

---

---

## Mucormicosis asociada a la COVID-19 en Venezuela: consideraciones en torno a un caso y revisión de la literatura.

Cristina Royero-León<sup>1,2,3</sup>, Mayira Sojo-Milano<sup>4,5</sup>, Ligia Pérez-Castro<sup>6</sup>, Dionelys Barazarte-Sánchez<sup>7</sup>, José B Golaszewski<sup>7</sup>, Rubén Muñoz-Gelvez<sup>7</sup> y Fernando Gómez-Daza<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina. Departamento Clínico Integral del Sur.

<sup>2</sup>Hospital Metropolitano del Norte -Centro Científico- Naguanagua.

<sup>3</sup>Hospital “Dr. Miguel Malpica”, Guacara, estado Carabobo, Venezuela.

<sup>4</sup>MILANO Asesores-Consultores C.A., Maracay, Venezuela.

<sup>5</sup>Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela - Dirección General de Salud Ambiental - Dirección de Vigilancia Epidemiológica Ambiental, Maracay, estado Aragua, Venezuela.

<sup>6</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Odontología, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

<sup>7</sup>Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, Servicio de Cirugía Maxilofacial “Dr. Atilio Perdomo”. Naguanagua, estado Carabobo, Venezuela.

<sup>8</sup>Laboratorio de Micología y Enfermedades Tropicales. Centro Diagnóstico La Alegría, Urb. La Alegría, Valencia, estado Carabobo, Venezuela.

**Palabras clave:** anfotericina B; CAM; COVID-19; diabetes; mucormicosis; reporte de caso.

**Resumen.** La mucormicosis es una micosis emergente, oportunista, invasiva y severa, de distribución mundial, baja frecuencia y elevada morbi-mortalidad, asociada a estados de inmunodeficiencia. Su incremento como mucormicosis asociada a la COVID-19 (CAM o *COVID-19 associated mucormycosis*) se registra en la India y en varios países de las Américas. Se describe la presentación y manejo de un caso CAM y se valora la importancia clínica y de salud pública de sus características respecto a casos CAM y no-CAM reportados en la literatura médica. Se exponen, sobre una línea de tiempo, aspectos de diagnóstico epidemiológico, clínico, microbiológico, histopatológico, imagenológico y de su manejo multidisciplinario. Se trató de un paciente masculino de 64 años, procedente del centro-norte de Venezuela, con diabetes mellitus y antecedente de COVID-19 moderada, tratada en forma ambulatoria, quien presentó cuadro de mucormicosis rino-sinusal-orbitaria unilateral izquierda, con extensión dentomaxilar. Había iniciado con sinusitis, lesiones palatinas, dolor en región maxilar y movilidad dentaria, 19 días después del diagnóstico de la COVID-19. El diagnóstico micológico basado en histopatología, examen directo y cultivo, señaló *Rhizopus* spp. El caso se trató exitosamente

con anfotericina B, cirugía con abordaje endoscópico y control metabólico. Se discuten la posible influencia de la COVID-19 y su manejo en el desarrollo de la CAM y la importancia del acceso a la salud en esta situación. La mucormicosis debe considerarse entre las complicaciones potenciales en pacientes diabéticos con la COVID-19. La atención integral y el seguimiento de la salud del paciente con la COVID-19 deben mantenerse en todas sus fases.

### **COVID-19 associated mucormycosis in Venezuela: case report and literature review.**

*Invest Clin* 2023; 64 (2): 206 – 225

**Keywords:** amphotericin B; CAM; COVID-19; diabetes; mucormycosis; case report.

**Abstract.** Mucormycosis is an emerging, severe, opportunistic, invasive mycosis with a worldwide distribution, low frequency, and high morbidity and mortality linked to immunodeficiency conditions. A significant increase in COVID-19-associated mucormycosis (CAM) has occurred in countries such as India and several countries of the Americas. We describe the presentation and management of a CAM case and discuss the clinical and public health significance of its characteristics concerning CAM and non-CAM cases reported in the literature. Using a timeline, epidemiological, clinical, microbiological, histopathological, imaging features, and multidisciplinary interventions in this CAM case are presented. A 64-year-old male patient from the north center of Venezuela, with a history of diabetes mellitus and a home-cared moderate COVID-19 episode treated on an outpatient basis, presented with left unilateral rhino-sinus-orbital mucormycosis with dentomaxillary extension. His first symptoms and signs were sinusitis, palatal changes, maxillary region pain, and loosening of teeth 19 days after the COVID-19 diagnosis. Mycological diagnosis supported by histopathology, direct examination, and culture indicated a *Rhizopus* spp. infection. The patient was successfully treated with amphotericin B, surgery with an endoscopic approach, and metabolic control. We discuss the influence of COVID-19 and its management regarding CAM development, as well as the importance of access to healthcare in this situation. Mucormycosis should be considered among potential complications in diabetic patients with COVID-19. Therefore, comprehensive care and monitoring must be provided in all phases of the COVID-19 clinical picture.

*Received:* 17-06-2022    *Accepted:* 09-12-2022

## INTRODUCCIÓN

Mucormicosis es un término que abarca un amplio espectro de infecciones oportunistas severas, causadas por hongos mucorales<sup>1</sup>. De distribución mundial, las mucormicosis se encuentran asociadas a condiciones de inmunodeficiencia y describen un curso agresivo por efecto angio-invasivo que ocasiona necrosis y mucho daño tisular. Los hongos del orden Mucorales son cosmopolitas, ubicuos en el medioambiente, donde crecen rápidamente y liberan al aire gran cantidad de esporas, a las cuales los humanos se encuentran ampliamente expuestos<sup>2,3</sup>. Aunque la morbilidad por mucormicosis no ha podido medirse con exactitud, por falta de estudios poblacionales, la evidencia señala su carácter emergente, con un rápido incremento de su incidencia a nivel global en los últimos quince años, así como su importante concurrencia en casos de diabetes mellitus<sup>4,5</sup>. Su elevada tasa de mortalidad puede variar entre 40% y 80% y depende primeramente de la forma clínica que adopte, la condición basal del paciente o comorbilidad y el tipo de hongo<sup>2</sup>.

En medio del segundo año de la pandemia por COVID-19, emerge la mucormicosis asociada a esta virosis, señalada como CAM o *COVID-19 associated mucormycosis*, lo cual introduce cambios importantes en su frecuencia de reporte a nivel mundial, donde destaca la India<sup>6-8</sup>. En América del Sur se había registrado un incremento paulatino de mucormicosis antes del tiempo de la pandemia por COVID-19<sup>9</sup>. Los casos de CAM se han reconocido como un evento importante en Estados Unidos, México, Brasil<sup>8, 10, 11</sup> Chile<sup>10, 11</sup>, Honduras, Uruguay, Paraguay<sup>10</sup> y Argentina<sup>12</sup>.

Considerando los términos de la lista de verificación CARE (Case Report Guidelines), se describe la presentación clínica y manejo de un caso de mucormicosis rino-sinusal-orbitaria asociado a un episodio de la COVID-19 en un paciente con diabetes mellitus tipo 2, procedente de la región centro-norte de Venezuela. Se revisa el significado de sus

características respecto al conocimiento actual sobre casos CAM (mucormicosis asociada a la COVID-19, según literatura del año 2019 a mayo de 2022) y no-CAM (mucormicosis no relacionada con COVID-19) y se discuten, en términos del acceso y cobertura sanitarias universales, las implicaciones de su ocurrencia. Mediante un desarrollo narrativo sobre la línea de tiempo, se describen aspectos de diagnóstico epidemiológico, clínico, de laboratorio e imagenológico, así como del manejo y tratamiento multidisciplinarios de este caso CAM.

