

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSGRADO



“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS EN HOSPITAL NACIONAL ROSALES DURANTE 1 DE ENERO DE 2015 A 31 DE DICIEMBRE 2021”

PRESENTADO POR:

DR. RAFAEL ALEJANDRO IRAHETA CASTANEDA.

DRA. WENDY MAGDALENA QUINTANILLA HERNÁNDEZ.

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

ASESOR:

DR. GUSTAVO ANTONIO MOLINA GUZMÁN

CIUDAD UNIVERSITARIA “DR. FABIO CASTILLO FIGUEROA”, EL SALVADOR,
NOVIEMBRE 2022

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

AUTORIDADES PERÍODO 2019 – 2023

Rector

Mc. Roger Armando Arias Alvarado

Vicerrector Académico

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga López

Vicerrector administrativo

Ing. Juan Rosa Quintanilla.

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Decana

Msc. Josefina Sibrián Rodríguez

Vicedecano

Dr. Saúl Díaz Peña

Escuela de Posgrado

Dr. Edwar Alexander Herrera Rodríguez.

RESUMEN.

La mucormicosis es una micosis oportunista poco frecuente, producida por hongos Zygomycetos del orden Mucorales, asociada con inmunosupresión, de curso agresivo y en muchas ocasiones, mortal. Se realizó un estudio analítico, documental, transversal y retrospectivo, con el objetivo de determinar la mortalidad de pacientes con mucormicosis tratados en el Hospital Nacional Rosales durante el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2021. Se evaluó un total 21 pacientes, se encontró una mortalidad del 38%, siendo la diabetes mellitus el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. La forma rinocerebral fue la más frecuente, y el tratamiento quirúrgico y antifúngico concomitante el más utilizado. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la forma de presentación clínica y el tipo de tratamiento recibido con la mortalidad.

Palabras claves: Mucormicosis, caracterización clínica, mortalidad, factores de riesgo micosis.

INDICE

1.0	INTRODUCCIÓN.	vi
2.0	OBJETIVOS.	vii
3.0	MARCO TEÓRICO.	1
4.0	DISEÑO METODOLÓGICO.	11
5.0	RESULTADOS	14
6.0	DISCUSIÓN.	28
7.0	CONCLUSIONES.	32
8.0	RECOMENDACIONES.	33
	ANEXOS.	34
	ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	34
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	36

1.0 INTRODUCCIÓN.

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista de la familia de los zigomicetos que puede causar varios tipos de infecciones. Los hongos responsables son organismos ambientales típicos, generalmente no son patológicos en individuos inmunocompetentes. En pacientes inmunosuprimidos, sin embargo, estos organismos pueden convertirse en una infección oportunista devastadora y difícil de tratar⁽¹⁾.

La incidencia de infección por hongos está aumentando en el mundo. La incidencia/prevalencia exacta no se conoce ya que hay muy pocos estudios poblacionales, en este estudio se abordarán distintos aspectos epidemiológicos y de tratamiento de esta enfermedad en nuestro hospital.⁽²⁾.

La mucormicosis, es considerada una infección grave, la cual es la tercera enfermedad fúngica invasiva más frecuente⁽³⁾, con una mortalidad global muy variable⁽⁴⁾ que depende de la forma clínica de presentación, la enfermedad de base, y la extensión de la micosis. Se reconocen cinco formas clínicas principales de la infección: rino-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada, cutánea, y el resto de las infecciones se consideran otras formas.

Debido a ser una enfermedad tan variable, es necesario determinar su comportamiento a nivel local lo cual servirá para su abordaje correcto y creación de líneas de acción que ayuden a su prevención, manejo y disminución de mortalidad y morbilidad.

Se presenta un estudio documental, analítico y retrospectivo; se describen características clínicas de los pacientes con mucormicosis del Hospital Nacional Rosales. Se encontró la diabetes mellitus como el principal factor de riesgo, la forma rino-cerebral como la principal forma de presentación y una mortalidad hospitalaria similar a la reportada en la literatura.

2.0 OBJETIVOS.

2.1 Objetivo general.

Determinar la mortalidad de los pacientes con mucormicosis tratados en el Hospital Nacional Rosales durante el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2021.

2.2 Objetivos específicos.

- Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de mucormicosis.

- Describir los síntomas y las formas de presentación clínica de mucormicosis.

- Identificar los métodos de diagnósticos y tratamientos utilizados.

- Conocer la sobrevida hospitalaria de los pacientes con mucormicosis.

- Comparar la mortalidad de los pacientes atendiendo a su forma de presentación clínica y modalidades de tratamiento utilizadas

3.0 MARCO TEÓRICO.

3.1 Generalidades.

La mucormicosis es una micosis oportunista y poco frecuente, producida por hongos Zygomycetos del orden Mucorales, asociada con inmunosupresión y de curso agresivo y mortal. Puede dividirse en varios tipos, según el lugar de infección: rinocerebral (por extensión desde la rinofaringe o por diseminación hematológica), cutánea, pulmonar, entre otras (5).

Generalmente, se adquiere por vía respiratoria ya que las esporas de los hongos se encuentran en el ambiente, aunque en las formas cutáneas primarias, la infección se adquiere por inoculación directa(3,6).

El diagnóstico se confirma con un estudio completo de hongos. El estudio anatómico-patológico, aunque permite visualizar perfectamente a los agentes fúngicos, por su demora, no es el método diagnóstico de elección(7). Una vez hecho el diagnóstico, se debe iniciar un tratamiento temprano, oportuno y adecuado, identificar los factores predisponentes y corregirlos de manera oportuna, ya que esta entidad tiene una alta tasa de mortalidad.

Se utiliza la Anfotericina B como tratamiento de elección, que se mantiene hasta estabilizar al paciente, solo en algunas situaciones específicas se prefieren otros antifúngicos sobre la Anfotericina B. En muchas ocasiones, el tratamiento médico es insuficiente y se requiere el tratamiento quirúrgico de las zonas afectadas(8-11)

3.2 Etiología y factores de riesgo

Los factores de riesgo para la mucormicosis varían considerablemente según el área geográfica.

En estudios de Europa la enfermedad subyacente más común fue la malignidad hematológica^(5, 12, 13).

En la India se informa, durante las últimas décadas, un incremento alarmante en esta enfermedad, donde presenta ciertas características únicas, dentro de ellas la presentación rino-cerebral asociada a diabetes no controlada es la característica predominante^(8, 14, 15).

Las neoplasias hematológicas y la neutropenia post tratamiento para malignidad de órganos sólidos se asocian con mucormicosis pulmonar, la diabetes mellitus con sinusitis y enfermedad rino-cerebral, mientras que los traumatismos suelen provocar mucormicosis cutánea^(4, 16, 17).

Las neoplasias hematológicas (HM) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) son las enfermedades subyacentes más comunes en la mucormicosis en Europa, EE. UU. y Australia^(7, 18-20). En un estudio italiano se encontró que el 46%⁽²¹⁾ de los pacientes diagnosticados con mucormicosis estaban asociados a leucemia mieloide aguda, el resto de los pacientes con HM tenían leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, síndrome mielodisplásico y otras neoplasias malignas más raras^(4, 5, 22). El riesgo es mayor cuando el paciente tiene neutropenia prolongada.

La administración crónica de corticosteroides sistémicos en dosis altas prolongadas (> 3 semanas) y otros agentes inmunosupresores es un factor de riesgo importante para la mucormicosis^(18, 19, 22).

En el estudio europeo ECMM se demostró que el 46% de los pacientes habían recibido corticosteroides en el mes anterior al diagnóstico de mucormicosis y el 44% habían recibido otros agentes inmunosupresores⁽¹²⁾.

La mucormicosis en pacientes VIH positivos es rara. En un antiguo estudio retrospectivo de 1630 autopsias de pacientes que murieron de SIDA entre 1984 y 2002, solo 2 pacientes tenían mucormicosis⁽²³⁾. Sin embargo, en pacientes con VIH, Moreira et al. demostró que hasta el 50% de los pacientes con mucormicosis tenían antecedentes del uso drogas intravenosas⁽²⁴⁾.

Recientemente, con el advenimiento de la pandemia COVID-19, se experimentó incremento en las infecciones oportunistas en los pacientes que padecían esta enfermedad,

probablemente por el estado de inmunosupresión provocado por la propia enfermedad y el tratamiento usado^(22, 25).

Singh AK, y col. a través de una revisión sistemática reportan 101 casos de mucormicosis en personas con COVID-19, de los cuales 82 casos fueron de India y 19 del resto del mundo. La mucormicosis se observó predominantemente en hombres (78,9 %), tanto en personas con enfermedad activa (59,4 %) como recuperadas (40,6 %) de COVID-19^(26, 27). La diabetes mellitus (DM) preexistente estuvo presente en el 80% de los casos, mientras que la cetoacidosis diabética (CAD) concomitante estuvo presente en el 14,9%. La ingesta de corticoides para el tratamiento de la COVID-19 se registró en el 76,3% de los casos. La mucormicosis que afectaba a la nariz y los senos paranasales (88,9 %) fue la más frecuente, seguida de la rino-cerebral (56,7 %). La mortalidad se observó en el 30,7% de los casos^(15, 26).

