



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**



TITULO:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON COVID 19 ASOCIADOS A MUCORMICOSIS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

DR. JACOBO ALFONSO ARAGÓN TORRES

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SALOMÓN WAIZEL HAIAT

MÉDICO JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS.

ASESOR DE TESIS:

DRA. GABRIELA ANGULO PÉREZ

MÉDICO DE BASE DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS.

CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO. ABRIL 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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 13 de junio de 2023

Doctor (a) gabriela angulo perez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características clínicas y demográficas en pacientes con COVID 19 asociados a mucormicosis en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI** 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-2023-3601-143

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

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

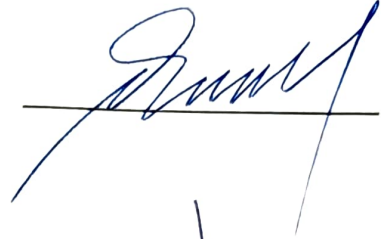
Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Características clínicas y demográficas en pacientes con COVID 19 asociados a mucormicosis en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Victoria Mendoza Zubieta

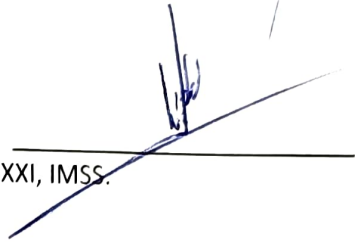
Jefe de la división de educación en salud
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Salomón Waizel Haiat

Médico jefe de servicio de Otorrinolaringología, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS.
Matrícula: 11468181
Correo electrónico: salomon.waizel@imss.gob.mx
Teléfono: 5532133988



ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Gabriela Angulo Pérez

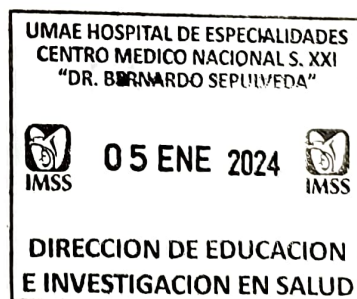
Médico de base de Otorrinolaringología, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS.
Matrícula: 98376019
Correo electrónico: apybag@gmail.com
Teléfono: 55 68185375



MÉDICO RESIDENTE

Dr. Jacobo Alfonso Aragón Torres

Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS.
Matrícula: 97376052
Correo electrónico: grashki@gmail.com
Teléfono: 55 34 45 90 41



ÍNDICE	PÁGINA
1. RESUMEN.....	5
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	6
2.1 INTRODUCCIÓN.....	""
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	""
2.3 PATOGÉNESIS.....	11
2.4 DIAGNÓSTICO.....	""
2.5 TRATAMIENTO.....	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4. JUSTIFICACIÓN.....	14
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
6. OBJETIVOS.....	15
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	""
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	""
7. HIPÓTESIS.....	15
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
8.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	""
8.2 UNIVERSO DE TRABAJO, POBLACIÓN Y TEMPORALIDAD.....	""
8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	""
8.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA.....	17
8.5 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO.....	""
8.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	""
8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
8.8 FLUJOGRAMA.....	""
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
9.1 BALANCE O PROPORCIONALIDAD RIESGO / BENEFICIO.....	""
9.2 RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.....	""
9.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.....	21
9.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO....	""
9.5 POTENCIALES PARTICIPANTES.....	""
9.6 VALOR CIENTÍFICO.....	""
9.7 VALOR SOCIAL.....	""
10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	22
10.1 HUMANOS.....	""
10.2 MATERIALES.....	""
10.3 FINANCIEROS.....	""
11. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	22
12. CRONOGRAMA.....	22
13. ANEXOS.....	23
13.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	""

14. RESULTADOS.....	25
15. DISCUSIÓN.....	29
16. CONCLUSIÓN.....	31
17.REFERENCIAS.....	32

1. RESUMEN.

Título: FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON COVID 19 ASOCIADOS A MUCORMICOSIS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Responsable: Dr. Salomón Waizel Haiat

Antecedentes: Actualmente poco se conoce sobre las diferencias clínicas y evolución en pacientes con diagnóstico de Mucormicosis que además tienen diagnóstico de COVID-19. Esto puede representar un cambio en las características clínicas de pacientes susceptibles de ésta rara enfermedad.

Objetivo: Comparar las características clínicas, demográficas y evolución de pacientes con diagnóstico de mucormicosis y COVID -19 vs pacientes con Mucormicosis sin COVID 19.

Material y métodos: Es un estudio de casos y controles retrospectivo analítico y observacional realizado en el período de Enero de 2017 a Enero de 2022 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI que incluirá pacientes mayores de 18 años de edad que hayan tenido un estudio de patología positivo para infección fúngica rinoorbitaria por mucorales, en pacientes hospitalizados que además tengan muestra positiva por PCR para detectar SARS CoV 2 en el grupo de casos y un grupo control que incluirá pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de infección fúngica rinoorbitaria por mucorales sin diagnóstico de infección por virus SARS CoV-2.

Análisis estadístico descriptivo y comparativo entre las características demográficas, clínicas y evolución de pacientes con mucormicosis con y sin COVID 19. Los datos serán analizados utilizando el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20 (IBM USA 2012).

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizarán porcentajes, la distribución de las variables cuantitativas se evaluará mediante la prueba de Shapiro-Wilkins; de acuerdo a su tipo de distribución se utilizará media y desviación estándar si son de distribución normal y mediana y rango intercuartil si son de libre distribución.

Para determinar diferencias entre las características demográficas, clínicas y evolución entre ambos grupos se utilizarán las pruebas de Chi cuadrada, U Mann Whitney o T de Student según sea el tipo de distribución.

Se realizará el cálculo de la Razón de Momios para buscar la asociación de factores de riesgo para el desarrollo de Mucormicosis en pacientes con y sin diagnóstico de infección por virus SARS COV-2.

Recursos e infraestructura: Expedientes clínicos, reportes de estudios epidemiológicos, resultados de patología, equipo de cómputo. La población de estudio y los expedientes clínicos son propiedad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Experiencia en el grupo: Debido a la contingencia pasada por Covid 19, los estudios referentes a el riesgo de infección fúngica por mucorales, aún son escasos sin embargo son estudios importantes en la generación de antecedentes para posteriores investigaciones y en la generación de

información que pueda ser de ayuda en la valoración de complicaciones de pacientes con infección por SARS COV 2 .

Los tutores del proyecto cuentan con gran experiencia para realizar de forma adecuada el protocolo de investigación, el cual incluye la realización de análisis estadísticos para generar una asociación con alta fiabilidad estadística.

Tiempo para desarrollarse: 3 meses.

Palabras clave: SARS CoV-2, COVID 19, síntomas respiratorios, Zygomycosis, Mucorales, Mucormicosis

2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 INTRODUCCIÓN

Entre los zigomicetos, tres órdenes parecen ser predominantes y se informó que están relacionados con infecciones zigomicóticas en humanos y animales, los Entomophthorales, los Mucorales, los Mortierellales. Se sabe que los Entomophthorales y los Mucorales juegan un papel importante en el desarrollo de zigomicosis en humanos, que se denominan entomofotoromicosis y mucormicosis, respectivamente [1]. Las esporas se dispersan por el aire y los humanos las absorben por inhalación o ingestión de alimentos contaminados, aunque la detección en el moco nasal se ve agravada por la eliminación mediada por transporte mucociliar [2].

Una vez que los factores de riesgo para esta enfermedad se vuelven favorables, los hongos mucorales causan enfermedades mortales en una gama más amplia de huéspedes humanos y animales en comparación con otros hongos oportunistas. Los hongos mucorales pueden invadir y diseminarse rápidamente en tejidos profundos, especialmente en pacientes inmunocomprometidos [1].

La mucormicosis se manifiesta por una variedad de síndromes diferentes en humanos, particularmente en pacientes inmunocomprometidos y aquellos con diabetes mellitus. Las devastadoras infecciones rino-orbitocerebrales y pulmonares son los síndromes más comunes causados por estos hongos [2].

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La mucormicosis es una infección oportunista rara y potencialmente mortal causada por hongos de la familia Mucoraceae. La enfermedad puede manifestarse como una variedad de síndromes diferentes, siendo las infecciones rinocerebrales y pulmonares las más comúnmente reportadas. Se estima que la incidencia anual de mucormicosis oscila entre 1,7 casos por 1.000.000 de habitantes en los Estados Unidos de América y 0.2 casos por 100 000 en India y BRASIL [3] La tasa total de mucormicosis en el mundo varió de 0,005 a 1,7 por millón de habitantes [3]. (Tabla 1) Si bien hay informes de que la enfermedad ocurre en individuos sanos, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus o pacientes inmunocomprometidos [1].