## PRESENTACIÓN Y MANEJO DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 64 años de edad, natural y procedente de la región centro-norte de Venezuela, quien se presenta a la consulta de Medicina Interna e Infectología del Hospital Metropolitano del Norte (HMN), centro de salud privado (CSP) del estado Carabobo, con 79,500 kg de peso; 1,82 m de talla; índice de masa corporal 24 kg/m<sup>2</sup>; tensión arterial 120/80 mmHg; de ocupación funcionario de aduana en ambiente de oficina, Graffar VVI. Diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución, insulino-requiriente desde tiempo anterior a sus motivos de consulta, en tratamiento con insulina NPH 30u más glimepirida (4 mg/día). Antecedentes de vigilancia de enfermedad periodontal; hábito tabáquico hasta hace 25 años y práctica ocasional de cocinar con leña; hábito alcohólico ocasional, llegando a embriaguez; antecedentes quirúrgicos entre los años 2006 y 2018, sin complicaciones, donde incluye la reducción de una fractura abierta de la muñeca izquierda, postraumática.

El día 20/03/2021 presenta escalofríos, disnea progresiva, fiebre y tos y solo un día expectoración marrón. Un Médico Internista (en CSP), realiza el diagnóstico de la COVID-19 (diagnóstico clínico inicial sin pruebas de laboratorio) y prescribe tratamiento ambulatorio con levofloxacina, polivitaminas, aspirina infantil; también, dexametasona 4 mg cada 8 horas por tres días y adi-

cionalmente metilprednisolona cada 8 horas por dos días, posterior a lo cual hace estado hiperglicémico (500 mg/mL), sin cetosis, que se controló después de 10 días. Recibe oxígeno húmedo con bigote nasal durante una semana, administrado con agua envasada en botellón, mismo medio empleado en la nebulización (budesonida, alternativamente con solución 0,9%). Los síntomas de la COVID-19 cedieron al cabo de 15 días, con prueba antigénica tardía negativa y serología positiva para inmunoglobulina G. La TAC (Tomografía Axial Computarizada) de tórax del 02/04/2021 presentó focos neumónicos con signo de halo invertido, signos de vidrio esmerilado bibasales a predominio derecho y de fibrosis pulmonar (Fig.1A). La evidencia combinada, clínica, radiológica y de laboratorio, en ese momento epidemiológico, se consideró consistente con la COVID-19.

Acude a Odontología General (CSP) el 08/04/2021, donde se realiza drenaje de abscesos en la región vestibular maxilar izquierda y se instaura tratamiento con clindamicina, amoxicilina/clavulánico y pregabalina. Se ordena realizar ortopantomografía. También consulta a Otorrinolaringología (CSP), donde se le diagnostica sinusitis. La TAC de cráneo (10/04/2021) describe imagen hiperdensa del seno maxilar izquierdo extendida a celdillas etmoidales izquierdas, cornetes nasales superior, medio e inferior izquierdo y seno esfenoidal izquierdo (Fig.1B).

El día 15/05/2021 el paciente nota aumento de volumen con lesión eritematosa blanda en el paladar duro, así como aumento de volumen en la región maxilar posterior izquierda, con dolor local, movilidad de estructuras dentarias en la arcada superior, parestesias en el labio superior con acentuación del dolor e irradiación hacia el globo ocular ipsilateral.

Sin presentar mejoría, el 20/05/2021 consulta al Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde" - Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (HUAL-IVSS), donde los es-

pecialistas describen aumento de volumen de la hemicara izquierda, con dolor pulsátil irradiado al ojo izquierdo. Al proceder a la odontectomía de las estructuras móviles 25, 26 y 27, junto con ellas se desprende espontáneamente un fragmento del hueso maxilar (tabla vestibular y palatina). Bajo la impresión diagnóstica de seno maxilar ocupado (la ortopantomografía mostraba velamiento del seno maxilar izquierdo) y osteonecrosis maxilar, se toma la biopsia para estudio histopatológico. El Laboratorio de Patología Bucal y Maxilofacial (laboratorio independiente, sector privado) describe al examen microscópico (20/05/2021): extensa necrosis, tanto de tejido blando y como de tejido óseo, severo infiltrado inflamatorio mixto a predominio mononuclear y presencia de hifas grandes, abundantes, prominentes, no tabicadas y ramificadas, diagnósticas de mucormicosis (Fig.1C).

El día 25/05/2021, en consulta con Medicina Interna/Infectología del HMN (referido por el HUAL-IVSS), el paciente se presenta en buenas condiciones generales, con dolor a la digitopresión sobre la región malar izquierda y con un soplo grado II/IV en el foco aórtico, como todo dato positivo al examen físico. Al no observarse lesiones sugestivas de mucormicosis, según los criterios clásicos de Smith y Krichner citados<sup>8</sup>, en las áreas intervenidas en la cavidad oral o adyacentes (Fig.1D), se ordena repetir el estudio micológico y el 26/05/2021, el Laboratorio de Micología y Enfermedades Tropicales (laboratorio independiente, sector privado) realiza examen directo y cultivo en muestras del área de las odontectomías, del maxilar y de la fosa nasal izquierdos, dando como resultado mucormicosis en tejido del seno maxilar izquierdo.

El reporte del Laboratorio Micológico detalla: a) Sobre la muestra del tejido maxilar, bajo microscopía directa con KOH se observaron moderadas hifas, hialinas, cenocíticas (no tabicadas), gruesas, tortuosas, algunas acintadas, ramificadas en ángulo recto (Fig.1E). Igual imagen se apreció en

el extendido con tinción de Giemsa, donde además se reportaron escasos polimorfonucleares neutrófilos, escasos linfocitos, escasos macrófagos, escasa microbiota bacteriana de morfología mixta y no se observaron formas micóticas intracitoplasmáticas. Al examen directo con tinta china (tinción al negativo) no se observaron formas micóticas capsuladas. El cultivo de la muestra reveló desarrollo repetitivo del hongo con aspecto filamentoso, *Rhizopus* spp. Y b) Sobre la muestra del tejido de fosa nasal izquierda, al examen directo con KOH y con tinta china, no se observaron formas micóticas; en el extendido con Giemsa se observaron escasas células (polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos, macrófagos), sin presencia de formas micóticas. Luego de cinco días de incubación, no hubo desarrollo de hongos en el cultivo.

El Servicio de Neurocirugía (HUAL-IVSS) no observó lesión del tejido cerebral en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con gadolinio del día 27/05/2021. Bajo supervisión continua del equipo integrado por el Internista Infectólogo y los Cirujanos Buco-Maxilofaciales, el 07/06/2021 el paciente se hospitaliza para iniciar tratamiento con anfotericina B (AmB), ciprofloxacina y meropenem, con una evolución favorable. Se programa la cirugía para el día 16/06/2021, planteándose realizar hemimaxilectomía de inframeoestructura izquierda y limpieza quirúrgica, con preservación del globo ocular ipsilateral.