Es posible el desarrollo de mucormicosis en pacientes inmunocompetentes. En las dos grandes revisiones de Roden et al. y Jeong et al., el 19% y el 18%^(16, 19) de los pacientes respectivamente, no tenían enfermedad de base. En tales casos, los traumatismos o las quemaduras son el factor predisponente habitual, lo que da lugar a una enfermedad cutánea. El trauma puede ser menor (lugares de inyección, mordeduras de animales, jardinería, etc.) o mayor, incluidos accidentes automovilísticos, desastres naturales y cirugía^(7, 14).

Patel A. y col. en su estudio observacional multicéntrico en el que se incluyeron 465 pacientes demostraron que: La mucormicosis rino-cerebral fue la presentación más frecuente (67,7 %), seguida de la pulmonar (13,3 %), la cutánea (10,5 %) y otras⁽¹⁴⁾. Los factores predisponentes incluyeron diabetes mellitus (73,5%), malignidad (9,0%), trasplante (7,7%). Las especies de *Rhizopus* (79,7%) fueron las más comunes, seguidas de *Apophysomyces variabilis* (7,9%)^(2, 14).

La edad media de los pacientes fue de 40,43 años, siendo el 72% de sexo masculino^(4, 22, 28, 29). La mucormicosis rino-cerebral (61,5%) fue la presentación más frecuente seguida de las manifestaciones cutáneas (31%), gastrointestinales (5%) y pulmonares (2,5%)^(4, 5, 17). La diabetes mellitus (56%) fue el factor de riesgo significativo en la presentación rino-cerebral (OR = 7,55, P = 0,001)^(14, 29). Entre 23 cultivos aislados, *Rhizopus arrhizus* (37,5 %) fue el más frecuente, seguido de *Apophysomyces variabilis* (29,2

%), *Lichtheimia ramosa* (16,7 %), *Rhizopus microsporus* (4,2 %), *Rhizomucor pusillus* (4,2 %) y *Apophysomyces elegans* (4,2%). *Rhizopus arrhizus* se aisló más comúnmente de la mucormicosis rino-cerebral y las especies de *Apophysomyces* generalmente se obtuvieron de la mucormicosis cutánea^(8, 14, 15).

Corzo-León DE y col., en México entre los años 1982 y 2016, identificaron 418 casos, el 72% eran pacientes diabéticos y la sinusitis representó el 75% de los casos notificados. La tasa de mortalidad fue del 51% (125/244). Las especies de *Rhizopus* fueron los aislamientos más frecuentes (59%, 148/250)⁽²⁹⁾.

3.3 Formas clínicas

● Rino-cerebral.

Es la forma clínica más común, se define como la enfermedad que se origina en los senos paranasales después de la inhalación de esporas en un huésped vulnerables, con extensión al sistema nervioso central. La diabetes mellitus de tipo 2 descompensada es la condición más asociada a esta forma clínica^(1, 10, 30).

Se observa el compromiso secuencial de nariz, senos paranasales, ojos y cerebro. Los síntomas iniciales son similares a los de una sinusitis aguda, e incluyen dolor facial, congestión nasal, fiebre, edema de tejidos blandos y cefalea. Puede asociarse a ulceración nasal^(7, 18, 20).

La progresión de la enfermedad es rápida si no se trata a tiempo, con extensión a los tejidos contiguos, trombosis y necrosis, lo cual genera una escara negra y dolorosa en el paladar o en la mucosa nasal.

Los signos clínicos de compromiso orbitario incluyen: edema peri orbitario, proptosis y ceguera. El entumecimiento facial es frecuente y resulta del infarto de las ramas sensoriales del V par craneal. La diseminación de la infección del seno etmoidal al lóbulo frontal genera obnubilación. La diseminación del seno esfenoidal al seno cavernoso adyacente puede generar parálisis craneal, trombosis del seno y compromiso de la carótida^(1, 9).

La especie más comúnmente aislada en los casos de mucormicosis rino-cerebral es *Rhizopus oryzae*.^(1, 29, 30)

● Pulmonar.

Es una infección rápidamente progresiva que ocurre después de la inhalación de esporas a los bronquiolos y alvéolos. La fiebre y la tos son los síntomas más comunes, asociados a dolor pleurítico y disnea. La hemoptisis se presenta cuando hay invasión de los vasos sanguíneos^(20, 31).

Puede haber diseminación por contigüidad (mediastino, corazón) o por vía hematógica a otros órganos.

Las manifestaciones clínicas son muy similares a las de la aspergilosis. Los hallazgos radiográficos en tomografía computarizada son casi idénticos: consolidaciones focales, masas, derrames pleurales o múltiples nódulos. Sin embargo, la presencia de derrame pleural y signo del halo inverso suele orientar más el diagnóstico hacia mucormicosis, además la presencia de sinusitis concomitante y más de 10 nódulos orientan el diagnóstico^(27, 32).

● Cutánea.

Generalmente, resulta de la inoculación de las esporas a la dermis, generada por trauma, heridas, uso de catéteres, mordeduras de arañas, sitios de inyección de insulina, heridas traumáticas, quemaduras o heridas en sitios quirúrgicos⁽⁶⁾.

Usualmente, aparece como una mácula o placa eritematosa, dolorosa e indurada que evoluciona una lesión similar a una ectima, de tipo placa violácea necrótica, circunscrita a la zona afectada. La diseminación y el compromiso de los tejidos profundos es poco común, sin embargo, hay casos reportados en la literatura^(6, 20).

● Gastrointestinal

Es la forma de presentación menos frecuente, puede ser adquirida mediante la ingestión de alimentos contaminados, pero también por la presencia de dispositivos invasivos. Es la forma más difícil de diagnosticar⁽⁴⁾, y algunos consideran que ante-mortem solo se diagnostican el 25% de esta presentación⁽³³⁾.

Se ha descrito como la forma más común de ella la forma gástrica⁽²⁰⁾, sin embargo, en algunas series la forma de intestino delgado es la más frecuente⁽⁷⁾.

Es causada por la ingestión de comida contaminada con esporas, aunque también puede verse por la contaminación de dispositivos gastrointestinales (tubos nasogástricos, gastrostomías).

Los síntomas más comunes son dolor abdominal, diarrea, melenas y hematemesis. Las lesiones gastrointestinales son úlceras necróticas que pueden producir perforación y peritonitis.

Los infartos intestinales y el choque hemorrágico también se han reportado asociados a la mucormicosis; el pronóstico de estos pacientes es pobre^(7, 20).

● Diseminada.

Se considera esta forma cuando se encuentran al menos 2 órganos afectados, es rara y se encuentra casi exclusivamente en paciente inmunocomprometidos⁽³⁾, también se logra ver en pacientes usando terapias de deferoxamina. Se origina por la metástasis de una localización primaria. Sus síntomas son muy variados y dependerán de la localización inicial de la enfermedad.

En algunas ocasiones la presencia de una lesión cutánea poder ser una manifestación metastásica. Los órganos que más reciben siembras son pulmones, sistema nervioso central, senos paranasales, hígado y riñones. Se acompaña de una alta mortalidad hasta 56-76%⁽⁸⁾.

● Otras Formas:

Estas formas menos comunes incluyen la endocarditis, infección de hueso y articulaciones, peritonitis, pielonefritis, algunos factores de riesgo distintivos de estas formas son el uso de

drogas intravenosas, las intervenciones quirúrgicas para la infección de huesos y articulaciones⁽²⁰⁾. El abordaje y tratamiento dependerá del sitio específico y siempre se debe tener un alto índice de sospecha⁽⁹⁾.

3.4 Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la mucormicosis es de suma importancia, ya que puede mejorar el resultado. Los estudios han demostrado que aumenta la supervivencia y también puede reducir la necesidad o el alcance de la resección quirúrgica, la desfiguración y el sufrimiento⁽¹¹⁾.

El enfoque clínico para el diagnóstico tiene baja sensibilidad y especificidad. El sello distintivo de la mucormicosis es la necrosis tisular resultante de la angioinvasión y la trombosis; sin embargo, la ausencia de una escara necrótica no excluye el diagnóstico. Las lesiones cutáneas necróticas en pacientes inmunocomprometidos pueden deberse a mucormicosis, pero el diagnóstico diferencial incluye otros patógenos, como especies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria* y *Scedosporium*^(9,18,32).

Un paciente con diabetes y sinusitis debe ser examinado minuciosamente en busca de una posible mucormicosis. Corzo-León et al. propusieron un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis rino-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 periorbitaria, síndrome del vértice orbitario o úlcera palatina⁽²⁹⁾.