Continente	País	Casos por 100 000 habitantes	Año
AFRICA	CAMERÚN	0.2	2014-2017
	SENEGAL	0.2	2012-2014
ASIA	CHINA	0.1	2011-2012
	NEPAL	0.2	2012-2013
	QATAR	1.23	2011
	ARABIA SAUDITA	0.034	2011-2012
	VIETNAM	1.2	2009-2012
América Latina	ARGENTINA	0.17	2014-2017
	COLOMBIA	0.2	2005-2017
Norte América	CANADA	0.1	1997-2006
	MÉXICO	0.1	2010-2013

Tabla 1 Incidencia de Mucormicosis en múltiples países alrededor del mundo.[1]

En México en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS durante el periodo de 1993 a 2013 se diagnosticaron 472 micosis invasivas, las más frecuentes fueron: candidosis (261), mucormicosis (82), criptococosis (60) y aspergilosis (43) [4]

Micosis	1993-1998	1999-2003	2004-2008	2009-2013	Total
Candidiasis	74	59	80	48	261
Mucormicosis	24	21	16	21	82
Criptococosis	24	15	11	10	60
Aspergilosis	2	8	10	23	43

Tabla 2 Micosis invasivas distribuidas por periodos de cinco años, diagnosticadas en el periodo de 1993-2013, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.[4]

En pacientes inmunocomprometidos, la principal vía de infección parece ser la inhalación de esporangiosporas que causan infección pulmonar. La micosis de la mucosa pulmonar se desarrolla típicamente en pacientes con neutropenia profunda y enfermedad de injerto contra huésped, mientras que los pacientes diabéticos suelen presentar enfermedad rinoorbitaria.[5]

Se cree que la infección ocurre debido a que las esporas de hongos en aerosol se depositan en la mucosa de los cornetes nasales, con la subsiguiente invasión y progresión que involucra los senos paranasales, las órbitas y las estructuras intracraneales [6].

La mucormicosis rinoorbitocerebral se desarrolla típicamente en pacientes con diabetes, mientras que estos pacientes muy raramente desarrollan infección pulmonar. La infección rinoorbitaria cerebral por lo general se origina en los senos paranasales, con destrucción ósea y posterior invasión de la órbita, el ojo y el cerebro. Puede haber edema facial unilateral, proptosis y fístula palatina o palpebral que se convierte en necrosis [7].

La mucormicosis, y en particular la mucormicosis rinocerebral, conlleva una alta mortalidad general. Las tasas de mortalidad por todas las causas para la mucormicosis oscilan entre el 30 % y el 70 %, con tasas variables según las condiciones subyacentes y los sitios de infección [8].

Las tasas de supervivencia más altas se reportan en pacientes con un estado inmunológico saludable y aquellos sin comorbilidades llegando a ser del 59.5% [8]. El peor pronóstico se observa en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y en pacientes con quemaduras extensas.

Por el contrario, se observa una mortalidad más baja con infección localizada de los senos paranasales o de la piel, donde el diagnóstico temprano basado en tejidos suele ser factible y el desbridamiento quirúrgico puede resultar en la curación. En general, la mejora de la supervivencia se relaciona con un diagnóstico más temprano y la aplicación de enfoques de tratamiento multidisciplinarios tempranos que involucran un desbridamiento quirúrgico agresivo [5,6]

Por otro lado el coronavirus es un virus de ARN, que infecta a las células a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Es un virus dependiente de la polimerasa de ARN y otras proteasas [3]

La transmisión ocurre por medio de partículas respiratorias que son liberadas cuando una persona infectada presenta tos, estornudos o cuando se habla. La distancia necesaria para la transmisión es menor a 2 metros. Uno de los mayores retos que limitan la contención de este virus es durante la fase presintomática o asintomática porque los pacientes son infecciosos. Se puede atribuir el 40% a 50% de los contagios a la transmisión en etapa pre sintomática y asintomática [9].

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV 2 va desde ser asintomático hasta enfermedad clínica. En pacientes sintomáticos el inicio de los síntomas es 11 días después de la infección. Los síntomas incluyen fiebre, tos, faringodinia, malestar general y mialgias. Algunas veces se pueden presentar síntomas gastrointestinales como anorexia, náusea y diarrea. Anosmia y ageusia se han reportado en hasta el 68% los cuales se presentan más frecuentemente en mujeres [10].

Las comorbilidades presentes y que por lo tanto se ha observado generan mayor riesgo de complicaciones y riesgo de muerte son: diabetes, hipertensión y obesidad las cuales en todo momento se han mantenido como factor predisponente de enfermedad severa [11]

En el Informe Integral DE COVID-19 en México para octubre de 2022 los casos totales acumulados, que para este corte ascienden a 7,090,960, los cuales incluyen casos y defunciones. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 54.5 casos por 1,000 habitantes. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio en mujeres (53.2%). La mediana de edad en general es de 39 años. En el acumulado de la pandemia, las edades que más han sido afectadas por COVID-19 son los grupos de 25 a 29 años, seguido del grupo de 30 a 34 años y 35 a 39 años. La máxima hospitalización de pacientes reportados en un día fue el 24 de agosto de 2021 con 15,750 hospitalizados totales, de los cuales 11,360 fueron reportados en camas generales y 4,390 en camas con ventilador. De acuerdo con la información en SISVER, se tiene un acumulado de 708,819 pacientes que han sido hospitalizados durante la pandemia; Al corte de este informe, se han registrado 330,136 defunciones totales de COVID-19, incluyendo las confirmadas a SARS-CoV-2 por laboratorio, por antígeno y defunciones por asociación o dictaminación clínica-epidemiológica. En cuanto a tasa de mortalidad, la segunda ola fue la más severa al compararse con el resto de las olas, con tasa de mortalidad por 1,000 habitantes de 1.04. la mayoría de fallecimientos ocurrieron en personas entre 60 a 69 años con predominio del sexo masculino (62%), con una razón de 1.6 hombres por cada mujer. La mediana de estas muertes corresponde a 64 años.[12]

COVID-19 se ha caracterizado a nivel mundial por un mayor desenlace fatal, especialmente entre los pacientes de edad avanzada. De hecho, desde el comienzo de la pandemia, las personas con una edad avanzada se han identificado como un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad y tasas crecientes de mortalidad. La siguiente gráfica muestra la distribución de las comorbilidades en personas fallecidas de los grupos de edad mayores de 60 años, siendo hipertensión, diabetes y obesidad las de mayor porcentaje del total de defunciones. [12]

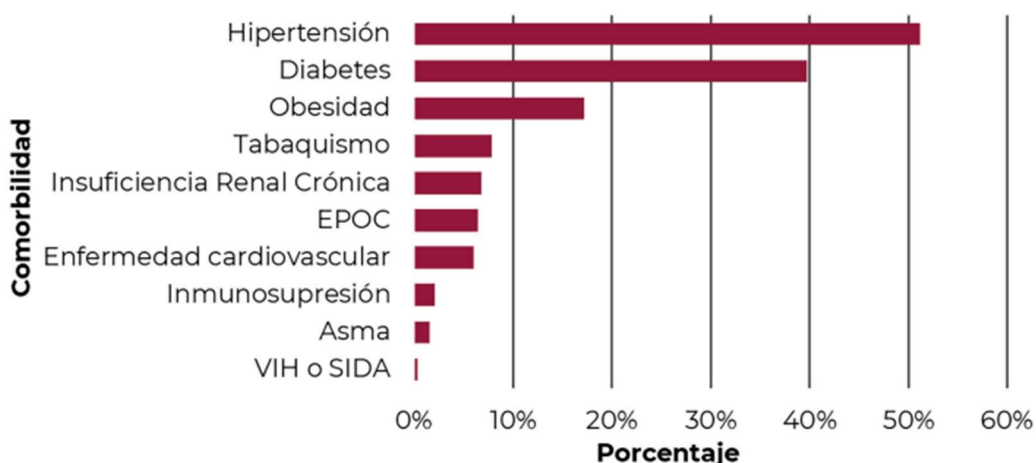


Ilustración 1 Distribución de defunciones acumuladas en casos de adultos mayores por frecuencia de comorbilidad [12]

Por otro lado existen numerosos informes de mucormicosis en pacientes diagnosticados con la enfermedad por virus SARS COV2 (COVID-19). La mayoría de los casos involucran a personas con diabetes mellitus subyacente que recibieron esteroides para el COVID-19 antes de que se les diagnosticara mucormicosis. Los síntomas incluyen dolor facial, hinchazón facial u orbitaria, dolor de cabeza y/o escara nasal. Se han identificado infecciones de mucormicosis pulmonar en personas con COVID-19 que desarrollan un empeoramiento inexplicable del estado pulmonar o complicaciones [13–15].