Durante su estancia hospitalaria de 44 días en el HUAL-IVSS, el paciente recibió anfotericina B desoxicolato (AmB-D), a razón de 0,5 a 1 mg/kg/peso y durante una ventana de tres días, desde el 15/06/2021, anfotericina B liposomal (AmB-L) a razón de 3 mg/Kg/peso, por vía parenteral. La dosis acumulada antes de la cirugía, al día 15/06/2021 era de 875 mg, siendo de 1605 mg para el día 20/06/2021, para totalizar 2500 mg al momento del alta. Adicionalmente, recibió irrigación del seno maxilar izquierdo con solución de AmB desde el primer día de hospitalización. El paciente presentó leves

alteraciones de la función hepática y renal, así como de niveles del potasio, que se normalizaron.

El 09/06/2021, el paciente manifiesta mejoría de su cuadro, niega dolor, solo refiere obstrucción nasal. Es evaluado por Oftalmología (CSP, especializado en retina y vítreo), donde se valoran antecedentes quirúrgicos, agudeza visual, reflejos pupilares, campimetría por confrontación, tensión ocular y biomicroscopía. El fondo de ojo describe nervio óptico indemne, ovalado, de bordes bien definidos con emergencia y trayectos vasculares normales, área macular sin signos de patología, no se observan signos de retinopatía diabética; adelgazamiento arteriolar generalizado y algunos cruces arteriovenosos patológicos. En ojo izquierdo, lente intraocular y escleromalasia nasal en zona de cirugía previa de pterigion; en el área inferotemporal a la mácula se apreció área de exudación blanda en retina, posible vasculitis retinal en resolución.

El 10/06/2021 la evaluación espirométrica describe patrón ventilatorio restrictivo leve, sin respuesta significativa al broncodilatador inhalado, con buena colaboración al ejercicio y 97% de saturación por oximetría de pulso.

El 12/06/2021 se repite la TAC de cráneo donde se observa reducción de la lesión del seno paranasal y la comunicación oroantral izquierda, pero siguen tomadas áreas (Fig.1F) del maxilar, etmoides y esfenoides, además del septo -desviación mixta-, con compromiso del piso de la órbita.

El 14/06/2021, el paciente se encuentra estable, euglicémico, sin signos de flogosis ni necrosis en sitio de la boca, ni en las fosas nasales. Conserva dispositivos tipo dren en la región maxilar izquierda, para los lavados del seno maxilar, previos al acto quirúrgico (solución de 20 mg de AmB diluidos en 20 cc de agua destilada). Para esta fecha, completaba siete días bajo tratamiento antifúngico sistémico.

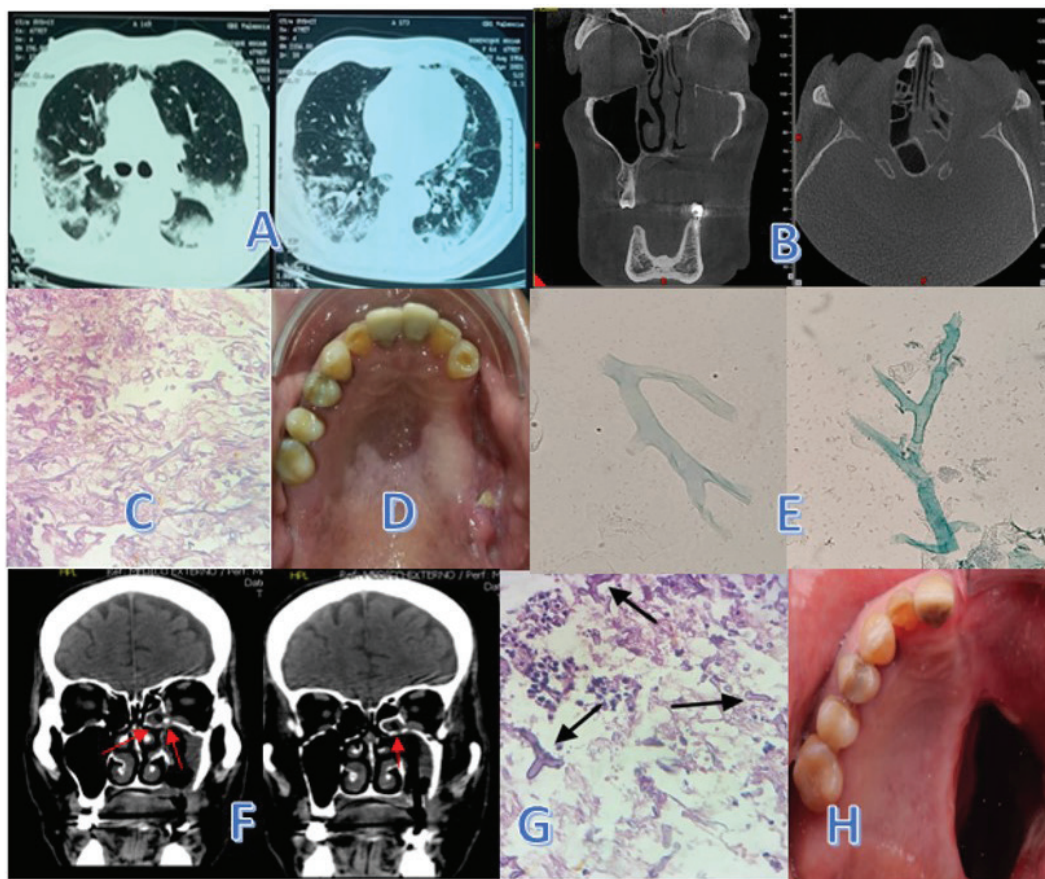
El 16/06/2021 se realiza la cirugía en el HUAL-IVSS, mediante abordaje intrabucaal

aplicando la técnica de *degloving* maxilar. Se hizo hemimaxilectomía de inframeoestructura, turbinectomía izquierda, hemietmoidectomía izquierda y desfuncionalización del seno esfenoidal. Hubo que realizar curetaje sobre la pared medial y piso de la órbita, con adelgazamiento de estos segmentos, pero preservando el hueso. El globo ocular nunca estuvo comprometido, por lo cual se trató de una mucormicosis rino-sinusal-obitatoria con limitado compromiso de la órbita e indemnidad anatómica y funcional del globo ocular; no presentó síndrome de fisura orbitaria. Durante la operación, el paciente se mantuvo con una infusión continua de AmB y, por último, sobre al área intervenida, se colocaron apósitos impregnados con AmB durante diez minutos, realizando lavados con solución de AmB antes y después de ello. El tiempo del acto quirúrgico fue de aproximadamente dos horas.