La mucormicosis pulmonar ocurre con mayor frecuencia en pacientes neutropénicos. Las características clínicas no se pueden distinguir fácilmente de las de la aspergilosis pulmonar o la fusariosis. Además, en países donde la tuberculosis es endémica, las dos infecciones pueden coexistir^(27,32).

Suele haber fiebre prolongada que no responde a los antibióticos de amplio espectro. La tos no productiva es un síntoma común, mientras que la hemoptisis, el dolor torácico pleurítico y la disnea son menos comunes. Los estudios de imagen tienen un papel importante en la

diferenciación de las infecciones fúngicas invasivas. Chamilos et al. informaron que los nódulos múltiples (≥ 10) y el derrame pleural son más comunes en la mucormicosis^(11, 31, 34).

En la práctica clínica, el diagnóstico de laboratorio de mucormicosis incluye histopatología, examen directo de preparaciones húmedas y cultivo.

● Histopatología

Un diagnóstico definitivo se basa en la demostración de hifas fúngicas típicas de los mucormicetos en biopsias de los tejidos afectados o lavado broncoalveolar (BAL) en pacientes con mucormicosis pulmonar. La histopatología es una herramienta diagnóstica muy importante ya que distingue la presencia del hongo como patógeno en la muestra de un cultivo contaminante y es indispensable para definir si hay invasión de vasos sanguíneos⁽¹⁸⁾.

● Microscopía Directa

Para un diagnóstico presuntivo rápido de mucormicosis, se puede utilizar la microscopía directa de preparaciones húmedas con KOH. La microscopía directa de material fresco es un método económico pero invaluable para brindar rápidamente un diagnóstico presuntivo y definir márgenes quirúrgicos claros para la infección fúngica invasiva intraoperatoriamente^(9, 17).

● Cultivo

El cultivo de especímenes es esencial para el diagnóstico de mucormicosis, ya que permite la identificación a nivel de género y especie y, eventualmente, las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos. Un cultivo positivo de un sitio estéril confirma el diagnóstico, mientras que un cultivo positivo de un sitio no estéril podría deberse a un contaminante y debe combinarse con datos clínicos y radiológicos para establecer un diagnóstico probable^(7, 9, 18).

Sin embargo, la principal preocupación sobre el cultivo es su baja sensibilidad, ya que puede dar falsos negativos hasta en el 50 % de los casos de mucormicosis⁽¹⁸⁾.

● Pruebas moleculares

Las pruebas moleculares incluyen la reacción de polimerasa en cadena (más extendida de ellas), análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y la secuenciación de ADN de regiones genéticas definidas. Todos estos se pueden usar tanto para la detección como para la identificación de especies. Se pueden usar en pieza fresca o usando preparaciones fijadas, usualmente se prefiere las preparaciones frescas⁽¹⁸⁾.

En algunas series se ha alcanzado una sensibilidad del 70-100%, y una especificidad muy variable, en los rangos de 80-100%. Además, existe una falta de estandarización de estas pruebas, por lo que su uso no se considera gold estándar

3.5 Tratamiento

El tratamiento se debe iniciar con prontitud después del diagnóstico; se enfoca principalmente en tratar la enfermedad subyacente; asimismo, combina el tratamiento quirúrgico y los medicamentos antifúngicos.

Cirugía. Se requiere manejo quirúrgico temprano, desbridamiento agresivo con remoción del tejido necrótico, que a menudo es mutilante. Hay reportes de pacientes con infección pulmonar temprana con cura después de las lobectomías.^(18, 20, 27)

Terapia antifúngica: El inicio temprano de la terapia antifúngica mejora el pronóstico; se ha observado que el inicio tardío (6 días después del diagnóstico) aumenta al doble la mortalidad a las 12 semanas de diagnóstico (83 Vs. 49 %)^(11, 18)

La Anfotericina B intravenosa es el medicamento inicial de elección; generalmente, se usa en forma de liposomal para mejorar su absorción y disminuir la toxicidad renal. La dosis diaria usual es de 5 mg/kg a 10 mg/kg. No hay reportes sobre el tiempo de uso necesario; se ha reportado que se usa hasta que el paciente muestre signos de mejoría (resolución de signos y síntomas, mejoría radiológica), lo cual se logra generalmente después de varias semanas⁽¹⁸⁾

Una opción para el tratamiento de mantenimiento es el Posaconazol en tabletas de liberación prolongada, a dosis de 300 mg cada 12 horas por un día y, luego, 300 mg cada 24 horas. El Posaconazol intravenoso es una opción en los pacientes que no toleran o no mejoran con la Anfotericina B^(3, 11, 18).

3.6 Pronóstico

El pronóstico de esta infección es muy pobre, la mayoría de los pacientes fallece. Las cifras de mortalidad de las formas pulmonares y rino-cerebrales van del 50 al 70 % y se incrementan hasta el 95 % si la infección es diseminada^(18, 20).

Los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente se curan, pero, en la mayoría de los casos, quedan con defectos serios que requieren reconstrucciones quirúrgicas.

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO.

5.1 Tipo de diseño.

Documental, analítico, retrospectivo, de tipo Cohortes.

5.2 Población de estudio.

b. Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de mucormicosis tratados en el Hospital Nacional Rosales durante el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2021.

c. Muestra.

Debido a que la población es un número reducido se utilizará el 100% de la población como muestra en estudio.

d. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión.

- Pacientes atendidos con diagnóstico de mucormicosis en el Hospital Nacional Rosales durante el periodo 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2021.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Contar con diagnóstico probable o definitivos de mucormicosis.

Criterios de exclusión.

- Expedientes de pacientes con datos incompletos o extraviados.
- Pacientes embarazadas.
- No contar con diagnóstico probable o definitivo de mucormicosis.

Diagnóstico de mucormicosis:

Diagnóstico Probable: Paciente con factores de riesgo y cuadro clínico que, a juicio de los médicos tratantes, sea compatible con mucormicosis y se haya iniciado una modalidad de tratamiento para el manejo de ésta y no se cuente con diagnóstico confirmatorio.

Diagnóstico Definitivo: Paciente en el que se haya demostrado la presencia de mucormicosis por algún método de certeza, ya sea estudio histopatológico, cultivo, reacción de polimerasa en cadena o una combinación de ellos.

e. Método de muestreo:

Muestreo selectivo: Se consideraron todos los pacientes con diagnóstico de mucormicosis, que cumplieran los criterios de inclusión, durante los años 2015 a 2021, debido al universo reducido de pacientes se consideró el total de pacientes para el estudio, siendo un total de 23 pacientes. Se rechazaron 2 expedientes, 1 por encontrar que no tenía diagnóstico de mucormicosis y otro por tener datos incompletos. En total se consideró un total de 21 expedientes que cumplían los criterios de inclusión.

5.3 Diseño.

Se realizó un estudio documental, analítico, retrospectivo, de tipo cohortes. Se consideraron dos cohortes, una con los pacientes que fallecieron durante su primer ingreso hospitalario por la enfermedad, y otra de los pacientes que sobrevivieron al primer ingreso.

Se revisaron los 21 expedientes, previa autorización por el comité de ética Hospitalaria y autorización de la jefe del servicio de estadística y documentos médicos, se usó el instrumento de recolección de datos (Anexo 1) y se compilaron los datos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel.

Una vez los datos fueron ingresados se realizó su análisis y presentación, se usó estadística descriptiva usando la misma hoja de cálculo del programa Microsoft Excel.

Se demostrará asociación entre las variables se usó el test exacto de Fisher para 2 colas. Se consideraron las variables a demostrar asociación las siguientes:

- Modalidad de tratamiento recibida si se relaciona con Desenlace.
- Forma de presentación clínica con Desenlace.

Se realizó test de Fisher con las siguientes Hipótesis nulas:

- La modalidad de tratamiento y el desenlace no se encuentran relacionadas entre si.
- La Forma de presentación clínica y el desenlace no se encuentran relacionadas entre si.

En caso de encontrar un valor de p menor que 0.05, se rechazaría la Hipótesis nula, por lo tanto, las variables estarían relacionadas entre si. Todos los estadísticos fueron contrastados para un valor de significancia del 95%.

Además, se usó el odds ratio para determinar los riesgos de mortalidad según el factor de riesgo presente.

Es de mencionar que debido al pequeño tamaño muestral es posible que algunas relaciones inferenciales no obtengan significancia estadística sin embargo, el uso del test exacto de Fisher se usará para franquear ese problema.

Todos los análisis estadísticos inferenciales fueron realizados en el programa Epiinfo™ versión 7.2.5.0.

Los resultados se presentan en tablas de frecuencia, tablas de contingencia y en gráficos de barra y de pastel.