Los informes sugieren que el inicio de los síntomas de mucormicosis generalmente ocurre de 5 a 14 días después de la admisión por COVID-19, pero hay informes de personas que recibieron ambos diagnósticos en el momento de la presentación. La mayoría de los informes provienen de la India, pero se han informado casos de todo el mundo [3,15].

La mortalidad general de pacientes con mucormicosis y COVID 19 en series de casos de la India oscila entre el 33 y el 100 por ciento [3,15]

Es una enfermedad rara y por lo tanto, puede plantear desafíos diagnósticos y terapéuticos para los centros que no están familiarizados o no tienen experiencia con su presentación. El reconocimiento y el diagnóstico tempranos, seguidos de un desbridamiento quirúrgico completo inmediato, una terapia antimicótica prolongada y un control estricto de las comorbilidades subyacentes son esenciales [16].

Diabetes mellitus, particularmente con cetoacidosis
Tratamiento con glucocorticoides
Tumores hematológicos
Trasplante de células hematopoyéticas
Trasplante de órganos sólidos
Tratamiento con deferoxamina
Sobrecarga de hierro
SIDA
Uso de drogas inyectables
Traumatismos/quemaduras
Desnutrición

Tabla 3 Factores de riesgo asociados en la presentación conjunta de COVI 19 y Mucormicosis [3,16]

A mediados del siglo XX, la diabetes evolucionó como un factor de riesgo importante para la mucormicosis (representa el factor de riesgo predominante) [17], mientras que en años más recientes, la malignidad subyacente surgió como otro factor de riesgo importante debido al número creciente de pacientes sometidos a quimioterapia o inmunoterapia contra el cáncer [2].

2.3 Patogénesis

Los organismos *Rhizopus* tienen una enzima, la cetona reductasa, que les permite prosperar en condiciones ácidas con alto contenido de glucosa. El suero de individuos sanos inhibe el crecimiento de *Rhizopus*, mientras que el suero de individuos con cetoacidosis diabética estimula el crecimiento [7].

Las mucormicosis rino-orbital-cerebral y pulmonar se adquieren por la inhalación de esporas. En individuos sanos, los cilios transportan estas esporas a la faringe y se eliminan a través del tracto gastrointestinal. En individuos susceptibles, la infección suele comenzar en los cornetes nasales o los alvéolos. Los agentes de la mucormicosis son angioinvasivos; por lo tanto, el infarto de los tejidos infectados es un sello distintivo de la enfermedad invasiva [18].

La deferoxamina, que quela tanto el hierro como el aluminio, aumenta el riesgo de mucormicosis al mejorar el crecimiento y la patogenicidad. El quelato de hierro y deferoxamina, llamado feroxamina, es un sideróforo presente en la especie *Rhizopus*, que aumenta la absorción de hierro por parte del hongo, lo que estimula el crecimiento fúngico y conduce a la invasión de tejidos [19]

La sobrecarga de hierro en sí misma puede predisponer a la mucormicosis en ausencia de terapia con deferoxamina. Además, las personas con cetoacidosis diabética tienen concentraciones elevadas de hierro libre en el suero, lo que favorece el crecimiento de *Rhizopus oryzae* a un pH ácido, pero no alcalino [19].

Actualmente, los pacientes con riesgo de mucormicosis asociada a deferoxamina son aquellos que han recibido múltiples transfusiones de sangre y son tratados con este agente quelante por sobrecarga de hierro. La mayoría de los pacientes con infección asociada con deferoxamina presentan una enfermedad diseminada que es rápidamente fatal, con una tasa de mortalidad cercana al 90 por ciento [3].

2.4 Diagnóstico

Diagnóstico clínico, La diplopía en un paciente con diabetes puede ser un signo de esta infección y debe conducir al uso inmediato de modalidades de imagen y la subsiguiente adquisición de muestras para análisis por histología, microbiología y métodos moleculares avanzados. Como ya se mencionó, las presentaciones clínicas más comunes de la infección por Mucorales son enfermedad rinocerebral, pulmonar, de tejidos blandos y diseminada; sin embargo, prácticamente cualquier órgano puede verse afectado.

La necrosis tisular es el sello distintivo de la mucormicosis, pero la presentación y el enfoque del diagnóstico orientado al síndrome carecen de sensibilidad y especificidad. Otros hongos, como *Aspergillus* o *Fusarium*, pueden producir los mismos signos clínicos. Además, en países donde la tuberculosis es endémica, las dos infecciones pueden coexistir.

Corzo-León et al. [20] propusieron un algoritmo para el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral en pacientes diabéticos. La lista de signos y síntomas que deben considerarse como "banderas rojas" incluye parálisis de nervios craneales, diplopía, dolor en los senos paranasales, proptosis, inflamación periorbitaria, síndrome del vértice orbitario y úlceras del paladar.

Radiológicamente, se debe realizar una tomografía computarizada con contraste de los senos paranasales y el cerebro para determinar la extensión de la enfermedad. Los hallazgos patológicos incluyen sinusitis etmoidal o esfenoidal con extensión orbitaria o intracraneal, erosiones óseas y trombosis del seno cavernoso o de la arteria carótida interna [5–7].

Si bien estos hallazgos no son concluyentes, pueden usarse como indicadores para iniciar pruebas de laboratorio de diagnóstico agresivas. Otra técnica de imagen emergente, que eventualmente puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis, es la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/CT) con [18F]-fluorodesoxiglucosa (FDG)[21].

La microscopía (directa e histopatológica) y el cultivo de diversas muestras clínicas son las piedras angulares del diagnóstico de mucormicosis. La microscopía directa de muestras clínicas, permite un rápido diagnóstico presuntivo de mucormicosis. Las hifas de Mucorales tienen un ancho variable (6 a 25 μm), son no septadas o pauci-septadas y muestran una apariencia irregular, similar a una cinta. El ángulo de ramificación es variable e incluye bifurcaciones de gran angular, recto (90°). Los elementos fúngicos se pueden ver fácilmente en las secciones de hematoxilina y eosina; La tinción de plata con metenammina de Grocott-Gomori o ácido peryódico de Schiff se utiliza para resaltar las hifas fúngicas y, por lo tanto, para evaluar la morfología con más detalle. La histopatología tisular está dominada por inflamación que puede ser neutrofílica o granulomatosa; la inflamación parece estar ausente en algunos casos, particularmente en pacientes inmunodeprimidos. La enfermedad invasiva se caracteriza por infartos prominentes y angioinvasión. En los casos en que las estructuras nerviosas están involucradas, puede haber una invasión perineural. Los pacientes neutropénicos muestran una angioinvasión más extensa en comparación con los pacientes no neutropénicos [1,7].

Es posible que el examen histopatológico de muestras de tejido no siempre permita una diferenciación fiable entre las hifas de *Aspergillus* u hongos morfológicamente relacionados y las hifas de Mucorales. Sin embargo, la identificación de tejidos es una herramienta diagnóstica muy importante, ya que distingue la presencia del hongo como patógeno en la muestra de un cultivo contaminante. Todos los Mucorales crecen rápidamente (3 a 7 días) en la mayoría de los medios de cultivo de hongos, como el agar Sabouraud y el agar papa dextrosa [8,17].

Las técnicas de diagnóstico molecular más nuevas, como la hibridación in situ y la PCR, ofrecen una alternativa que puede conducir a un diagnóstico más temprano y un inicio rápido del tratamiento [21].

2.5 Tratamiento

El manejo exitoso de la mucormicosis se basa en un enfoque multimodal, que incluye la reversión o interrupción de los factores predisponentes subyacentes (si es posible), la administración temprana de agentes antimicóticos activos en la dosis óptima, la eliminación completa de todos los tejidos infectados y el uso de varias terapias complementarias. La corrección rápida de las anomalías metabólicas es obligatoria en pacientes con diabetes no controlada y sospecha de mucormicosis. A este respecto, la evidencia experimental sugiere que el uso de bicarbonato de sodio (con insulina) para revertir la cetoacidosis, independientemente de si la acidosis es leve o grave, podría estar asociado con un mejor resultado de la enfermedad debido a la reversión de la capacidad de Mucorales para invadir los tejidos del huésped. Los corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores deben reducirse rápidamente y a la dosis más baja posible. El diagnóstico

temprano es crucial para iniciar rápidamente las intervenciones terapéuticas necesarias para prevenir la invasión tisular progresiva y sus secuelas devastadoras, minimizando el efecto de la cirugía correctiva desfigurante y mejorando el resultado y la supervivencia.

