a la comunidad médica para acceder a la información acerca de pacientes con mucormicosis con o sin covid-19. Al no tener riesgo, la realización de este protocolo únicamente brindará beneficios para enriquecer la información respecto al tema.

### **CONFIDENCIALIDAD**

La confidencialidad de la información de los expedientes de los casos participantes se garantizará mediante el resguardo de la información a la que sólo tendrá acceso el departamento de Oftalmología, y por medio del archivo clínico, se obtendrán solo los datos que se requieren para las variables a estudiar. El uso de la información será con fines médico-epidemiológico, se agruparán en estadísticas y no serán involucrados los datos personales de los pacientes.

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El desarrollo del presente protocolo de investigación se realizará en base a los expedientes clínicos que se encuentran en el archivo, con resguardo de al menos 5 años por normatividad y se podrá tener acceso a su revisión sin inconvenientes para las fechas planeadas del estudio. Se trata de una investigación puramente descriptiva, correspondiendo a categoría I: investigación sin riesgo. Sólo se tomarán los datos que se requerirán para el presente estudio, el cual no afectará la integridad física, emocional ni el tratamiento médico de las personas que conformarán la muestra.

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.**

Los investigadores no poseemos ningún conflicto de intereses vinculado a la realización de este protocolo de investigación.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	A go st o 20 22	S ep tie m br e 20 22	O ct ub re 20 22	N ov ie m br e 20 22	Di ci e m br e 20 22	E N E R O 20 23	F E B R E R O 20 23
Revisión bibliográfica	P						
	E						
Desarrollo del protocolo	P						
	E						
Envío al comité de ética y de investigación.			P				
			E				
Corrección de protocolo.				P			
				E			
Aceptación de protocolo por comité de ética y de investigación.				P			
				E			
Recolección de datos					P		
					E		
Análisis y discusión.					P		
							E
Entrega de tesis.						P	
							E
Envío para publicación.							P
							E

P: Programado. E: Ejecutado.

## REFERENCIAS:

1. Korn BS. 2021-2022 Basic and Clinical Science Course, Section 07: Oculofacial Plastic and Orbital Surgery. San Francisco, CA, Estados Unidos de América: American Academy of Ophthalmology; 2021.
2. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*. 2021 Dec;186(6):739-754.
3. Bonifaz A, Stchigel AM, Guarro J, Guevara E, et al. Primary cutaneous mucormycosis produced by the new species *Apophysomyces mexicanus*. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (12): 4428-31.
4. Bhatt K, Agolli A, Patel MH, Garimella R, Devi M, Garcia E, Amin H, Domingue C, Guerra Del Castillo R, Sanchez-Gonzalez M. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova)*. 2021 Mar 31;9(1):e126
5. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021 Mar 1;29(1):20-36.
6. COVID-19 map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado el 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Temsah COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*. 2021 Oct;49(5):833-853.
8. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Apr;69(4):1002-1004. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3763\_20. Erratum in: *Indian J Ophthalmol*. 2021 Jul;69(7):1978.
9. Dilek A, Ozaras R, Ozkaya S, Sunbul M, Sen EI, Leblebicioglu H. COVID-19-associated mucormycosis: Case report and systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Nov-Dec;44:102148.
10. Selarka L, Sharma S, Saini D, Sharma S, Batra A, Waghmare VT, Dileep P, Patel S, Shah M, Parikh T, Darji P, Patel A, Goswami G, Shah A, Shah S, Lathiya H, Shah M, Sharma P, Chopra S, Gupta A, Jain N, Khan E, Sharma VK, Sharma AK, Chan ACY, Ong JJY. Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*. 2021 Oct;64(10):1253-1260.
11. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):488-509.
12. Rodriguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, León-Figueroa DA, Olarte-Durand M, Yrene-Cubas RA, Ticona DM, Abanto-Urbano S. COVID-19 and mucormycosis in Latin America - An emerging concern. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Nov-Dec;44:102156
13. PAHO. Epidemiological Alert COVID-19 associated mucormycosis (11 June 2021) <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-covid-19-associated-mucormycosis-11-june-2021>
14. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. *Med Mycol*. 2018;56:29–43.

15. Corzo-León, D.E.; Chora-Hernández, L.D.; Rodríguez-Zulueta, A.P.; Walsh, T.J. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med. Mycol.* **2018**, *56*, 29–43.
16. Navarrete-Mejía P.J., Velasco-Guerrero J.C., Loro-Chero L., Navarrete-Mejía P.J., Velasco-Guerrero J.C., Loro-Chero L. Automedicación en época de pandemia: covid-19. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2020;13(4):350–355
17. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2021 Apr 15;7(4):298.
18. Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Jul;69(7):1670-1692.
19. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e405-e421
20. Samson R, Dharne M. COVID-19 associated mucormycosis: evolving technologies for early and rapid diagnosis. *3 Biotech.* 2022 Jan;12(1):6. doi: 10.1007/s13205-021-03080-4. Epub 2021 Dec 6.
21. Watanabe A, So M, Mitaka H, Ishisaka Y, Takagi H, Inokuchi R, Iwagami M, Kuno T. Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia.* 2022 Jun;187(2-3):271-289. doi: 10.1007/s11046-022-00627-8. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35312945; PMCID: PMC8935886.
22. Sengupta I, Nayak T. Coincidence or reality behind Mucormycosis, diabetes mellitus and Covid-19 association: A systematic review. *J Mycol Med.* 2022 Aug;32(3):101257. doi: 10.1016/j.mycmed.2022.101257. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35219907; PMCID: PMC8855615.
23. Pushparaj K, Kuchi Bhotla H, Arumugam VA, Pappusamy M, Easwaran M, Liu WC, Issara U, Rengasamy KRR, Meyyazhagan A, Balasubramanian B. Mucormycosis (black fungus) ensuing COVID-19 and comorbidity meets - Magnifying global pandemic grievance and catastrophe begins. *Sci Total Environ.* 2022 Jan 20;805:150355. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150355. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34818767; PMCID: PMC8443313.
24. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jan;25(1):26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036666.