5.0 RESULTADOS

Distribución por edad y sexo

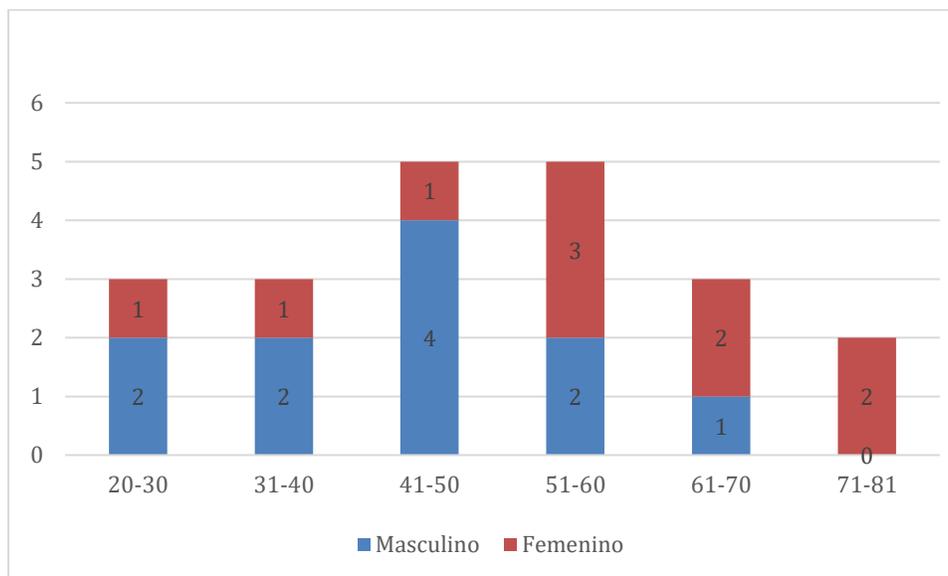


Gráfico 1. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Edad/Sexo	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-81	Total
Masculino	2	2	4	2	1	0	11
Femenino	1	1	1	3	2	2	10
Total	3	3	5	5	3	2	21

Tabla 1. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

El 52% de los pacientes son del sexo masculino, un 48% del sexo femenino. En cuanto a las edades, un 48% de los pacientes presentan edades de 40 a 60 años. El promedio de edad es de 50 años y una mediana de 50 años.

Año de Diagnóstico de Enfermedad

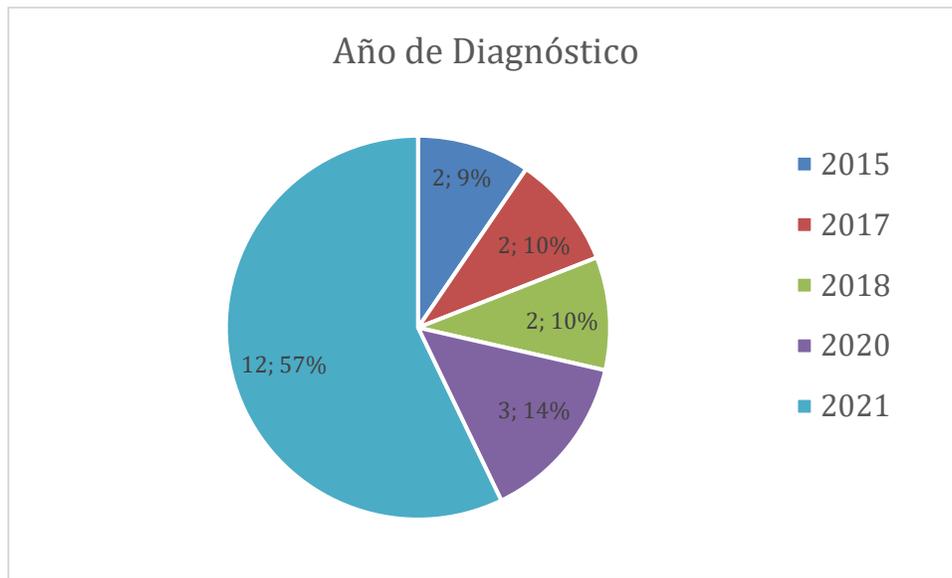


Gráfico 2. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

El año con más diagnóstico de mucormicosis fue en 2021, con 12 diagnósticos y un 57%, continúa en orden decreciente año 2020 con 3 diagnósticos, y con 2 diagnósticos en cada año 2018, 2015, 2017. Durante los años 2019 y 2016 no se registraron diagnósticos.

Presencia de Factores de riesgo

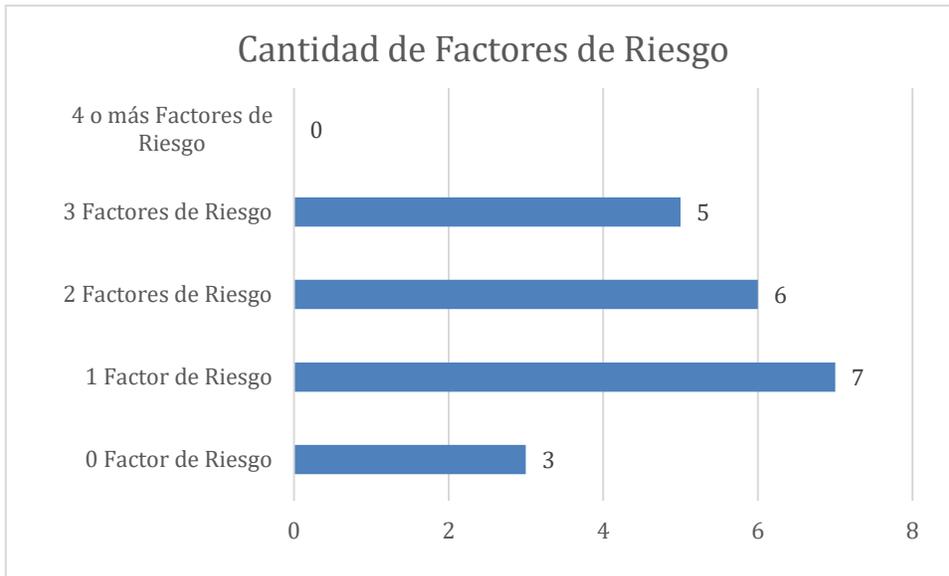


Gráfico 3. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

3(14%) personas no presentaron factores de riesgo; 7 personas (33%) con solo un factor de riesgo y 11 personas (52%) con 2 o más factores de riesgo, y ninguna persona con 4 o más factores de riesgo.

Factores de Riesgo

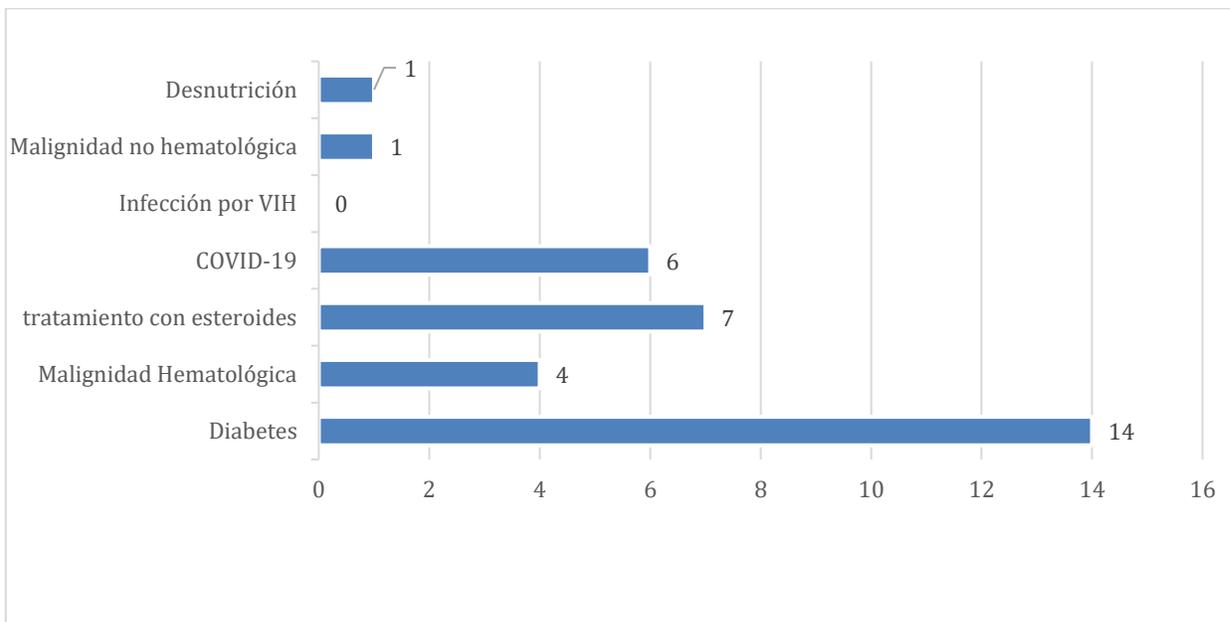


Gráfico 4. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Diabetes mellitus está presente como factor de riesgo en 14(67%), tratamiento con esteroides 7(33%) personas, infección por COVID-19 presente en 6(29%) de los pacientes. Malignidad Hematológica con 4(19%) pacientes. Malignidad no Hematológica 1(5%) paciente. Desnutrición 1(5%) paciente, y ningún paciente con infección por VIH como factor de riesgo.