Los hongos mucoráceos son resistentes a la mayoría de los antifúngicos in vitro, incluido el voriconazol. La anfotericina B es el fármaco más activo. El posaconazol y el isavuconazol también son activos, mientras que el itraconazol y la Terbinafina muestran cierta actividad contra ciertas cepas. Parece haber cierta correlación entre el grado de susceptibilidad de los aislamientos de Mucorales a la anfotericina B y los resultados [2]. Se ha demostrado que retrasar la terapia eficaz basada en anfotericina B en pacientes con neoplasias malignas hematológicas durante más de 5 días resultó en un aumento de aproximadamente el doble en la mortalidad [20].

Los mucorales tienen muchas características comunes con otros mohos, incluidas las puertas de entrada (vías respiratorias, así como barreras mucosas y cutáneas alteradas), defensas innatas del huésped (neutrófilos polimorfonucleares y fagocitos mononucleares, ligandos específicos en esporas fúngicas, como patrones moleculares asociados a patógenos e inmunidad). Células como los receptores tipo Toll, así como características histopatológicas y clínicas. Sin embargo, *R. oryzae* y algunos otros Mucorales, incluidos *Lichtheimia*, *Rhizomucor* y *Mortierella* spp, se caracterizan por factores de virulencia distintivos que les permiten infectar a pacientes con cetoacidosis diabética u otras formas de acidosis, y ejercen interacciones únicas entre el huésped y el patógeno en comparación con otros hongos, lo que facilita la evasión del huésped y la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento.

Además, la mucormicosis se caracteriza por una angiоinvasión extensa que conduce a la trombosis de los vasos y la necrosis tisular. La angiоinvasión da como resultado la diseminación hematόgena del organismo, mientras que la necrosis de los tejidos afectados impide la penetración de células inmunes y agentes antifúngicos al foco de infección. Ciertos Mucorales, como *R. oryzae*, tienen una susceptibilidad reducida a la defensa innata del huésped en comparación con otros hongos, como *Aspergillus* o *Candida*, lo que los hace más difíciles de tratar y, por lo tanto, se asocia con una mayor mortalidad [20].

Las recomendaciones de 2016 de la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL-6), así como las pautas ESCMID/ECMM, recomiendan el uso de una formulación lipídica de anfotericina B como tratamiento de primera línea para la mucormicosis [22]. La dosis sugerida para la anfotericina B liposomal es de 5 mg/kg/día y hasta 10 mg/kg/día para la infección del sistema nervioso central. Se ha observado en estudios deterioro de la función renal significativo [21].

Otra opción de tratamiento de rescate, propuesta por ECIL-6, es la combinación de anfotericina B lipídica y caspofungina o posaconazol. No hay datos que respalden el uso de dos antimicóticos como tratamiento de primera línea.

Los datos preclínicos mostraron una mayor supervivencia en pacientes que recibieron deferasirox, un quelante de hierro, en combinación con un polieno. El papel beneficioso del deferasirox como terapia adyuvante en pacientes con diabetes se ha demostrado en varios informes de casos [23].

No se ha determinado la duración del tratamiento con agentes antifúngicos activos. Se prefieren los agentes activos que tienen formulaciones orales como posaconazol e isavuconazol porque pueden administrarse durante varios meses, si es necesario.

La cirugía, cuando sea necesaria y posible, debe ser muy agresiva. No sólo deben eliminarse los tejidos necróticos, sino también los tejidos circundantes infectados de aspecto sano, ya que la velocidad de propagación de la infección por las hifas de Mucorales es enorme. La cirugía es particularmente útil en la infección rinoorbitocerebral y en la infección de tejidos blandos. En casos de lesión pulmonar única localizada, puede ser de ayuda. Obviamente, es imposible en casos de mucormicosis diseminada o cuando existe infección de órganos de difícil acceso (es decir, ciertas partes del cerebro o parénquima pulmonar cerca de los grandes vasos). En los casos con un resultado exitoso, se utilizará la cirugía plástica para corregir las áreas corporales desfiguradas[5–7].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos meses, se ha observado un aumento de informes sobre casos de mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM, por sus siglas en inglés COVID-19 Associated Mucormycosis) principalmente en personas con enfermedades subyacentes, tales como la diabetes mellitus (DM), cetoacidosis diabética o en tratamiento con esteroides. En estos pacientes, la manifestación clínica más frecuente es la mucormicosis rino-orbital, seguida de la mucormicosis rino-orbitocerebral, las cuales ocurren luego de la infección por SARS CoV-2.

Es por ello que en el contexto de una nueva asociación entre 2 enfermedades que presentan alto índice de complicaciones y mortalidad aunado a cuán reciente fue la pandemia por SARS COV 2 es de vital importancia estar preparados con el conocimiento de las características de ambas enfermedades así como sentar el precedente de esta probable asociación para prevenir y tratar en el futuro de forma adecuada aquellos pacientes en alto riesgo de padecer ambas enfermedades. En el presente protocolo se compararán las características clínicas y demográficas entre los pacientes con Mucormicosis asociada a Infección por virus SARS COV 2 vs. aquellos pacientes con diagnóstico de mucormicosis sin infección por virus SARS CoV 2.

4. JUSTIFICACIÓN

Identificar las diferencias entre pacientes con mucormicosis con y sin diagnóstico de infección por SARS COV 2 es importante para conocer qué pacientes son los que tienen mayor riesgo de infección fúngica secundaria ya que permitirá a los médicos identificar a los pacientes que más se beneficiarán de un mayor control de comorbilidades como DM, así como probablemente ser más precavidos en el uso de esteroides durante el curso de la infección respiratoria, buscar sintomatología que permita solicitar estudios diagnósticos y de imagen para identificar infecciones fúngicas de manera más temprana.

Determinar el riesgo de hospitalización ayudará en el ámbito de la epidemiología a generar estrategias que ayuden a proteger a aquellas poblaciones con mayor riesgo de contagio y complicaciones. Así mismo ayudará a tener datos suficientes que ayuden a generar proyecciones sobre la necesidad a futuro de camas de hospitalización y necesidad de trabajadores de la salud en regiones con ciertas características demográficas.

Así mismo ayuda a departamentos gubernamentales de epidemiología y salud para generar recomendaciones y políticas que protejan a la población con mayor riesgo.

Por último, el análisis generado puede ayudar a sentar precedentes que permitan estudios epidemiológicos más precisos, que permitan una prevención y tratamiento efectivo, dirigido a las necesidades de cada población según sus características demográficas.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las diferencias clínicas, demográficas y en la evolución de pacientes con diagnóstico de mucormicosis con y sin diagnóstico de infección por virus SARS COV 2?

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL:

1. Comparar las características clínicas, demográficas y evolución de pacientes con diagnóstico de mucormicosis con y sin diagnóstico de infección por virus SARS COV 2.

6.2 ESPECÍFICOS:

1. Describir las características clínicas y demográficas de pacientes con mucormicosis en ambos grupos.
2. Describir la evolución
3. Describir la mortalidad entre pacientes con mucormicosis con y sin COVID 19.
4. Buscar factores de riesgo de mortalidad en pacientes con mucormicosis asociada a COVID 19.

7. HIPÓTESIS

Existen diferencias significativas clínicas, demográficas y en la evolución entre pacientes con diagnóstico de mucormicosis con y sin diagnóstico de infección por virus SARS COV 2.

7.1

HIPÓTESIS

ALTERNA

No existen diferencias significativas de pacientes con diagnóstico de mucormicosis con y sin diagnóstico de infección por virus SARS COV 2.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Casos y controles: Observacional, retrospectivo, analítico, comparativo.

8.2 UNIVERSO DE TRABAJO, POBLACIÓN Y TEMPORALIDAD

8.2.1 Población de estudio

Pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años, hospitalizados con diagnóstico histopatológico de Mucormicosis en el periodo comprendido del 1 Enero del 2017 al 31 de julio del 2020.

8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos:

- Pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años de edad
- Pacientes hospitalizados con diagnóstico histopatológico de Mucormicosis rinoorbitaria.
- Pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS COV2 mediante prueba PCR positiva.