El estudio microscópico sobre las muestras obtenidas en el momento quirúrgico resultó negativo al estudio micológico, tanto al examen directo como en cultivo, mientras el estudio histopatológico detectó todavía el hongo en el tejido examinado (Fig.1G). Los exámenes micológicos y de histopatología fueron realizados por los mismos observadores y laboratorios que efectuaron el diagnóstico inicial y participaban del seguimiento del caso. Los detalles fueron los siguientes: A) Estudio micológico sobre cinco muestras distinguidas como: No. 1 Tejido óseo de región etmoidal, No. 2 Tejido blando de región esfenoidal, No. 3 Tejido blando de pared medial de la órbita izquierda, No. 4 Cornete superior, No. 5 Tubo endotraqueal, al examen directo con KOH y con tinta china (tinción al negativo): no se observaron formas micóticas. El cultivo a 28°C y 37°C de cada una de estas muestras, programadas para observarse a los 5 y a los 30 días de incubación, no presentó desarrollo de hongos de desarrollo lento. B) El estudio histopatológico, sobre biopsia excisional, maxilar izquierdo, describió características macroscópicas y microscópicas de ocho muestras de tejidos, distingui-

das como sigue (observaciones resaltantes): No.1 Hemimaxilar izquierdo y pterigoides: Inflamación crónica severa; No. 2 Piso de la órbita izquierda: Inflamación mixta severa; No. 3 Cornete inferior: Inflamación crónica severa; No. 4 Seno esfenoidal: Mucormicosis (áreas en forma de granulomas, con escasas hifas y esporangiosporas en su área central). –Las esporangiosporas, estructuras que se encuentran en el interior del esporangio de los hongos del orden Mucorales, se observan aisladas en el tejido cuando el esporangio se rompe–. No.5 Etmoidal óseo: Mucormicosis (ocasionales hifas); No. 6 Etmoidal blando: Mucormicosis (esporangiosporas); No. 7 Pared antero-medial del seno maxilar izquierdo: Mucormicosis (esporangiosporas); No.8 Pared medial de la órbita: Inflamación crónica severa (trabéculas de tejido óseo maduro vital).

En el postoperatorio mediano y tardío, el paciente mantuvo controles médicos integrales (HUAL-IVSS y HMN) a ritmo de tres, seis y doce meses, con una evolución favorable (Fig.1H). Se destaca: i) Al finalizar el tratamiento con anfotericina B, inició voriconazol a razón de 400 mg cada 12 horas como dosis de impregnación y luego 200 mg cada 12 horas, de mantenimiento, durante 1 mes. ii) Seis semanas después de la cirugía, en fase de rehabilitación, se le colocó una prótesis obturadora removible sujeta a sucesivos ajustes. iii) El 24/02/2022, sobre hisopado de las fosas nasales y del seno maxilar, el estudio micológico informó la no presencia de hongos al examen directo con KOH, examen directo con tinción de Kane negativo para bacterias y cultivo micológico a 28°C sin desarrollo de hongos, hasta los 30 días de incubación. iv) El 18/04/2022 se realiza RMN de control, la cual reporta reducción del tamaño del antro maxilar izquierdo, así como ausencia de cornetes izquierdos y de la arcada dentaria del maxilar izquierdo, en correlación con antecedente quirúrgico. Paredes orbitarias indemnes, con aspecto irregular del piso de la órbita izquierda; sin evidencia de lesiones de los globos oculares.



**Fig. 1.** (A) 02/04/2021. TAC de tórax, focos neumónicos con signo de halo invertido, signos de vidrio esmerilado bibasales a predominio derecho, engrosamiento intersticial sugestivo de fibrosis pulmonar. (B) 10/04/2021. TAC craneal, imagen hiperdensa en seno maxilar izquierdo extendida a celdillas etmoidales izquierdas, cornetes nasales superior, medio e inferior izquierdo y seno esfenoidal izquierdo. (C) 20/05/2021. Estudio histopatológico, extensa necrosis de tejido blando y óseo, severo infiltrado inflamatorio mixto y presencia de hifas grandes, abundantes, prominentes, no tabicadas y ramificadas, diagnósticas de mucormicosis. Tinción: Hematoxilina y eosina (HE), 20X. (D) 22/05/2021. Cavity oral posterior a: odontectomías, debridamiento quirúrgico, cierre de la comunicación bucosinusal y estudio histopatológico (E) 26/05/2021. Microscopía directa con KOH: hifas hialinas, no tabicadas, gruesas, tortuosas, algunas acintadas, ramificadas en ángulo recto. (F) 12/06/2021). TAC craneal, reducción de la lesión del seno paranasal y de la comunicación oroantral izquierda; compromiso de: maxilar, etmoides y esfenoides, septo y piso de la órbita. Del tiempo postoperatorio: (G). 16/06/2021. Estudio histopatológico sobre muestra obtenida en el momento quirúrgico: hifas grandes, algunas acintadas, no segmentadas, ramificadas. Tinción: HE, 40X. (H) 18/09/2021. Cavity oral tres meses después del momento quirúrgico.

Se planifica la reconstrucción del área intervenida y se prepara al paciente para realizar el cierre de la comunicación oroantral empleando un colgajo del músculo temporal y la reconstrucción maxilar con implantes cigomáticos, lo cual se programa para el mes de octubre de 2022.

## DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección rara, aun entre los pacientes de alto riesgo<sup>13</sup>. Si bien se le considera una enfermedad esporádica y a los Mucorales, un grupo de agentes saprófitos, comunes en el medioambiente

natural y presentes en el doméstico y nosocomial<sup>14-16</sup>, su ocurrencia asociada a la COVID-19 en un paciente diabético refleja efectos de la interacción de diversos factores sobre la indemnidad del sistema inmunitario o la capacidad del organismo de combatir la infección. Junto a sus propias características, deben considerarse: A) la patogenia de la COVID-19 *per se*, B) el manejo de la COVID-19 respecto al uso de: i) los corticoesteroides, ii) los antibióticos, iii) dispositivos y materiales que alcanzan mucosas y vías respiratorias, C) la diabetes como comorbilidad inmunosupresora que subsidia los recursos patogénicos de un germen oportunista y D) el acceso a la salud, como canal para el diagnóstico temprano y el tratamiento específico, oportuno y precoz de esta micosis. Estos factores y su balance en el manejo del paciente con la COVID-19, marcan la diferencia en la evolución de la mucormicosis y en la sobrevida del paciente. Enfocamos así, como grandes aspectos discutibles en este caso: 1) sus características, frente a elementos que explican la asociación de la mucormicosis a la COVID-19 y 2) los determinantes del acceso a la salud reflejados en la atención del cuadro de mucormicosis.

### Mucormicosis asociada a la COVID-19

El cuadro de la COVID-19 y su manejo suman elementos que favorecen la coinfección y el desarrollo de mucormicosis. El virus SARS-CoV-2 causa daño endotelial, deprime la actividad fagocítica de los glóbulos blancos (también los corticoesteroides, la comorbilidad), al tiempo que cuadros de hiperglicemia junto al aumento de interleucina-6 y acidosis, favorecen el incremento del hierro libre. Este medio ácido, hipóxico, con altos niveles de glucosa y hierro, favorece el desarrollo del hongo<sup>2,8</sup>. También se han señalado los mecanismos por los cuales la acción del SARS-CoV-2 altera la función pancreática e induce o agrava la diabetes mellitus<sup>17,18</sup>.