Formas de Presentación Clínica

Forma de Presentación	Frecuencia	Porcentaje
Cutánea	2	10
Otras formas	2	10
Rino-Cerebral	17	80
Total	21	

Tabla 2. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

17(83%) de los pacientes presentaron la forma rino-cerebral de la enfermedad, 2 pacientes (10%) presentaron una forma cutánea, 0 pacientes presentaron forma pulmonar, gastro-intestinal, o diseminada, mientras que 2 pacientes presentaron otras formas de mucormicosis.

Síntomas de presentación

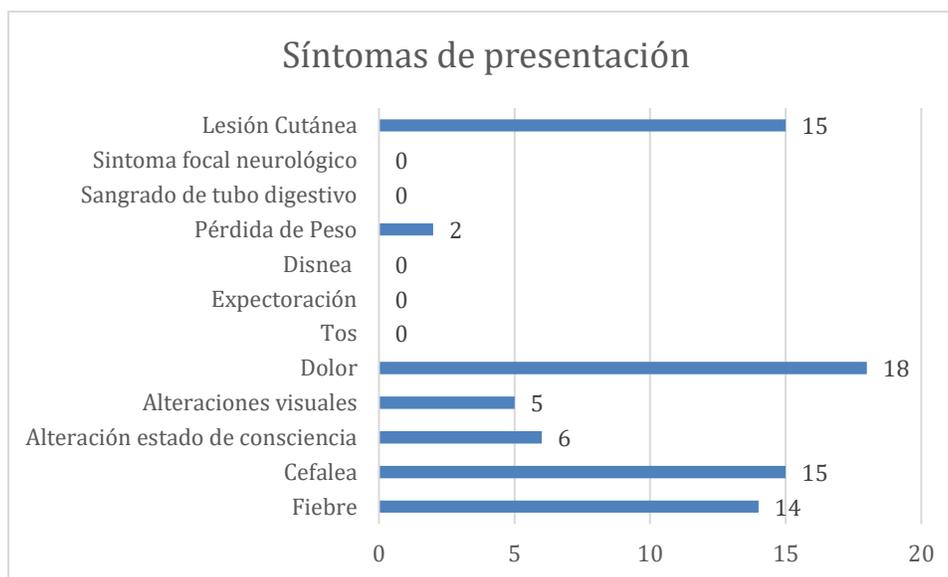


Gráfico 5. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

El síntoma más prevalente fue el dolor en el área afectada, con 18(86%) pacientes que lo presentaron, la lesión cutánea se presentó en 15(71%), cefalea se presentó en 15(71%) de los pacientes, fiebre se presentó en 14(67%) de los pacientes, alteración del estado de consciencia en 6(29%) de los pacientes, alteraciones visuales en 5(24%) de los pacientes y pérdida de peso en 2(10%) de los pacientes. El resto de los síntomas buscados no se presentó en ninguno de los pacientes.

Métodos Diagnósticos Adyuvantes

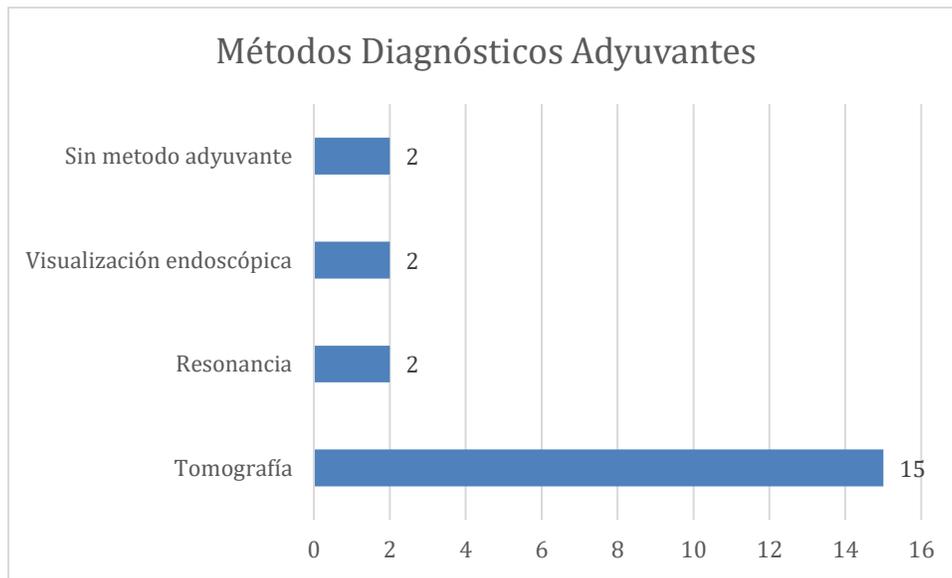


Gráfico 6. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

En 15(70%) pacientes se usó la tomografía computarizada como método diagnóstico adyuvante, en 2(10%) la Resonancia Magnética Nuclear y en 2(10%) la visualización endoscópica directa, y en 2(10%) pacientes no se usó ningún método diagnóstico

Tipo de Diagnóstico.

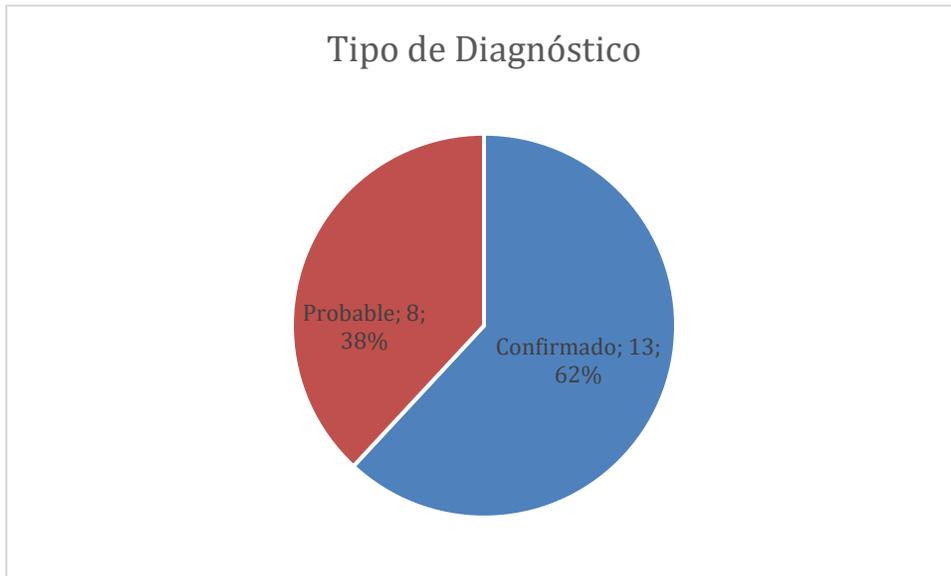


Gráfico 7. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

En el 62% de los pacientes obtuvo un diagnóstico confirmado por algún método de certeza, mientras que en el restante 38% el diagnóstico fue establecido de manera probable, es de mencionar que cuando se consideró un diagnóstico probable no se consigna si se consideraron los criterios de probabilidad para infecciones fúngicas.

Método de Confirmación Diagnóstica.



Gráfico 8. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

En el 100% (13) pacientes el diagnóstico confirmatorio fue realizado a través de estudio histopatológico. En ninguno de los casos se consigna además confirmación por microbiología o con pruebas de reacción de polimerasa en cadena

Método de Tratamiento recibido.