Controles:

- Pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años de edad
- Pacientes hospitalizados con diagnóstico histopatológico de Mucormicosis rinoorbitaria.
- Pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS COV-2 mediante prueba PCR negativa
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de Mucormicosis rinoorbitaria sin infección por SARS COV-2.

8.3.2 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Casos:

- Pacientes sin prueba PCR positiva para SARS COV 2.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de infección fúngica no mucormicosis (Aspergilosis)
- Pacientes que no tengan diagnostico histopatológico de mucormicosis.

Controles:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de infección fúngica no mucormicosis (Aspergilosis)

8.4 Cálculo del tamaño de muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra a conveniencia de pacientes registrados en expediente médico, seleccionando 4 controles por cada caso y pareados por comorbilidad, la cual será Diabetes Mellitus tipo 2.

8.5 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO

Se revisarán los expedientes electrónicos y físicos de pacientes con diagnóstico de mucormicosis rinoorbitaria del lapso entre Enero 2017 y Marzo 2023. Se recabará la información y se registrará en una hoja de datos: edad, sexo, resultado prueba PCR para virus SARS COV2, comorbilidades: Diabetes mellitus tipo2, diagnóstico de enfermedad hematológica (leucemia, linfoma), diagnóstico enfermedad reumatológica, uso de esteroides, sintomatología, inicio de síntomas, presencia de síntomas respiratorios, duración de hospitalización, desenlace del paciente (curación, muerte). La muestra consistirá en todos los pacientes con diagnóstico de mucormicosis rinoorbitaria.

Se considera que en el estudio no existe sesgo de revisión de la prueba debido a que se incluirán los formatos que se encuentren completos.

8.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

8.6.1 Variables de estudio

Variable	Definición	Definición operativa	Naturaleza	Indicador
Género	En términos biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos.	Identidad sexual por fenotipo.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad en Años.	Cuantitativa discreta	Años
Resultado PCR SARS COV 2	Reacción en cadena de la polimerasa, estudio diagnóstico para detectar genoma viral y	Resultado de laboratorio obtenido con tecnología PCR.	Cualitativa Dicotómica	SI / NO

	determinar diagnóstico de COVID 19,			
Comorbilidad	Diversas comorbilidades las cuales tienen una alta prevalencia en la población mexicana, y que podrían estar asociadas a una peor evolución del cuadro clínico.	Enfermedades presentes en los pacientes al momento del estudio.	Cualitativa Dicotómica	SI / NO
Hospitalización	Variable que determina si el paciente fue hospitalizado o recibió tratamiento conserbador de forma ambulatoria	Paciente que por cualquier razón amerita estadía en el hospital.	Cualitativa Dicotómica	SI / NO
Mortalidad	Variable que define si el paciente falleció.	Paciente finado por cualquier razón.	Cualitativa Dicotómica	SI / NO
Examen directo bajo microscopia (Impronta)	Variable que define el diagnóstico de mucormicosis según la presencia de elementos miceliares.	Estudio histopatológico, con presencia o no de elementos fúngicos.	Cualitativa Dicotómica	SI / NO
Cultivo de hongos	Variable que define el diagnóstico de mucormicosis según la presencia de elementos miceliares.	Estudio en el que se demuestra crecimiento fúngico.	Cualitativa Dicotómica	SI / NO

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizará el programa SPSS versión 20 (IBM USA 2012).

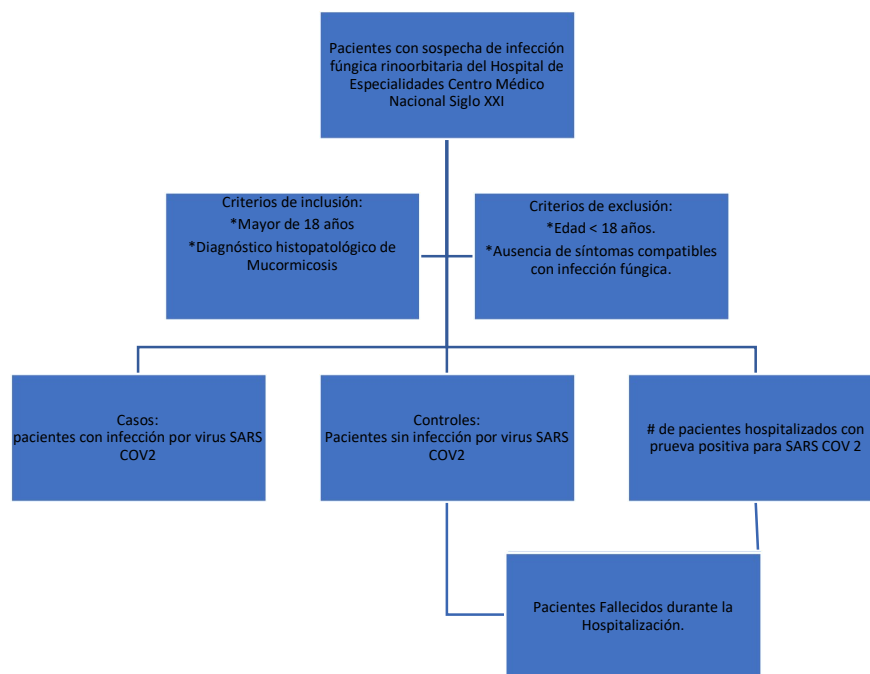
Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizaron porcentajes, la distribución de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilkins; de acuerdo a su tipo de distribución se utilizarán la media y desviación estándar si son de distribución normal y mediana y rango intercuartil si fueran de libre distribución.

Para determinar diferencias entre las características demográficas, clínicas, evolución y mortalidad entre ambos grupos se utilizarán las pruebas de Chi cuadrada, U Mann Whitney o T de Student según sea el tipo de distribución.

Se realizará el cálculo de la Razón de Momios para buscar la asociación de factores de riesgo para el desarrollo de Mucormicosis en pacientes con y sin diagnóstico de infección por virus SARS COV2.

Se considerará significativa una P menor o igual a 0.05.

8.8 FLUJOGRAMA



9. ASPECTOS ÉTICOS

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio retrospectivo se considera como una investigación sin riesgo. El desarrollo de todos los procedimientos previos y posteriores a la hospitalización forman parte del tratamiento habitual para pacientes con esta patología y en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetan cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, el cual versa sobre la experimentación en seres humanos, siendo éste protocolo útil para la sociedad, evitando todo sufrimiento, sin exceder el riesgo al beneficio, diseñado por personal científico capacitado, así mismo según la enmienda de Tokio no se favorece en éste protocolo ningún tipo de tortura o práctica cruel, se toma como guía cada uno de los principios éticos fundamentales del el Informe Belmont (respeto, beneficencia y justicia) respetando la autonomía, buscando el beneficio sin ser el riesgo mayor para el paciente, y por ultimo siguiendo los lineamientos establecidos en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común), donde se estipula que los riesgos se deberán disminuir al mínimo, selección equitativa de los sujetos, protección de la privacidad de los sujetos y cuidando aquellos sujetos vulnerables.

La revisión de expedientes y recopilación de los datos se realizará una vez que el protocolo sea evaluado y aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación investigación de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud.

9.1 BALANCE O PROPORCIONALIDAD RIESGO / BENEFICIO

El presente protocolo presenta un beneficio favorable, ya que se puede generar información que sea valiosa para aquellos médicos de atención primaria que se enfrenten a pacientes con características demográficas y clínicas específicas que permitan evitar complicaciones al otorgar un tratamiento oportuno.

Así mismo a los médicos especialistas de otorrinolaringología les permitirá identificar fácilmente a pacientes graves y elegir el tratamiento inicial ideal.

Por otro lado, subrayar las características de aquellos pacientes con alto potencial de complicaciones permitirá a los servicios epidemiológicos y de salud en el país señalar y realizar estrategias de prevención primaria y secundaria en la población vulnerable.

9.2 RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio retrospectivo, se considera sin riesgo de investigación ya que se considera como un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos, sistemas de reporte de estudios de gabinete y otros, en los que no se identifique al paciente ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

9.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Se mantendrá la confidencialidad de la información a través de códigos y números de acuerdo con los lineamientos éticos vigentes para el manejo de datos. Sólo el equipo de investigación que trabaja en este estudio conocerá la información y manifiesta resguardar los datos de forma privada y confidencial. No se proporcionará esta información personal a ninguna institución o persona ajena a la misma. (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud.)

9.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al tratarse de un estudio sin riesgo y con base en la NOM-012-SSA3-2012, no se requiere la Carta de Consentimiento informado, la cual se sustituye por la “Excepción a la Carta de Consentimiento Informado” para Protocolos retrospectivos de revisión de expedientes.