Por su parte, la patogenia de la mucormicosis explica su importante frecuencia en pacientes con diabetes y COVID-19, en

lo que algunos autores describen como una relación intrincada y compleja<sup>14</sup>. Las hifas del hongo crecen dentro y alrededor de los vasos sanguíneos<sup>2</sup>, por lo cual entre los factores de virulencia de los hongos Mucorales se destaca su capacidad para invadir las células endoteliales, causando daño vascular, trombosis y necrosis, lo que facilita su diseminación y la extensión de las lesiones. El mecanismo de angioinvasión depende de la Proteína 78-Regulada por Glucosa (GRP-78) y es por ende favorecido por niveles altos de glucosa que inducen la expresión de dicha proteína<sup>19</sup>. A esto se suma que el grosor de las hifas dificulta su fagocitosis y las esporangiosporas secretan proteasas y toxinas que además de lesionar el endotelio, producen metabolitos antifúngicos capaces de disminuir la reacción inmunitaria ante ellos, evadiéndola. También, los Mucorales, son capaces de sobrevivir dentro del macrófago, lo cual se supone facilita la diseminación. El modo de acción de los Mucorales incluye diversos mecanismos que han sido descritos en detalle, en forma amplia y muy didáctica en la literatura<sup>2,14,19</sup>.

Rasgos epidemiológicos básicos, como edad y sexo, cuentan para la evolución del cuadro de CAM. Sus casos se han descrito con mayor frecuencia (78,9%) en el sexo masculino<sup>6,8,11,20</sup> y en las décadas de 50 y 60 años de edad<sup>11,21</sup>, reportándose que en mayores de 54 años la CAM se asocia a alto riesgo de muerte<sup>6</sup>.

El periodo de incubación para la mucormicosis rino-cerebral no se ha establecido con claridad<sup>13</sup> y un análisis sobre casos CAM ocurridos entre enero y mayo de 2021 reporta que puede ser muy variable<sup>11</sup>. Una rigurosa revisión y metaanálisis sobre estudios de prevalencia fusionados, principalmente realizados en la India, con cohortes de pacientes hospitalizados, señala el inicio de la mucormicosis  $14,59 \pm 6,88$  días después del diagnóstico de la COVID-19<sup>5</sup>. En nuestro caso, entre el inicio de la COVID-19 y el inicio de la semiología en cavidad oral y la sinusitis transcurrieron aproximadamente



19 días, lo cual también se refleja en el valor promedio de  $18,9 \pm 9,1$  días encontrado en un estudio de casos y controles con 152 casos CAM<sup>21</sup>. Igualmente, correspondería a CAM tardía<sup>6</sup>, definida como la mucormicosis que ocurre a los ocho o más días de inicio de la COVID-19. Estos autores observaron cetoacidosis más frecuente en la CAM temprana que en la tardía (28% versus 5%) y que tanto la hipoxemia por COVID-19 como la administración inapropiada de glucocorticoides se asociaban con CAM tardía<sup>6</sup>. También en la India, en la notable serie de 2826 casos, la mucormicosis se manifestó mayormente entre los días 10 y 15 siguientes al inicio de la COVID-19, siendo que 56% inició antes del día 14 y 44% después de 14 días del diagnóstico de la COVID-19. En esta serie, 25 casos (25/2826 o 0,88%) ocurrieron hacia el día 19<sup>7</sup>. La revisión sistemática sobre 101 casos CAM (ocurridos hasta mediados de mayo de 2021 (81% procedentes de la India), también reportó mucormicosis más frecuente en pacientes con COVID-19 activa (40,6%) que en recuperación<sup>8</sup>.

### **Diabetes mellitus, mucormicosis y COVID-19**

A nivel mundial, la diabetes mellitus compensada o descompensada, es la primera enfermedad subyacente en casos de mucormicosis<sup>4,11,14,22</sup>, especialmente en países de bajo y mediano ingreso, donde se proyecta que los incrementos esperados en la prevalencia de diabetes acompañen los de la frecuencia de la mucormicosis<sup>3,4</sup>. Reconocidos los mecanismos por los cuales la diabetes incrementa la morbimortalidad por COVID-19, ya sean pacientes infectados o recuperados, también se señala que los pacientes diabéticos son más propensos a adquirir COVID-19 acompañada de mucormicosis<sup>2</sup>.

En casos no-CAM descritos en América del Sur, la mortalidad por mucormicosis asociada a diabetes, se incrementó de 45% a 58%, cuando el paciente recibió esteroides<sup>9</sup>. Aunque ya se conocía la mucormicosis entre las complicaciones de la diabetes me-

llitus, en el nuevo contexto de la pandemia por COVID-19, el uso de corticoesteroides y la diabetes (controlada o descompensada) destacan como los principales factores predisponentes en el desarrollo de la CAM<sup>14,23</sup>, con frecuencias, respectivamente, de 78,7% y 60,4%<sup>6</sup>, 87% y 78%<sup>7</sup> o de 76,3% y 80%<sup>8</sup>. También se describe la concurrencia de diabetes descompensada y la forma severa de la COVID-19 como una oportunidad al desarrollo de la mucormicosis<sup>24</sup>, aunque ha ocurrido la CAM donde la COVID-19 es la única enfermedad subyacente, hasta en un tercio de los casos<sup>6</sup>. Al describir la CAM en ausencia de factores de riesgo considerados tradicionales, se ha atribuido el cuadro al uso de corticoesteroides, recomendándose su uso criterioso como acción preventiva<sup>25</sup>.

Como parte del tratamiento para la COVID-19, el caso que se describe recibió corticoesteroides durante cinco días, presentando hiperglicemia sin cetosis. Sin embargo, se ha señalado un efecto acumulativo para los corticoesteroides y que aun cursos cortos (uso por 5-14 días) pueden asociarse a mucormicosis, especialmente en el paciente diabético<sup>8</sup>. En resumen, se ha señalado que el uso de esteroides y antibióticos en efecto dispara el inicio de la mucormicosis, especialmente en pacientes con enfermedades subyacentes<sup>2</sup>.

### **Signos, síntomas y formas clínicas**

La sinusitis en el paciente diabético debe hacer pensar en mucormicosis, según se ha señalado en casos no-CAM<sup>16,26</sup>. Para casos CAM, ante la diabetes, es fundamental identificar signos de alarma y aplicar algoritmos para el diagnóstico y tratamiento inmediato de la mucormicosis rino-orbitaria-cerebral<sup>6,14</sup>. En estos casos, como primeras señales de advertencia se tienen: dolor facial, bloqueo o congestión nasal, secreción sanguinolenta/marrón/negra con o sin dolor o sensibilidad local, lo cual puede ir asociado con fiebre, náuseas y cefalea. Son frecuentes las úlceras nasales o costras que se tornan negras más tarde.

También, los pacientes pueden desarrollar entumecimiento o edema cuando se afectan los senos paranasales maxilares, frontales o etmoidales. La afectación palatina puede observarse como una úlcera sobre el paladar superior que evoluciona a una necrosis oscura. También puede presentarse como dolor dentario y/o aflojamiento de piezas dentales maxilares y restricción del movimiento de la mandíbula <sup>6,14</sup>.

La evidencia global sobre 110 casos CAM destaca entre las características clínicas la afectación unilateral en 90%, así como la localización orbitaria, sinusal y palatina en 74%, 72% y 1,9%, respectivamente. La tasa de mortalidad en pacientes con compromiso bilateral resulta mayor (66,7%) que la de aquellos con manifestaciones unilaterales (44,3%) <sup>11</sup>.