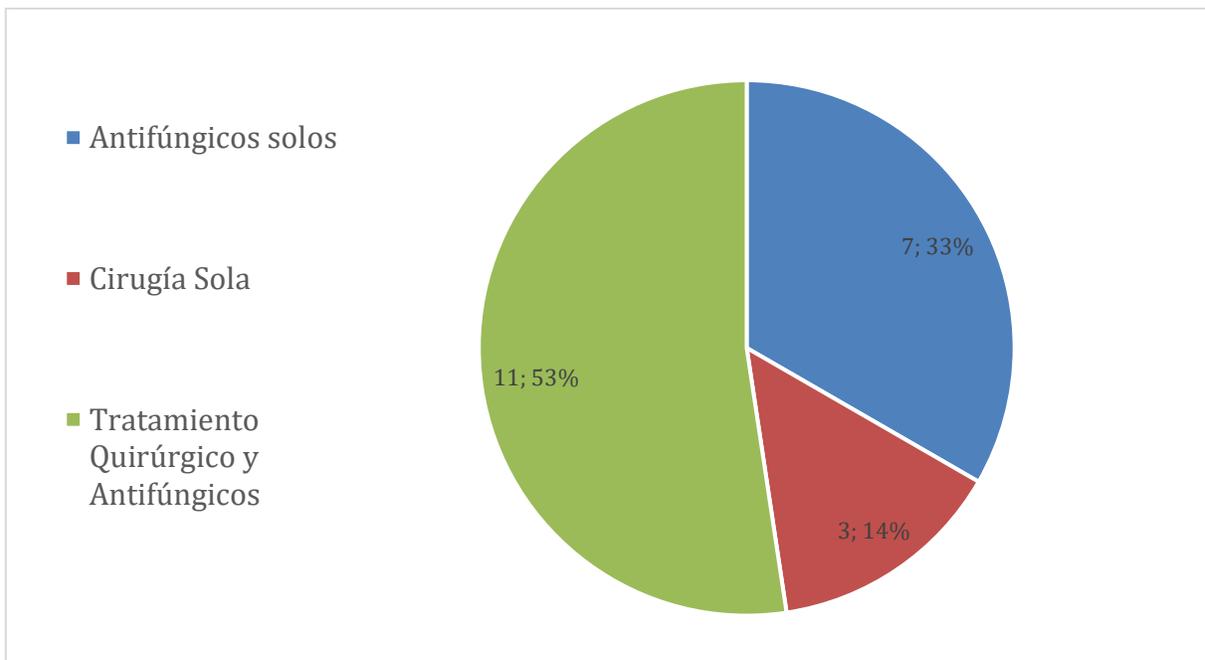


Gráfico 9. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

El 53%(11) de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y antifúngico concomitantes, el 33%(7) tratamiento antifúngico únicamente, y 14%(3) recibieron tratamiento quirúrgico exclusivo.

Desenlace

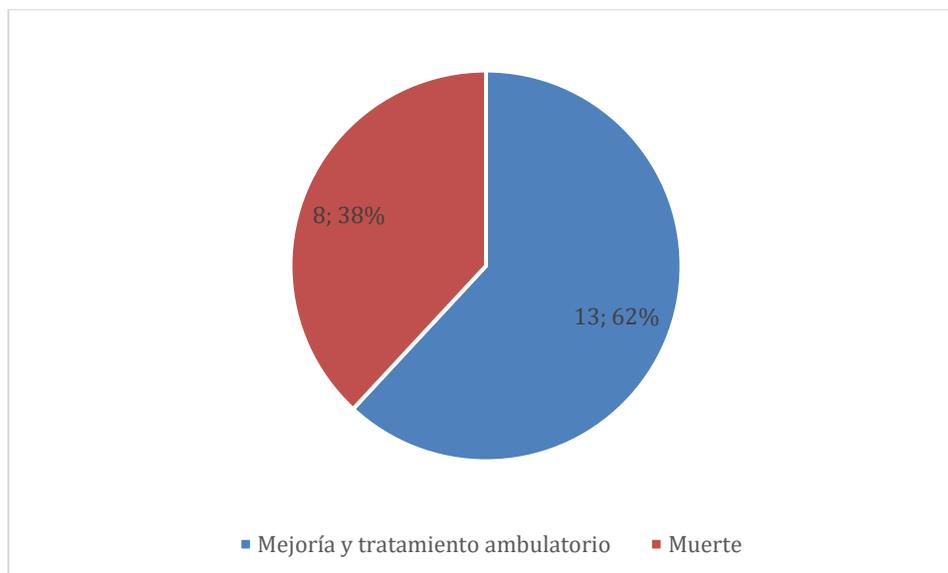


Gráfico 10. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

El 62%(13) de los pacientes presentó mejoría y tratamiento ambulatorio, y el 38% de los pacientes falleció durante el ingreso.

Mortalidad comparada según factores de riesgo

Factor de Riesgo	Muertos	Vivos	Total	Odds ratio	Intervalo de confianza (95%)	Valor de p
Diabetes	6	8	14	1.875	0.26-13.2	0.52
Tratamiento con esteroides	3	4	7	1.35	0.21-8.61	0.75
COVID-19	2	4	6	0.75	0.10-5.47	0.76
Malignidad hematológica	2	2	4	1.83	0.2-16.5	0.58
Malignidad no Hematológica	0	1	1	0.49	0.01-13.5	0.67
Desnutrición	0	1	1	0.49	0.01-13.5	0.67
No factor de riesgo	1	2	3	0.92	0.07-12-13	0.95

Tabla 3. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Desenlace según forma de presentación.

Forma de presentación/ Desenlace	Mejoría y tratamiento ambulatorio	% de mejoría y tratamiento	Fallecidos	% de fallecidos	Total
Otras formas	2	15	0	0	2
rino-Cerebral	9	70	8	100	17
Cutánea	2	15	0		2

Tabla 4. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Debido al pequeño tamaño muestral, y por tanto no poder realizar un test de chi-cuadrado al no cumplir con los requerimientos mínimos, se decidió encontrar la relación entre variables, convirtiendo cada una de las variables a una forma de expresión dicotómica, para poder aplicar un test exacto de Fisher y obtener la asociación entre las mismas.

Forma Rino-Cerebral vs Otras

Forma de Presentación	Desenlace		
	Mejoría	Muerte	Total
Rino-cerebral	9(53%)	8(47%)	17
Otras Formas	4	0	4
Total	13	8	21

Tabla 5. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Test Exacto de Fisher	0.1312
Nivel de significancia	95% (p:0.05)
Conclusión: la forma de presentación no está relacionada con el desenlace a un nivel de significancia del 95%	

Tabla 6. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Odds ratio	8.0526
Intervalo de Confianza al 95%	0.3757 a 172.5756
Nivel de significancia 95%	P = 0.1822

Tabla 7. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Forma Cutánea vs Otras

Forma de Presentación	Desenlace		
	Mejoría	Muerte	Total
Cutánea	2	0	2
Otras	11	8	19
Total	13	8	21

Tabla 8. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Test Exacto de Fisher	0.5048
Nivel de significancia	95% (p:0.05)
Conclusión: la forma de presentación cutánea no está relacionada con el desenlace a un nivel de significancia del 95%	

Tabla 9. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Odds ratio	0.2706
Intervalo de Confianza al 95%	0.0114 a 6.3984
Nivel de significancia 95%	P = 0.4180

Tabla 10. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Otras formas de presentación vs Cutánea y Rino-Cerebral

Forma de Presentación	Desenlace		
	Mejoría	Muerte	Total
Otras formas	2	0	2
Cutánea y Rino-Cerebral	11	8	19
Total	13	8	21

Tabla 11. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Test Exacto de Fisher	0.5048
Nivel de significancia	95% (p:0.05)
Conclusión: la forma de presentación no está relacionada con el desenlace a un nivel de significancia del 95%	

Tabla 12. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Odds ratio	0.2706
Intervalo de Confianza al 95%	0.0114 to 6.3984
Nivel de significancia 95%	P = 0.4180

Tabla 13. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Desenlace según modalidad de tratamiento recibida

Modalidad de Tratamiento/Desenlace	Mejoría y tratamiento ambulatorio	% de mejoría y tratamiento	Fallecidos	% de fallecidos	Total	% Total
Antifúngicos solos	3	23	4	50	7	100
Cirugía Sola	3	23	0	0	3	100
Tratamiento Quirúrgico y Antifúngicos	7	56	4	50	11	100
Total general	13	100	8	100	21	100

Tabla 14. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Antifúngicos solos vs otras modalidades de tratamientos

Modalidad de Tratamiento	Desenlace		
	Vivos	Muertos	Total
Antifúngicos	3(43)	4(57%)	7
Otras modalidades	10	4	14
Total	13	8	21

Tabla 15. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Test Exacto de Fisher	0.3458
Nivel de significancia	95% (p: 0.05)
Conclusión: la forma de presentación no está relacionada con el desenlace a un nivel de significancia del 95%	

Tabla 16. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Odds ratio	3.333
Intervalo de Confianza al 95%	0.5018 a 22.14
Nivel de significancia 95%	P=0.2127

Tabla 17. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Tratamiento quirúrgico y antifúngico vs otras modalidades

Modalidad de Tratamiento	Desenlace		
	Vivos	Muertos	Total
Tratamiento Quirúrgico y Antifúngico	7	4	11
Otras	6	4	10
Total	13	8	21

Tabla 18. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Test Exacto de Fisher	1
Nivel de significancia	95% (p.0.05)
Conclusión: la forma de presentación no está relacionada con el desenlace a un nivel de significancia del 95%	

Tabla 19. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Odds ratio	0.8571
Intervalo de Confianza al 95%	0.1470 a 4.99
Nivel de significancia	P=0.8640

Tabla 20. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Tratamiento quirúrgico solo vs otras formas

Modalidad de Tratamiento	Desenlace		
	Vivos	Muertos	Total
Cirugía	3	0	3
Otras	10	8	18
Total	13	8	21

Tabla 21. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Test Exacto de Fisher	0.2571
Nivel de significancia	95% (p:0.05)
Conclusión: la forma de presentación no está relacionada con el desenlace a un nivel de significancia del 95%	

Tabla 22. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

Odds ratio	0.1765
Intervalo de Confianza al 95%	0.0080 a 3.910
Nivel de significancia	P=0.2725

Tabla 23. Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos

6.0 DISCUSIÓN.

En el Hospital Nacional Rosales las variables demográficas coinciden con la tendencia reportadas en otras partes del mundo, una media de edad de 50 años con un 48% de la población entre las edades de 40 y 60, coincidiendo con la epidemiología de otros estudios sobre todo de países del Tercer mundo^(4, 8). Otro elemento importante es solo una discreta preponderancia del sexo masculino con un 52% de la población, dato menor que otro estudio donde el sexo masculino se encuentra entre el 55 – 65% de los casos⁽³⁵⁾.