9.5 POTENCIALES PARTICIPANTES

La selección de potenciales participantes se realizará a partir de aquellos derechohabientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años de edad que cuenten con el diagnóstico histopatológico de Mucormicosis rinoorbitaria así como pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS COV2 mediante prueba PCR positiva, los cuales se buscarán en el sistema de expediente clínico electrónico, expediente físico, así como en censos de pacientes hospitalizados y quirúrgicos del servicio de otorrinolaringología, de donde se llenará la hoja de recolección de datos y se convertirá en una base de datos procesable por software estadístico.

9.6 VALOR CIENTÍFICO

Será un protocolo que proponga una estimación razonable de la asociación entre ciertos factores encontrados en los síntomas de los pacientes y las enfermedades que pretendemos estudiar.

Presenta un alto valor científico, pues aprovecha la situación poco frecuente ante una pandemia mundial y una enfermedad fúngica para la investigación. Además será un estudio poco costoso y que amerita poco tiempo para obtener resultados moderadamente confiables.

Será de referencia a la comunidad médica para orientar sus decisiones frente a estas patologías.

9.7 VALOR SOCIAL

Se obtendrá para los pacientes un beneficio no personal colectivo, ya que la generación de información que ayudará a identificar las comorbilidades y características clínicas que pueden representar riesgo de padecer mucormicosis así como infección por SARS COV 2 en nuestra población, ya que en nuestro país no se cuentan con estudios que nos permitan clasificar a los pacientes que requieren atención inmediata y que además nos permitan hacer una elección de tratamiento idóneo para cada paciente sin que les genere mayor riesgo de complicaciones.

10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

10.1 HUMANOS: Médico Residente de la especialidad en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Asesor metodológico y Asesor clínico.

10.2 MATERIALES: Formatos epidemiológicos en formato .pdf, Artículos científicos, equipo de cómputo, 300 horas internet.

El servicio cuenta con todo el equipo de instrumental y diagnóstico específico para realizar este estudio

10.3 FINANCIEROS: Proyecto parcialmente autofinanciado, estudios de gabinete, población y expedientes clínicos propiedad del Instituto Mexicano del Seguro social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Ciudad de México.

11. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No aplica ya que se trata de recopilación de datos de archivos en formato .pdf, sin embargo; todos los procedimientos realizados se siguieron de acuerdo la Norma Oficial Mexicana (NOM) para el manejo de desechos biológicos – infecciosos 087. Por otra parte, los expedientes clínicos han sido y serán integrados de acuerdo a la NOM 004.

12. CRONOGRAMA

Cronograma para realización del protocolo “Características clínicas y demográficas en pacientes con COVID 19 asociados a mucormicosis en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI” durante el año 2023

	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE
Planteamiento del Problema	X			
Elaboración del Protocolo	X			
Presentación	X			
Autorización por el comité		X		
Vaciado de datos			X	
Análisis de resultados			X	
Discusión y redacción de conclusiones			X	
Revisión Final				X
Publicación				X

13. ANEXOS

13.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

VARIABLE	Resultado
FECHA	
NOMBRE	
NSS	
GÉNERO	
RT-PCR	
IMPRONTA	
CULTIVO DE HONGOS	
EDAD	
HOSPITALIZACIÓN	
HIPOESTESIA FACIAL	
NECROSIS FACIAL	
PROPTOSIS	
ALTERACIÓN III, IV, Y VI PAR	
ALTERACIÓN VII PAR	

RINORREA	
FIEBRE	
POLIPNEA	
CONJUNTIVITIS	
CIANOSIS	
TRATAMIENTO CON ESTEROIDE	
COMORBILIDAD	
DIABETES	
HIPERTENSIÓN	
EPOC	
ASMA	
INMUNOSUPRESIÓN	
ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA	
VIH - SIDA	
CARDIOVASCULAR	
OBESIDAD	

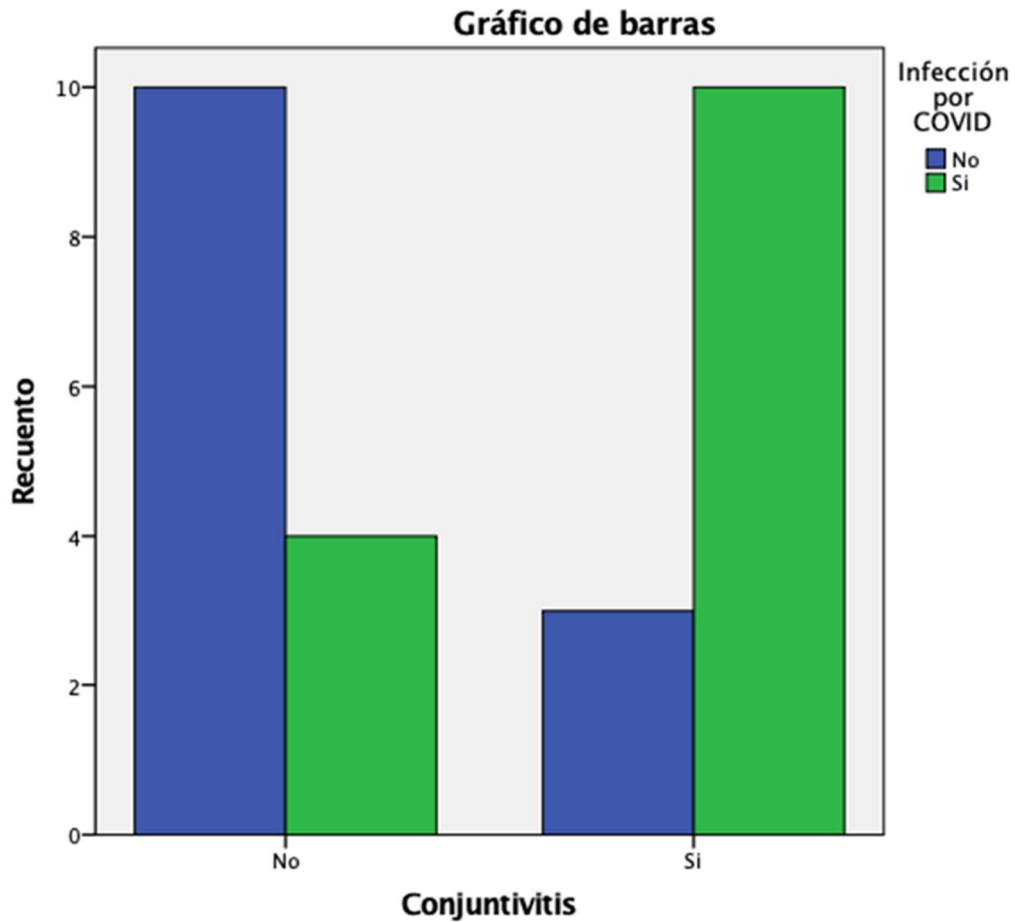
INSUF. RENAL CRÓNICA	
TABAQUISMO	
DEFUNCIÓN	

14. RESULTADOS

La población de estudio incluyó un total de 26 pacientes adultos. En la Tabla 1 se muestran las características generales de esta población. La media de edad fue de 54 años (± 10) y un 40% fueron mujeres. Durante el periodo de estudio, fueron diagnosticados 26 casos con mucormicosis por impronta, que fueron emparejados con un total de 115 controles.