Siendo la mucormicosis rino-orbitaria-cerebral la más común de las formas clínicas, se distingue una semiología oftálmica y no oftálmica. Entre los síntomas no oftálmicos más frecuentes se describen, en este orden: fiebre (26 - 44%), cefalea, edema facial (27 - 34%), dolor facial (3 - 22%), rinorrea, epistaxis, sinusitis (1 - 26%), hemiplejía, ulceración nasal, escara palatina (5 - 14%), odontalgia (0,5 - 3,5%), osteonecrosis y alteración de la conciencia (2 - 22%). La infección puede alcanzar al cerebro desde el área sino-nasal o desde la región retro-orbitaria, al extenderse a través de los senos etmoidales y esfenoidales <sup>4</sup>.

En el caso que se describe, mientras el diagnóstico de sinusitis fue aparentemente menos llamativo que las lesiones en boca, resulta cuestionable el significado de la expectoración marrón referida como evento aislado durante la fase aguda de la COVID-19. Cabría considerar si el paciente ya cursaba con sinusitis en esta etapa, dados los factores que pudieron favorecer la implantación del hongo. En pacientes con la COVID-19, la mucormicosis afecta principalmente el ojo, la región oral y el cerebro <sup>2</sup>, observación que otorga importancia a las características del presente caso.

En un lapso de quince días, anteriores al inicio del tratamiento antifúngico, el cortejo sintomático del caso incluyó: en paladar duro, aumento de volumen y lesión eritematosa en mucosa, aumento de volumen del maxilar izquierdo (y de la hemicara), abscesos en la región vestibular, dolor local pulsátil en región malar irradiado al globo ocular, movilidad de estructuras dentarias, parestesias en labio superior y obstrucción nasal. Esta serie de signos y síntomas se refleja irregularmente en la frecuencia de 33% asignada al edema facial como signo y de 21% como síntoma, 23% para dolor facial/orbitario, 9% para obstrucción nasal, 0,6% para lesión oral o palatina tipo úlcera/escara y 0,1% para estructuras dentarias flojas, descritas en la India en más de dos mil casos CAM <sup>7</sup>. El dolor y la movilidad dentaria, junto con evidencia radiológica de compromiso maxilar han sido observados en muchos casos CAM, mas no en casos no-CAM <sup>6</sup>. En la serie de 55 casos no-CAM con afectación oral descritos en México hasta el año 2019, el signo más frecuente fue la ulceración palatina y mandibular con 92,7% y necrosis gingival (5,4%), en un grupo donde todos los pacientes presentaron inicialmente cefalea, edema facial, fiebre y dolor <sup>27</sup>. En general, los senos faciales son los lugares más comunes de infección, con 39% de frecuencia <sup>28</sup>, lo cual orientaría la situación que se describe. Respecto a la fiebre, aunque su forma prolongada se registra en la mayoría de los pacientes con mucormicosis, algunos pueden no presentarla <sup>23</sup>, como ocurrió en este caso.

Las formas clínicas de la mucormicosis generalmente señalan la puerta de entrada del hongo y se han clasificado comúnmente en número de seis, a saber: rino-orbitaria-cerebral (la forma más común de todas), pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y un grupo misceláneo, con localizaciones poco frecuentes <sup>2</sup>, aunque otros autores enumeran siete, añadiendo la forma renal a las mencionadas <sup>4</sup>. Las formas rino-orbitaria y rino-orbitaria-cerebral asocian significativamente alta mortalidad <sup>6</sup>. La infección

rino-orbitaria-cerebral usualmente se origina en los senos paranasales, ocurriendo destrucción ósea y subsecuente invasión de la órbita, el ojo y el cerebro <sup>23</sup>, lo cual valora el riesgo en el presente caso. Por otro lado, siguiendo la progresión anatómica y la severidad de la infección en cada segmento, se ha ponderado la mortalidad que acarrearán <sup>22</sup> y en función de lo mismo, se ha propuesto un sistema de grados o estadios para facilitar la clasificación de los pacientes y personalizar su atención <sup>29</sup>. Según estos autores, el presente caso se ubicaría en Estadio 3A o 3B <sup>29</sup> pues hubo limitado compromiso de la estructura ósea de la órbita, sin afectación de partes blandas alrededor del globo ocular, de movimientos oculares, ni de la visión.

El análisis de 851 reportes de casos no-CAM mostró asociación significativa entre la mucormicosis rino-orbitaria-cerebral y la diabetes mellitus <sup>22</sup>. La forma rino-orbitaria se considera típica entre los pacientes diabéticos <sup>23</sup> y se ha registrado en la India en 187 casos CAM con frecuencia de 62,6% frente a 23,5% de la forma rino-orbitaria-cerebral <sup>6</sup> mientras esta se ha considerado la forma más frecuente (aproximadamente 50% a 80%) en pacientes no-CAM con diabetes <sup>4</sup>. Otros autores, sobre 101 casos CAM, posicionan la forma rino-sinusal como la más frecuente (88,9%) seguida de la rino-orbitaria (56,7%) y la rino-orbitaria-cerebral (22,2%). Finalmente, estos autores señalan que el término “mucormicosis rino-orbitaria-cerebral” se refiere a todo un espectro que va desde una enfermedad limitada rino-sinusal (con invasión de tejido rino-sinusal) que pasa por una enfermedad limitada rino-orbitaria (con progresión a órbita) hasta la enfermedad rino-orbitaria-cerebral (extendida al sistema nervioso central) <sup>8</sup>.

En el presente caso, la extensión dentomaxilar de la mucormicosis y las lesiones palatinas, se reflejan en la Mucormicosis con Afectación Oral (MAO o OIM, por *Oral Involvement Mucormicosis*) descrita en México, en 55 casos no-CAM registrados en un lapso de 34 años (1985-2019). La mayoría

de estos casos desarrolló compromiso palatino y mandibular; en 14,5% (8/55) la mucosa oral fue el sitio primario, tratándose de úlceras palatinas y lesiones gingivales. Esos casos evolucionaron rápidamente a la forma cerebral, lo cual llevó a los autores a señalar la MAO como primera manifestación de la mucormicosis rino-cerebral, de mal pronóstico <sup>27</sup>. Por otro lado, en una importante revisión concentrada en la mucormicosis asociada a la atención en salud (también casos no-CAM), los autores describieron que la extracción dental (5 casos) y la anestesia local asociada (1 caso) podían causar mucormicosis durante el procedimiento, resumiendo que, de 5 casos observados con este antecedente, tres presentaron la forma rino-cerebral (dos de ellos con diabetes mellitus) y dos, osteomielitis del maxilar, siendo pacientes ambulatorios. En cinco de estos seis casos no se identificó el germen <sup>16</sup>.