En cuanto al año de diagnóstico, un 57% de los mismos fue realizado durante el año 2021, sin embargo, como se observa posteriormente, no está relacionado a la pandemia por COVID-19⁽²²⁾. Este incremento de diagnóstico coincide con la tendencia mundial de aumento en la incidencia^(8, 33), es de notar que el incremento en la incidencia ocurre desde muchos años antes en otros países^(17, 19, 35), es de considerar el sub-registro como una de las causas de la ausencia de esta tendencia en el Hospital.

Factores de riesgo, un 14% de la población enfermó sin tener ningún factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, esto se corresponde con lo reportado en otros países, donde un 11 al 15% de los pacientes afectados no poseen factores de riesgo^(5, 9, 10, 34). El restante 86% varía en la cantidad de factores de riesgo que presentan desde 1 a 4 factores de riesgo concomitantes^(18, 28, 29). Existen pocos estudios donde se consideran la cantidad de factores de riesgos para la aparición de la enfermedad, por lo que nuestros resultados podrían servir para futuras investigaciones.

En cuanto a la incidencia de los factores de riesgo la diabetes mellitus ocupa el primer lugar con un 67%^(4, 8, 17, 18, 35) de los pacientes, se corresponde con el comportamiento reportado en países pobres en los cuales la diabetes mellitus es factor de riesgo principal^(4, 10, 33, 35). Sin embargo, a partir de este factor de riesgo se empiezan a notar diferencias en cuanto a la epidemiología mundial, el segundo factor de riesgo más importante es el uso de esteroides, que si bien es cierto aparece reportado es distintas series, no es considerado dentro de los 3 factores de riesgo con mayor prevalencia. ^(8, 17, 18, 29, 35). Además, las malignidades, ya sean sólidas o hematológicas, no ocupan los primeros lugares en factores de riesgo, como si lo hacen en otros estudios, a pesar de ser el centro de referencia para manejo de estas patologías

en el sistema público. Es de considerar nuevamente la posibilidad de un importante sub-registro en el diagnóstico.

La forma de presentación la más común fue la rino-cerebral^(4, 9, 18, 29, 35) con un 83% de los pacientes lo cual representa un gran aumento comparado con las incidencias de esta forma en distintas series dónde, si bien es cierto, es la forma principal, se mantiene en el rango de 40 a 70% según la serie consultada^(4, 18, 34, 35). Otro elemento para resaltar es la ausencia de las otras formas de presentación comunes, como la pulmonar o la diseminada, que sí se observan en otras series^(10, 17, 28, 29). En cuanto a la forma cutánea cuenta con un 10% aproximado de la incidencia, dato más bajo que otras incidencias reportadas^(4, 6, 8, 36). Todo esto abre la pregunta acerca de la búsqueda de esta enfermedad, ya que probablemente estemos ante un sub-registro importante.

En cuanto a los síntomas de presentación el dolor es el síntoma de presentación más frecuente con 86%, seguido de lesión cutánea y cefalea, y la fiebre en un 4to lugar; estos datos concuerdan con las formas de presentación encontradas: la rino-cerebral y la cutánea^(7, 18), en ambas formas el dolor es una de las manifestaciones principales de la entidad, y se acompaña de la lesión cutánea característica. Todos los datos son consistentes con lo reportado en la literatura.

En un análisis de mortalidad y los factores de riesgo asociados, la diabetes mellitus provee un incremento en el riesgo de mortalidad, con un odds ratio de 1.86^(29, 35), sin embargo, no existe significancia estadística para este dato, pero es de considerarlo en análisis posteriores, ya que podría revelar un comportamiento de nuestra población.

Métodos diagnósticos un 71% de los pacientes se usó tomografía computarizada, como método adyudante^(18, 20), la cual se reporta en la literatura es el método diagnóstico ayudante más usado. La resonancia magnética se usó solo en dos pacientes, un 10%, dato mucho más bajo que el reportado en la literatura, probablemente relacionado a la poca disponibilidad de este medio diagnóstico.

La forma de diagnóstico tan solo el 62% fueron confirmados y un 38% se me tuvo como diagnóstico probable^(17, 18). La confirmación del diagnóstico es más baja que en otros

estudios, además en los diagnósticos probables no se documentaron criterios internacionales que establecieran esta posibilidad.

La confirmación del diagnóstico fue obtenida en el 100% de los casos con estudio histopatológico^(1, 8, 18), dando un comportamiento muy distinto a lo reportado en la literatura, donde si bien es el método de diagnóstico confirmatorio más usado, no sobrepasa el 70% de los diagnósticos.^(18, 37) Otro elemento para destacar es la ausencia de diagnósticos confirmados por estudio microbiológico, debe llamar la atención esta ausencia de confirmación y generar un análisis de la causa.

En cuanto al tratamiento recibido siguiendo la recomendación mundial la mayoría de los tratamientos se basan en combinación entre tratamiento quirúrgico y antifúngicos sistémicos. un 53% de los pacientes recibieron ambas modalidades de tratamiento^(4, 10, 18, 35). Mientras que existen algunas series en las que el tratamiento antifúngico en solitario es la elección sin embargo esto se ha asociado con un discreto incremento en la mortalidad. El tratamiento quirúrgico en solitario no es una práctica habitual, sin embargo, fue usado como única modalidad en el 10% de los pacientes.

En cuanto a la mortalidad general podemos afirmar que nuestra población se encuentra dentro de las tendencias mundiales, que, aunque pueden ser muy variables, se reportan tasas de mortalidad de entre el 40 y el 80%^(4, 29, 34, 35). Pero es importante el análisis en subgrupos que se deben hacer la presencia de diabetes se ha asociado con un incremento de mortalidad hecho que también se ve reflejado en nuestro estudio sin embargo carece de significancia estadística probablemente relacionado al pequeño universo encontrado. Mientras que el tratamiento con esteroides se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad, pero no alcanzó significancia estadística. En nuestro estudio un paciente sin factor de riesgo presentó un desenlace fatal sin embargo la mayoría de los estudios a pesar de que existe fatalidad en el grupo de pacientes inmunocompetente No es lo habitual y no se encuentra que la ausencia de factores de riesgo sea un factor protector para mortalidad a un nivel estadísticamente significativo. Es de mencionar que, los pacientes que sobrevivieron (62%), se consideró sobrevivencia el haber sido dado de alta con mejoría luego del 1 ingreso de la enfermedad, no se encontraron datos suficientes para establecer sobrevivencia a 90 días.

La relación entre la forma de presentación y desenlace sigue un comportamiento bastante inusual, debido en parte, a la ausencia de otras formas de presentación clínica reportadas. El 100% de la mortalidad corresponde a pacientes con forma rino-cerebrales^(8, 17, 18). A pesar de esta abrumadora tendencia, desde el punto de vista estadístico no se logró demostrar que haya una correlación entre la mortalidad y la forma de presentación clínica, para esto se usó un test exacto de Fisher en 3 variantes en la cual no se comprobó dependencia entre las variables forma de presentación y desenlace a un nivel estadísticamente significativo. Lo mismo sucede con el riesgo de mortalidad incrementado de la forma rino-cerebral, a pesar de un odds ratio de 8 para incremento en el riesgo de mortalidad, este dato no es estadísticamente significativo. Esta forma de presentación tiene una mortalidad del 47%, dato que se encuentra en el rango de lo reportado en la literatura. Igualmente, la forma cutánea y las otras formas clínicas a pesar de presentar un odds ratio de 0.27, que nos hacen creer que ofrecen una asociación negativa con la mortalidad, tampoco obtienen significancia estadística.