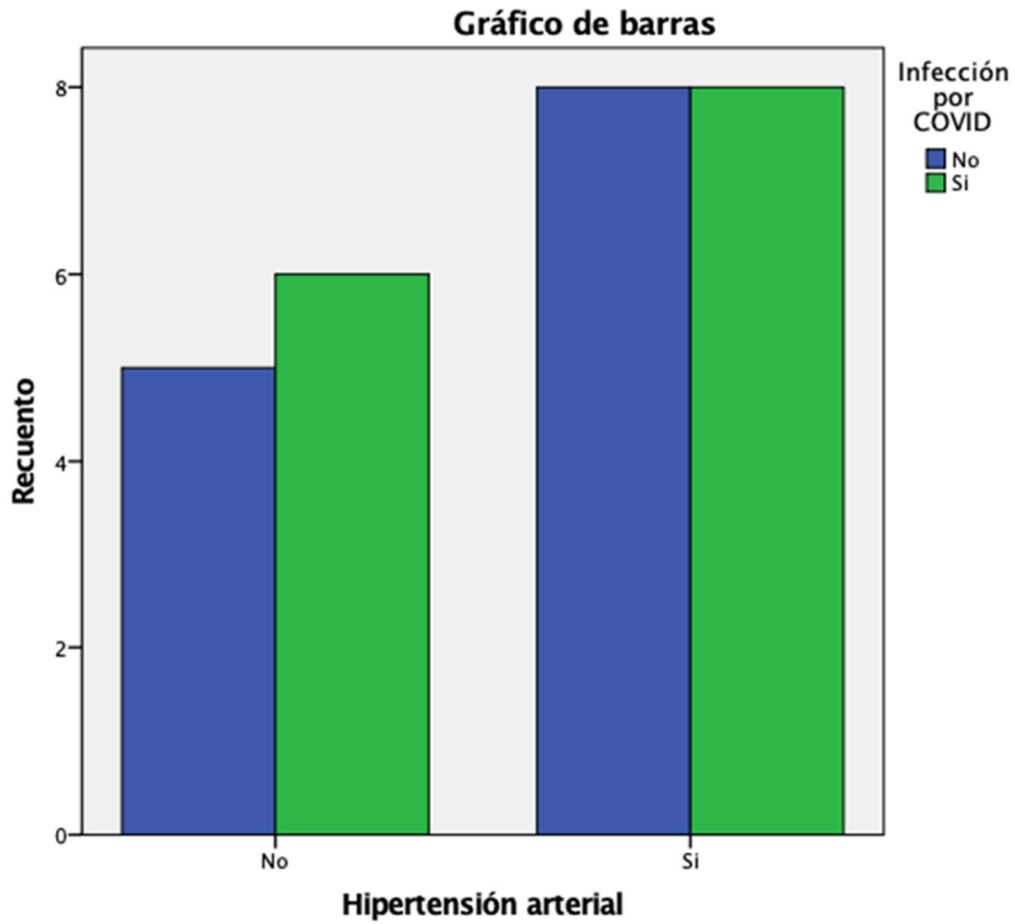
El síntoma asociado a mucormicosis más frecuente fue la alteración de los pares craneales III, IV Y VI en un 76.9% y los menos presentados fue hipoestesia facial con 15.4%. La parálisis del VII par se presentó en 57.7% de los casos. La rinorrea un síntoma asociado tanto mucormicosis como a COVID-19 se presentó en el 92.3%.

Del total de casos el 53.8% fue diagnosticado con infección por SARS COV 2. El síntoma más frecuente asociado a COVID-19 fue Polipnea en un 61.5%, y la fiebre un síntoma de los más frecuentes descritos en pacientes con infección por SARS COV 2 se presentó en un 61.5% y cianosis sólo en un 23.1% de los casos. La conjuntivitis como se observa en la Grafica 1, se presento en un 50% de los casos.



La enfermedad concomitante más frecuente fue hipertensión arterial sistémica 57.7%, seguida de insuficiencia renal 26.9%, inmunosupresión 19.2%, obesidad 11.5% y enfermedades cardiovasculares 11.5%.

La hipertensión arterial se presentó casi en igual frecuencia en pacientes con y sin infección por SARS COV - 2 como se muestra en la Gráfica 2.



En cuanto al tratamiento con esteroides se utilizó en 34.6% de los casos. Por último, la frecuencia de defunciones fue del 23.1%, la cual fue más frecuente en aquellos pacientes sin COVID 19 como se muestra en la Gráfica 3.



En la Tabla 2 se muestran las diferencias en las características entre los casos. La media de edad de esta población fue 52 años. En aquellos pacientes infectados con COVID-19 el género que predominó fue hombres con un 73.3% lo cual es 46.6% más que en aquellos sin COVID-19 con significancia estadística ($p=0.02$).

Se observó que uno de los síntomas más infrecuentes asociados a mucormicosis se presentó con mayor frecuencia en aquellos que tenían infección por SARS COV 2, el cual fue la hipoestesia facial en un 100% ($p=0.03$). Por otro lado la alteración de los pares craneales III, IV y VI no tuvo significancia estadística, presentándose más en aquellos con COVID – 19 92.9% ($p=0.06$)

El tratamiento con esteroides, sólo fue utilizado en aquellos pacientes con SARS COV 2 en un 64.3% con alta significancia estadística con una $p= 0.001$ y también se observa una tasa de defunciones del 7.1% en comparación con 61.5% en aquellos sin SARS COV 2.

Tal como se observa en la Tabla 2, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipertensión arterial (61.5% vs. 57.1%, $p=0.95$), inmunosupresión (23.1% vs. 14.3%, $p=0.63$) e insuficiencia renal (30.8% vs. 28.6%, $p=0.83$). Tampoco se hallaron diferencias

significativas en la prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas, tanto en el caso del asma como de la EPOC.

Las variables que se consideraron para el modelo sin ajuste que tuvieron diferencia estadísticamente significativa en pacientes con mucormicosis con y sin COVID-19 fueron: conjuntivitis OR 1.2 (IC 0.018-4.4), cianosis 6.68 (IC 3.01-34.33), tabaquismo 8.54 (IC 1.94-201.62), días de hospitalización >30 días OR 31.41 (IC 10.31-52.51) y el tratamiento con esteroides 11.79 (IC 0.14-21.71). Cuadro 1

15. DISCUSIÓN

El interés por los factores de riesgo en pacientes con SARS COV 2 para presentar infecciones concomitantes es muy manifiesta actualmente, lo cual se desea identificar o proponer en este protocolo y por ello se pone especial atención en la frecuencia de los síntomas, el tratamiento utilizado y el desenlace en los pacientes.

Así como en otros estudios se reporta, los síntomas frecuentes fueron fiebre (71%), conjuntivitis (71.4%), cianosis (42.9%). Aquellos pacientes que presentaron Conjuntivitis y Cianosis tuvieron como banderas rojas éstos síntomas teniendo mayor riesgo de presentar mucormicosis entre 5 a 6 veces mayor que aquellos que no tuvieron ésta clínica (IC 0.018-4.4 - IC 3.01-34.33 respectivamente). Cuadro 1.

Por otro lado aquellos pacientes con peor pronóstico son significativamente mayores en edad (55 años \pm 10) y por lo tanto tenían mayor riesgo de presentar comorbilidades como hipertensión (57.1%), diabetes (100%) e insuficiencia renal (28.6%) y en todos los casos éstas enfermedades se presentaron más frecuentemente en aquellos pacientes del grupo etario de mayor edad. Como se puede observar en la grafica 2, la frecuencia de hipertensión más baja fue en aquellos pacientes sin COVID lo cual sugiere esta enfermedad como un factor más para padecer ésta enfermedad respiratoria.

Algunos artículos mencionan que factores como edad mayor a 75 años, índice de masa corporal elevado y falla cardiaca son aquellos mayormente asociados a complicaciones [10]. lo cual no se valoró en este estudio sin embargo así como otros autores refieren el sexo masculino como factor de peor pronóstico para ingreso a unidad de cuidados intensivos [9] en nuestro protocolo se observó una mayor prevalencia de pacientes de sexo masculino con COVID y mucormicosis apoyando ésta el concepto de que el sexo masculino tiene mayor riesgo de complicaciones, siendo además de significancia estadística.

Otras enfermedades concomitantes que posiblemente tengan un rol en generar complicaciones por COVID-19 pueden ser el virus de la inmunodeficiencia humana o el uso de medicamentos inmunosupresores, además si éstos factores se suman a otras enfermedades respiratorias serían un claro factor predictor de mal pronóstico para la infección por SARS COV 2 sin embargo no se pudo comprobar con significancia estadística en este protocolo.

Así como se observó en nuestro estudio, las enfermedades preexistentes que se presentaron en el 100% de los casos, se han identificado con mayor riesgo para enfermedad por SARS COV 2 severa y con mayores complicaciones, por lo que al identificar de forma global los síntomas y el estado de salud de un paciente sospechoso se puede otorgar una atención de monitorización cercana para prevenir que no haya más complicaciones en éstos pacientes así como para tener presente que es posible que se requiera de más estudios de gabinete en su valoración.

Un antecedente que mostró relevancia fue el tabaquismo, confirmando su papel como factor proinflamatorio siendo un factor de riesgo en nuestro estudio para presentar mucormicosis. como se observa en el Cuadro 1 con un riesgo 8.5 veces más que aquellos que no fuman, aunque con un intervalo de confianza amplio (IC 1.94-201.62).