#### Apoyo ventilatorio

Se ha reconocido la necesidad de administrar oxígeno bajo estrictas medidas de asepsia y uso de agua estéril, para prevenir la CAM <sup>29</sup>. En una serie de 187 casos CAM, 17,6% manejó COVID-19 en su residencia, antes de desarrollar mucormicosis <sup>6</sup>, mientras en otra serie de casos CAM, 26% de los pacientes COVID-19 sintomáticos fue atendido en casa y 57% requirió soporte con oxígeno <sup>7</sup>. En el presente caso, el episodio de la COVID-19 moderada se manejó en forma ambulatoria y prácticas precarias relacionadas con la terapia con oxígeno y nebulización pudieron favorecer la entrada y desarrollo del hongo por vía inhalatoria. Si fuera el caso, se trataría de una “infección asociada a la atención de salud domiciliaria” <sup>30</sup>, dado que el uso de agua no estéril se ha confirmado como una de las dos razones principales de contaminación de equipos humidificadores, con impacto en la salud de personas inmunodeficientes <sup>31</sup>. Las máscaras y mangueras de dispositivos nebulizadores y humidificadores de oxígeno pueden ser colonizadas por bacterias y hongos <sup>32</sup>. En nuestro contexto, el uso de agua envasada (en

botellón) para la administración de oxígeno y nebulizaciones, expuso al paciente a una fuente potencial de infección <sup>29</sup>, desplegando la importancia de los determinantes sociales y ambientales de la salud, en calidad de riesgos y peligros ambientales. Es importante señalar que la mayoría de las mucormicosis se adquiere en la comunidad <sup>1</sup>. Adicionalmente, el uso prolongado de mascarillas (respecto a no usarlas), así como hisopados nasofaríngeos repetidos, se han asociado al riesgo de desarrollar la CAM <sup>21</sup>, dos aspectos a investigar en estos casos.

### Diagnóstico

En el caso que se describe, transcurrieron unos 12 días desde el momento en que se habla de sinusitis (aproxima el inicio de la mucormicosis) hasta la fecha que registra el diagnóstico por la histopatología. Este valor se aproxima a la mediana de 10 días (variación 5 a 17 días) observados en 199 de 851 casos no-CAM <sup>22</sup>.

El nivel diferencial de evidencia que aportan las técnicas diagnósticas ante la mucormicosis se puede apreciar en el caso venezolano. En general, el diagnóstico clínico, pese a su baja sensibilidad y especificidad, ayuda a activar la sospecha <sup>29</sup> y orienta realizar precozmente pruebas de laboratorio. La microscopía directa, la histopatología y el cultivo representan los métodos esenciales de diagnóstico de esta micosis <sup>3,14</sup>; la primera posee una sensibilidad alrededor de 90%, la segunda aporta información diagnóstica en 80% de los casos y solo en 50% de cultivos se observa crecimiento del hongo <sup>6,29</sup>. Otros autores asignan 97% a la contribución de la histopatología <sup>22</sup>, que en el presente caso, describió el aspecto grueso y acintado de la hifa, considerado un rasgo más distintivo que el aspecto tabicado y las ramificaciones en ángulo recto <sup>23</sup>. Adicionalmente, la imagenología (TAC) mostró opacidad del seno paranasal y osteólisis del seno, signos indicativos de enfermedad avanzada <sup>29</sup>.

Grupos de expertos recomiendan confirmar el diagnóstico de mucormicosis con

el cultivo y técnicas moleculares <sup>23</sup>. Sin embargo, dada su ubicuidad, los Mucorales podrían contaminar los cultivos micológicos, por lo que se considera que su observación al microscopio en las biopsias de los tejidos infectados (hifas anchas, sin tabiques o poco tabicadas y ramificadas en ángulo recto) tiene un valor diagnóstico mucho mayor que su aislamiento en el cultivo, aunque este debe realizarse <sup>1, 22</sup>. Debido a la estructura de la pared celular de los Mucorales, no se dispone de biomarcadores que sí se emplean en otras infecciones fúngicas invasivas <sup>1</sup>. Aunque los caracteres morfológicos al microscopio permiten la identificación presuntiva, las técnicas moleculares aumentan la precisión diagnóstica <sup>4</sup>. Las técnicas moleculares mediante PCR tienen alto potencial diagnóstico, dadas las altas concentraciones de ácidos nucleicos que se detectan en pacientes con mucormicosis <sup>1</sup>. Durante la última década, iniciativas mundiales han insistido en el desarrollo de diversas técnicas moleculares que permitan fortalecer la estrategia de diagnóstico en mucormicosis, mismas que esperan por su estandarización y evaluación clínica <sup>19,33</sup> y cuyo uso ha ido en aumento <sup>22</sup>, aunque su disponibilidad se encuentra limitada para muchos países <sup>34</sup>.

La mayoría de las infecciones fúngicas están definidas por el género de la especie causal. La evidencia actual señala que la mucormicosis en seres humanos es causada por 38 especies diferentes, ubicadas dentro de 11 géneros <sup>35</sup>. Estos hongos presentan mecanismos complejos en su patogenicidad, que pueden ser especie-específicos y asocian una variabilidad genética importante, que complica la comprensión de la patogenicidad y vincula además cuadros de resistencia a los antifúngicos, ante los cuales la anfotericina B se mantiene como una excepción <sup>19</sup>. En todo caso, cualquier especie patógena del orden Mucorales puede producir cualquier forma clínica de mucormicosis <sup>16</sup>.

El género *Rhizopus* destaca como el agente causal de mucormicosis más importante en el mundo <sup>35</sup> y siendo el de más

frecuente registro <sup>4, 14, 22, 23</sup> es también el principal género asociado a la forma rino-orbitaria-cerebral <sup>2, 22, 35</sup>. Se ha señalado que la especie del hongo determina diferencias en el cuadro clínico y su identificación resulta de extrema importancia para comprender mejor la epidemiología de la mucormicosis <sup>23</sup>. En los 55 casos no-CAM con afectación oral precitados, se aisló *Rhizopus arrhizus* con 67,2% de frecuencia <sup>27</sup>, mientras en otros 143 casos no-CAM descritos para América del Sur, la frecuencia por *R. arrhizus* describió una letalidad de 65%, misma que varió entre 87,5% solo para Brasil y 50% para otros países, entre los cuales Venezuela aportaba siete casos de la serie <sup>9</sup>. Igualmente, en la India, *R. arrhizus* encabezó la lista de agentes, en una serie de casos CAM donde los autores no encontraron asociación entre la especie micótica y la ubicación anatómica de las lesiones <sup>6</sup>.

#### Tratamiento de elección y duración del tratamiento

El tratamiento efectivo de la mucormicosis impone combinar la administración sistémica de antifúngicos, el debridamiento quirúrgico <sup>23, 34</sup>, el control de factores de riesgo <sup>29</sup> y de enfermedades de base. El tratamiento médico-quirúrgico precoz, oportuno y preciso mejora la sobrevida del paciente <sup>6, 34</sup>.

La mortalidad se reduce significativamente si el paciente recibe antifúngicos, siendo mayor la sobrevida cuando se administra anfotericina B en formulación lipídica (AmB-L) comparada con desoxicolato (AmB-D) <sup>9</sup>, dado el mejor índice terapéutico de la primera <sup>1</sup>, que la convierte en el fármaco de elección <sup>36, 37</sup>. Es así como para todas las formas clínicas de la mucormicosis, la más alta recomendación terapéutica con antifúngicos corresponde al uso de AmB-L a razón de 5 a 10 mg/kg/día, y si no hay compromiso del sistema nervioso central, se recomienda usar 5 mg/kg <sup>23</sup>. La sobrevida se incrementa significativamente al combinar AmB-L con la cirugía <sup>26</sup>. En pacientes que no reciben

tratamiento, la mortalidad puede ser mayor de 90% <sup>9</sup>.