Para el análisis de la forma de tratamiento recibido y la mortalidad se realizó un test exacto de Fisher y odds ratios. En ninguna de las 3 comparaciones se demostró que exista relación estadísticamente significativa para relacionar la forma de tratamiento recibido y la mortalidad. Sin embargo, el uso de antifúngicos como única modalidad de tratamiento, aumenta el riesgo de mortalidad de los pacientes con un odds ratio de 3.33, sin significancia estadística. Para el tratamiento quirúrgico y antifúngico juntos parece existir un ligero factor protector, con un odds ratio de 0.857, sin valor estadístico. Lo mismo sucede con el tratamiento quirúrgico exclusivo, con un odds ratio de 0.17, sin valor estadísticamente significativo.

7.0 CONCLUSIONES.

- La mortalidad de los pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital Nacional Rosales es de 38%, y se presenta solamente en pacientes con la forma clínica rino-cerebral.
- La diabetes mellitus es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la mucormicosis.
- Las neoplasias, en cualquier presentación, no es un factor de riesgo común en el desarrollo de mucormicosis en los pacientes del Hospital Nacional Rosales.
- El principal síntoma de presentación es el dolor, seguido de la lesión cutánea característica.
- La mucormicosis en el Hospital Nacional Rosales se presenta en su forma rino-cerebral y cutánea, sin encontrar presentación pulmonar o diseminada.
- El diagnóstico definitivo de mucormicosis se establece, en el Hospital Nacional Rosales mediante estudio histopatológico.
- La combinación de tratamiento quirúrgico y antifúngico combinado es la modalidad más usada en el Hospital Nacional Rosales, sin embargo, existe una proporción de pacientes que solo reciben tratamiento quirúrgico.
- El 62% de los pacientes presentaron mejoría con el tratamiento instaurado y fueron dados de alta del primer ingreso por la enfermedad.
- La diabetes mellitus se presentó en casi la totalidad de pacientes que fallecieron por mucormicosis, sin embargo, esta asociación no es estadísticamente significativa.
- La forma clínica rino-cerebral es la única forma de presentación que presenta mortalidad en el Hospital Nacional Rosales.
- El tratamiento solo con antifúngicos parece incrementar las probabilidades de mortalidad en los pacientes con mucormicosis, sin embargo, no se comprueba asociación estadística significativa.
- En el presente estudio, no se logra demostrar a un nivel estadísticamente significativo, asociación entre la forma de presentación clínica y la modalidad de tratamiento recibido, con la mortalidad de los pacientes.

8.0 RECOMENDACIONES.

- Es necesario realizar estudios activos en pacientes con factores de riesgo y algunos síntomas de la enfermedad, ya que es probable que exista un sub-registro de los pacientes con mucormicosis.
- Establecer el manejo multidisciplinario como forma de trabajo en todos los casos sospechosos y diagnosticados con mucormicosis.
- Fortalecer los diagnósticos microbiológicos de mucormicosis.
- Capacitar al personal médico y paramédico en las formas de presentación clínica y el diagnóstico precoz de la enfermedad.

ANEXOS.

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO: Caracterizar clínicamente la mucormicosis en pacientes tratados en el Hospital Nacional Rosales durante el periodo de Enero de 2015 a diciembre de 2021.

Correlativo: Registro Hospitalario: Fecha de recolección:

Indicación: Marque con una x según corresponda.

Edad: Sexo: M___ F_____

Procedencia: Rural:___ Urbana:_____

Departamento Procedencia: _____ Año de Diagnóstico:_____

Factores de Riesgo

Factor	Presencia	Factor	Presencia
Diabetes Mellitus		Infección por VIH	
Malignidad Hematológica		Malignidad no hematológica	
Tratamiento reciente con esteroides		Desnutrición	
Infección por COVID-19			

Cuadro Clínico

Síntoma	Presencia	Síntoma	Presencia
Fiebre		Tos	
Cefalea		Expectoración	
Alteración Estado de consciencia		Disnea	
Alteraciones visuales		Pérdida de peso	
Lesión cutánea		Sangrado de Tubo digestivo	
Dolor			

Diagnóstico: Confirmado: _____ Probable: _____

Forma de Presentación clínica

Rino-Cerebral: ___ Cutánea: ___ Pulmonar: ___ Gastrointestinal: ___
Diseminada: ___ Otras formas: _____

Método de diagnóstico de certeza:

Cultivo: ___ Histopatología: ___ Prueba PCR: _____

Métodos ayudantes de diagnóstico:

Tomografía Computarizada: ___ Resonancia magnética: ___

Visualización endoscópica directa: _____

Desenlace:

Mejoría y tratamiento ambulatorio: _____ Muerte directa por la enfermedad: _____

Muerte por otra causa directa: _____

FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: An update. *J Infect Public Health* [Internet]. 2012;5(2):116–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2012.01.003>
2. Selarka L, Sharma S, Saini D, Sharma S, Batra A, Waghmare VT, et al. Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*. 2021;64(10):1253–60.
3. Long B, Koyfman A. Mucormycosis: What emergency physicians need to know? *Am J Emerg Med* [Internet]. 2015;33(12):1823–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.08.037>
4. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi*. 2019;5(1).
5. Petrikos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(6):67–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12563>
6. Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, Hivelin M, Chouaki T, Toubas D, et al. Posttraumatic mucormycosis: A nationwide study in France and review of the literature. *Med (United States)*. 2014;93(24):395–404.
7. Reid G, Lynch JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):99–114.
8. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021;9(3):1–12.
9. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56:S93–101.
10. Chegini Z, Didehdar M, Khoshbayan A, Rajaeih S, Salehi M, Shariati A. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of cerebral mucormycosis in diabetic patients: A systematic review of case reports and case series. *Mycoses*. 2020;63(12):1264–82.

11. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503–9.
12. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011;17(12):1859–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x>
13. Bitar D, Che D. Épidémiologie des mucormycoses en France mé tropolitaine, 1997-2010. *Medecine/Sciences*. 2013;29(SPL.1):7–12.
14. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;26(7):944.e9-944.e15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.021>
15. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2019;57(4):395–402.
16. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634–53.
17. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update. *J Fungi*. 2020;6(4):1–20.
18. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405–21.

19. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(1):26–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
20. Serris A, Danion F, Lanternier F. Disease entities in mucormycosis. *J Fungi*. 2019;5(1):1–9.
21. Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, et al. Zygomycosis in Italy: A survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *J Chemother*. 2009;21(3):322–9.
22. Hussain S, Riad A, Singh A, Klugarová J, Antony B, Banna H, et al. Global prevalence of COVID-19-associated mucormycosis (CAM): Living systematic review and meta-analysis. *J Fungi*. 2021;7(11):1–16.
23. Antinori S, Nebuloni M, Magni C, Fasan M, Adorni F, Viola A, et al. Trends in the postmortem diagnosis of opportunistic invasive fungal infections in patients with AIDS: A retrospective study of 1,630 autopsies performed between 1984 and 2002. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(2):221–7.
24. Moreira J, Varon A, Galhardo MC, Santos F, Lyra M, Castro R, et al. The burden of mucormycosis in HIV-infected patients: A systematic review. *J Infect*. 2016;73(3):181–8.
25. Garg M, Prabhakar N, Muthu V, Farookh S, Kaur H, Suri V, et al. CT Findings of COVID-19-associated Pulmonary Mucormycosis: A Case Series and Literature Review. *Radiology*. 2022;302(1):214–7.
26. Kumar A, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021;15(January).

27. Benjamin SR, Narayanan D, Chandy ST, Gnanamuthu BR, Michael JS, Kodiatte TA. Pulmonary mucormycosis—a case series. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12055-021-01272-4>
28. Wei LW, Zhu PQ, Chen XQ, Yu J. Mucormycosis in Mainland China: A Systematic Review of Case Reports. *Mycopathologia* [Internet]. 2021;4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00607-4>
29. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol*. 2018;56(1):29–43.
30. Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Mucormycosis of the central nervous system. *J Fungi*. 2019;5(3):1–20.
31. Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, Parekh ND, Lombardi PJ, Hart EM. Pulmonary mucormycosis: Risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation. *Radiographics*. 2020;40(3):656–66.
32. Iñiguez-García, M. Villar-Trujillo, A. Cardona-Infante V. Diagnóstico y Tratamiento de la mucormicosis pulmonar. *Rev la Fac Med UNAM* [Internet]. 2016;59(2):28–37. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2016/un162e.pdf>
33. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(SUPPL. 1):23–34.
34. Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT, de Hoog S, Badali H. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses*. 2016;59(7):402–15.
35. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses*. 2019;62(9):730–8.
36. Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Mucormicosis. Una Micosis Emergente. *Med*. 2012;72(1):23–7.

37. Kharbanda R, Mehndiratta A, Chatterjee R, Marak RSK, Aggarwal A. Pulmonary mucormycosis in systemic lupus erythematosus: successful management of a case along with review of literature. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2022;41(1):307–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05941-y>