En cuanto al uso de esteroides sistémicos, muchas veces se utilizan corticosteroides de larga duración que generan hiperglucemia, aumento de la resistencia a la insulina, menor uso de glucosa periférica, lo cual lleva a mayor riesgo de debutar con diabetes o generar un descontrol glucémico, en aquellos pacientes que también tienen riesgo de padecer COVID aunado a ello, la hiperglucemia aumentará la producción de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias lo cual altera los mecanismos de fagocitosis que podrías ayudar a eliminar una infección fúngica.

Se observó que el mayor factor de riesgo en nuestro estudio para presentar una infección sobregregada a la enfermedad por COVID 19 fue el uso de esteroides con una razón de posibilidades (odds ratio) de 11.79 (IC 0.14-21.71) veces más probable que aquellos que no fueron tratados con esteroide.

Es por ello que aunque enfrentemos una enfermedad potencialmente grave, se debe evaluar de forma estricta la necesidad del uso de esteroides, ya que se pudiera estar utilizando esteroides en pacientes con una enfermedad leve y aumentando el riesgo de padecer mucormicosis. Limitando el uso de esteroides a menos de 10 días durante la enfermedad por SARS COV 2.

Así mismo de forma concluyente se observó que el presentar mucormicosis concomitante, aumento los días de hospitalización sustancialmente ya que aquellos que presentaron ésta complicación tuvieron 31 veces más riesgo de aumentar su estancia intrahospitalaria. Cuadro 1 / Grafica 4.

Aún quedan múltiples factores a identificar, por ejemplo en algunos reportes epidemiológicos de México se menciona que otro de los riesgos que se ha observado que aumenta el riesgo de hospitalización es recibir tratamiento en una institución pública para lo cual aún se requiere mayor investigación.

Será importante realizar estudios que tomen en cuenta marcadores de inflamación, que puedan distinguir aquellos pacientes que requieran de la unidad de cuidados intensivos. Por ejemplo, la asociación entre la elevación de la proteína C reactiva y el riesgo de necesidad de intubación y muerte.

16. CONCLUSIÓN

La mucormicosis, aunque relativamente rara, supone una carga importante para los pacientes inmunocomprometidos, debido a su alta mortalidad persistente. El desarrollo de medicamentos inmunosupresores más nuevos y efectivos se ha asociado con un aumento de su incidencia. Los diabéticos también son susceptibles a esta enfermedad potencialmente letal, especialmente en los países en desarrollo. Hay varios estudios sobre su patogenia, pero aún quedan muchas preguntas por responder. El diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis sigue siendo un desafío. La presentación clínica es inespecífica y, cuando se hace evidente que el paciente tiene probablemente mucormicosis, a menudo es demasiado tarde para administrar un tratamiento eficaz. Por lo tanto, el diagnóstico precoz es crucial y es el objetivo principal de la investigación actual. El tratamiento de la mucormicosis es multimodal e incluye la reversión de los factores de riesgo subyacentes, la administración de agentes antimicóticos, la intervención quirúrgica y diversas terapias complementarias. Es necesaria una terapia antimicótica oportuna y adecuadamente dosificada. El perfil inmunológico y metabólico del huésped, la inmunoterapia dirigida y la reversión de la hipoxia tisular pueden evolucionar en el futuro, lo que conducirá a un mejor tratamiento de esta devastadora enfermedad.

En nuestro estudio se observó que dentro de los antecedentes el tabaquismo y durante la enfermedad la cianosis y conjuntivitis, fueron factores con significancia estadística para presentar más complicaciones como la mucormicosis rinoorbitaria. Por otro lado, los días de hospitalización aumentaron mucho al complicarse con una infección por mucorales con significancia estadística.

Es por tanto la Evaluación de pacientes con sospecha de covid de vital importancia, que tiene implicaciones en todo el proceso de tratamiento, desde la decisión de un tratamiento ambulatorio o intrahospitalario, así como para ser específico al indicar estudios de gabinete y por último en el tratamiento más indicado y que incida de mejor forma en la historia natural de la enfermedad.

17. REFERENCIAS

- [1] REVISIÓN TEMA Zigomicosis Gerson Arias León Z DE, Garzón Herazo J, Garzón Dirección J. S181-S192 Zygomycosis Correspondencia. vol. 14. 2010.
- [2] Torres-Narbona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zygomycetes and zygomycosis in the new era of antifungal therapies. vol. 20. 2007.
- [3] Yosenka Jaritza L-N, Jazmín Beatriz A-G, Josue M-H. MUCORMICOSIS ASOCIADA A COVID-19: REVISIÓN DE LA LITERATURA MUCORMYCOSIS ASSOCIATED WITH COVID-19: LITERATURE REVIEW 2022;5. <https://doi.org/10.46296/gt.v5i10edespag.0081>.
- [4] Méndez Tovar Luis Javier, Mejía Mercado Jessica Aline, Manzano Gayosso Patricia, Hernández Hernández Francisca, López Martínez Rubén, Silva González Israel. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. 2015:581–7.
- [5] Acosta Behrends C, Lucio Leonel E, Uribe Campos A, Gómez Mata B. Mucormicosis rinocerebral de origen dental, reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 2014;36:68–72. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.04.005>.
- [6] Soares C. Mucormicosis rinocerebral. Cuba: 2020.
- [7] Pérez A, Galeana V, Gómez R, Figueroa A, Hernández R, Lizeth K, et al. Mucormicosis rinocerebral asociada a cetoacidosis diabética en un paciente operado de cirugía cardíaca. vol. 41. 2021.
- [8] Cedillo Bailón M, Pesántez Quintuña A, René ;, Mora D, Fernando ;, Portilla S. Revista Metro Ciencia Revisión de literatura Literature review Mucormicosis rinocerebral: Una revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico Rhinocerebral mucormycosis: A literature review and report of clinical case 2020;28:abril-junio. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol28/2/2020/38-47>.
- [9] Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine 2020;383:1757–66. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009249>.
- [10] Thevarajan Doctor I, Buising KL, Associate Professor A, Benjamin Cowie Director AC. The Medical Journal of Australia-Preprint only-8 April 2020 Clinical presentation and management of COVID-19. n.d.
- [11] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Diabetes and COVID-19. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2020;14:395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
- [12] Escobedo Lopez Brenda Liliana. INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO. MEXICO: 2022.
- [13] Sánchez Vargas KB, Ramírez Bustos A, Navarro Ocampo G. Mucormicosis rinocerebral e infeccin por SARS-CoV-2. Revisión de caso clínico e imagenológico en un paciente con diabetes

mellitus mal controlada. Revista de La Facultad de Medicina 2021;64:32–42. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.6.04>.

[14] Celis Camargo AM, Jay Romero JA, Pizarro Nieto GA, Reyes Lobo A, Comincini Cantillo E. COVID-19 y rinosinusitis invasiva aguda secundaria a mucormicosis: a propósito de 2 casos en Colombia. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía 2022;67–73. <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1359>.

[15] Fonte L, Manuel Fernández Andreu C. Asociación entre COVID-19 y “hongo negro”. Un llamado a estar preparados. Cuba: 2021.

[16] Mariscal AG, Siqueira Matias BF, de Almeida CB, de Santana NCA, de Campos SM, de Souza R, et al. Challenges of the Global COVID-19 Pandemic and Invasive Fungal Pathogens in SARS-COV-2 Associations: A Dangerous Relationship. Adv Microbiol 2023;13:1–23. <https://doi.org/10.4236/aim.2023.131001>.

[17] Hidalgo S, Norin M, Navarro P, Cruz J, Fuentes C. Mucormicosis Rinocerebral asociado a Cetoacidosis diabética. Chile: 2018.

[18] Julián Castrejón A, Crespo Reinoso PA. Mucormicosis rinocerebral: reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial 2020;16:22–6. <https://doi.org/10.35366/93384>.

[19] Penna MR, barahona luis A, Ruz PM, Valdés CP. Rinosinusitis fúngica invasiva aguda: Actualización en pacientes adultos y pediátricos Acute invasive fungal rhinosinusitis: update in adults and pediatric patients. Chile: 2019.

[20] MOLINA IBARRA XAVIER ALBERTO, LIRA OLIVAS XOCHITL. Experiencia en relación con el comportamiento clínico y abordaje terapéutico de la mucormicosis rino-orbital en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales. Trabajo monográfico. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, 2022.

[21] Martín Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormycosis: Current and future management perspective. Rev Iberoam Micol 2021;38:91–100. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.003>.

[22] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102:433–44. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>.

[23] SÁNCHEZ ED, LOZA JSE. MUCORMICOSIS EN MÉXICO 2016 –2021 ESTUDIO DE COHORTE. México: 2021.