25. AK AK, Gupta V. Rhino-orbital Cerebral Mucormycosis. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32491361.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### MORTALIDAD DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINO ORBITARIA ASOCIADA A COVID-19

No. folio: \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico de Mucormicosis: \_\_\_\_\_ años.

Sexo: ( ) Masculino ( ) Femenino

Anotar una X en el cuadro correspondiente.

	POSITIVO	NEGATIVO
MUERTE		
COVID-19		
ÚLCERA PALATINA		
PROPTOSIS		
ÓRBITA DERECHA AFECTADA		
ORBITA IZQUIERDA AFECTADA		
INFLAMACIÓN PERIORBITARIA		
PARÁLISIS NERVIOS CRANEALES		
DIABETES		
ACIDOSIS METABÓLICA		
CORTICOESTEROIDES		

Fecha: 18- Noviembre -2022

#### 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 de **Centro Médico Nacional La Raza** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"MORTALIDAD DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINO ORBITARIA CON Y SIN ASOCIACIÓN A COVID-19"** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

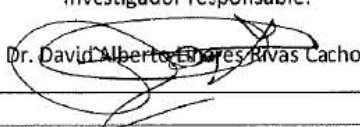
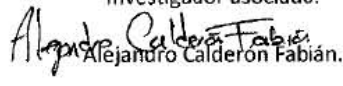
- a) Edad al diagnóstico de Mucormicosis
- b) Sexo.
- c) Resultado de Covid-19
- d) Manifestaciones clínicas Mucormicosis (Orbita afectada, ulcera palatina, proptosis, inflamación peri orbitaria, parálisis de nervios craneales)
- e) Antecedente de Diabetes, acidosis metabólica, tratamiento con corticoesteroides.
- f) Ojo afectado

#### 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 **"MORTALIDAD DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINO ORBITARIA CON Y SIN ASOCIACIÓN A COVID-19"** cuyo propósito es producto **comprometido tesis**.

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.

Investigador responsable:  Dr. David Alberto Flores Rivas Cacho.	Investigador asociado:  Alejandro Calderón Fabián.
---	--

# ANEXOS

## ANEXO 1

<p><b>sinuses</b></p> <p>2a: One sinus                  2b: Two ipsilateral sinuses                  2c: &gt; Two ipsilateral sinuses and/or palate/oral cavity                  2d: Bilateral paranasal sinus involvement or involvement of the zygoma or mandible</p>	<p>Stage 1 + facial pain, facial edema, dental pain, systemic symptoms (malaise, fever)</p>	<p>unilateral or bilateral, localized or diffuse facial edema, edema localized over the sinuses, localized sinus tenderness</p>	<p>endoscopy, Contrast-enhanced MRI (preferred) or CT-scan</p>	<p>sinus biopsy for direct microscopy, culture and molecular diagnostics and rapid histopathology</p>
<p><b>Stage 3: Involvement of the orbit</b></p> <p>3a: Nasolacrimal duct, medial orbit, vision unaffected                  3b: Diffuse orbital involvement (&gt;1 quadrant or &gt;2 structures), vision unaffected                  3c: Central retinal artery or ophthalmic artery occlusion or superior ophthalmic vein thrombosis; involvement of the superior orbital fissure, inferior orbital fissure, orbital apex, loss of vision                  3d: Bilateral orbital involvement</p>	<p>Symptoms in Stage 1 and 2 + pain in the eye, proptosis, ptosis, diplopia, loss of vision, infraorbital and facial V1 V2 nerve anesthesia</p>	<p>Signs in Stage 1 and 2 + conjunctival chemosis, isolated ocular motility restriction, ptosis, proptosis, infraorbital nerve anesthesia, central retinal artery occlusion, features of ophthalmic artery occlusion and superior ophthalmic vein thrombosis. V1 and V2 nerve anesthesia, and features of III, IV and VI nerve palsy indicating orbital apex/superior orbital fissure involvement.</p>	<p>Diagnostic nasal endoscopy, Contrast-enhanced MRI (preferred) or CT-scan.</p>	<p>Same as Stage 2 + orbital biopsy if indicated and if feasible (if the disease is predominantly orbital) for direct microscopy, culture and molecular diagnostics and rapid histopathology</p>
<p><b>Stage 4: Involvement of the CNS</b></p> <p>4a: Focal or partial cavernous sinus involvement and/or involvement of the cribriform plate                  4b: Diffuse cavernous sinus involvement and/or cavernous sinus thrombosis                  4c: Involvement beyond the cavernous sinus, involvement of the skull base, internal carotid artery occlusion, brain infarction                  4d: Multifocal or diffuse CNS disease</p>	<p>Symptoms in Stage 1 to 3 + bilateral proptosis, paralysis, altered consciousness, focal seizures</p>	<p>Signs in Stage 1-3 (some features overlap with Stage 3) + V1 and V2 nerve anesthesia, ptosis, and features of III, IV and VI nerve palsy indicate cavernous sinus involvement. Bilaterality of these signs with contralateral orbital edema with no clinico-radiological evidence of paranasal sinus or orbital involvement on the contralateral side indicate cavernous sinus thrombosis. Hemiparesis, altered consciousness and focal seizures indicate brain invasion and infarction.</p>	<p>Diagnostic endoscopy, Contrast-enhanced CT Scan, MRI (preferred)</p>	<p>Same as Stage 3</p>

ANEXO 2

**Management Approach for Possible, Probable or Proven Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis (ROCM)**