Por otra parte, la duración óptima del tratamiento farmacológico de la mucormicosis no se ha establecido, resultando en una decisión que se personaliza y adapta a la evolución de cada caso. Sin embargo, hay consenso en que la remisión de los signos y síntomas de infección y una mejoría radiológica concurrente sustancial y completa son fundamentales, al tiempo que la respuesta clínica y la tolerancia a la terapéutica antifúngica deben sopesarse <sup>23, 25</sup>.

#### Lo que plantea la mucormicosis

La ocurrencia de una infección rara y agresiva como la mucormicosis en un paciente que lució competente para superar la COVID-19, señala la importancia de estrechar la vigilancia y seguimiento sobre la salud de los pacientes, en cualquier momento de la evolución de la COVID-19, con especial atención sobre condiciones de riesgo como la diabetes, los efectos del uso de corticosteroides y la aparición de signos y síntomas de alarma propios de la micosis <sup>6, 29</sup>. Es necesario considerar, no solo cómo las comorbilidades pueden cambiar el curso de un cuadro de COVID-19, sino cómo los propios efectos de la COVID-19 y de su manejo pueden ampliar la vulnerabilidad del medio interno y barreras naturales, potenciando factores predisponentes que facilitan el desarrollo de complicaciones como la mucormicosis.

Dondequiera que la mucormicosis ocurra durante el tiempo pandémico, su frecuencia se incrementa al asociarse a la COVID-19. La incorporación de la sigla CAM (*COVID-19-associated mucormycosis*) al argot científico denota la carga sanitaria por esta coinfección en el marco de la pandemia por la COVID-19.

#### El acceso a la salud: Atención del paciente y determinantes estructurales

La ocurrencia de un caso de mucormicosis desafía las condiciones del sistema

de salud, devela su modelo de atención y la capacidad de respuesta institucional, probablemente agravando lo que ya ha hecho al respecto la pandemia por la COVID-19. Un caso de mucormicosis, sospechoso o confirmado, representa una emergencia médica y exige acciones sanitarias inmediatas<sup>10,23</sup>. La notificación obligatoria de la COVID-19 implica que los problemas asociados también sean de notificación obligatoria<sup>12</sup>, vinculando el derecho a la información y el derecho a la salud. Ciertamente, por tratarse de una enfermedad rara, la mucormicosis no ha sido de notificación obligatoria en gran cantidad de países. La India, solo tras el incremento extraordinario de su incidencia, principalmente en su forma CAM, la declaró notificable a mediados de mayo de 2021<sup>5</sup>. Además de este aspecto básico de la vigilancia, se ha propuesto que el enfoque terapéutico de la COVID-19 incluya guías para el manejo de mucormicosis, con algoritmos, alternativas terapéuticas y protocolos de investigación<sup>13,23</sup>.

Importante insistir en que el diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para la cura y supervivencia del paciente con mucormicosis<sup>2,3,23,36</sup>, dada la rápida diseminación de la infección. Infrecuente y de diagnóstico difícil<sup>3,23</sup>, las manifestaciones inespecíficas pueden distraer y desestimar su identificación, por lo cual sentar la sospecha clínica en la comunidad general y en el equipo de salud requiere la comunicación del evento y la discusión de la experiencia de su manejo, como ha sido el objetivo del presente trabajo. Es estratégico promover el conocimiento sobre los factores de riesgo y signos de alarma<sup>3,14,25,29</sup>, tanto como el trabajo multidisciplinar en red, que brinde un manejo integral, integrado y particularmente oportuno para el paciente. Advertir especialmente al paciente diabético, de alta por la COVID-19, sobre estos signos de alarma, es importante<sup>14</sup>.

La CAM o mucormicosis asociada a la COVID-19, además de reconocerse como una epidemia dentro de la pandemia en curso<sup>20</sup>, se considera un fenómeno sindémico<sup>21,38</sup> porque

expresa interacciones biológicas y sociales. Un caso CAM pone de manifiesto los aspectos fundamentales de la cobertura universal en salud como concepto aplicado, a saber: i) el acceso a la salud (servicios de promoción, prevención, tratamiento y rehabilitación, bajo el enfoque determinantes de la salud) que conduce a una buena salud y ii) protección financiera, donde se remedia el problema de salud sin acarrear pobreza<sup>39</sup>. En el lapso de un mes, solamente hasta el momento quirúrgico, el paciente tuvo contacto con al menos diez especialistas en distintas disciplinas de la salud, en su ruta de acceso al diagnóstico de mucormicosis oportuno y de calidad, que se concretó casi exclusivamente en el ámbito del sector privado del sistema de salud, generando gastos financieros totalmente por el paciente. Por otra parte, transcurrieron dieciocho días entre el diagnóstico micológico y la instauración del tratamiento antifúngico, también sufragado mayormente por el paciente. Su estancia hospitalaria, de 44 días, en un centro de salud público, la inicia para recibirlo junto al tratamiento quirúrgico. No recibir tratamiento antifúngico variaría la mortalidad por mucormicosis entre 89,5% y 100%<sup>9</sup>. Esto ilustra el nivel de oferta, en términos de seguridad humana, que un caso de mucormicosis demanda del sistema de salud y cómo su desenlace cambiaría sustancialmente, en función del acceso a la salud y la protección financiera.

La prevención de la CAM se basa principalmente en la sospecha temprana del cuadro<sup>14</sup>, en el control de factores de riesgo relativos a enfermedades de base<sup>34</sup> y en el manejo criterioso de medicamentos que afectan la inmunidad, todo lo cual puede ocurrir antes, durante y después el episodio de la COVID-19. Se enfatiza que debe sospecharse CAM en cualquier paciente diabético con infección presente o pasada por SARS-CoV-2 que haya recibido corticoesteroides<sup>14</sup>.

Si ya la COVID-19 *per se* impone atención diferenciada de los pacientes con comorbilidad, el caso aquí descrito marca la importancia de su seguimiento, recomendado especialmente durante al menos un mes

siguiente a la recuperación de la COVID-19, para el paciente diabético<sup>34</sup>. Se debe considerar la importancia de valorar riesgos potenciales para un determinado paciente, su educación, la exhaustividad del interrogatorio y del examen físico, así como la sostenibilidad de pautas medicamentosas y no medicamentosas. Otros autores concuerdan en ello, tanto para efectos del paciente, su familia y su comunidad, como del personal asistencial y de tomadores de decisiones en salud<sup>9</sup>. La vigilancia en salud es una herramienta preventiva, siempre que medie una comunicación efectiva y educación entre todos los actores involucrados y competentes, rindiendo la capacidad de identificar precozmente cualquier cambio desfavorable en la salud, que modifique los resultados. Como punto de partida fundamental, la consideración y comunicación de su ocurrencia, así como de factores predisponentes y condicionantes colocará a la mucormicosis en el ojo vigilante del personal de salud y de la comunidad general.

### Fortalezas y limitaciones

Este reporte coloca a Venezuela en el mapamundi de la CAM<sup>2,11,34</sup>, actualiza su propio registro de mucormicosis y hace un llamado de atención sobre la importancia de comunicar e investigar este evento.

Como limitaciones en la descripción de este caso mencionaremos el no disponer de la RT-PCR sobre el diagnóstico del cuadro antecedente de la COVID-19. El caso presentado reúne criterios como caso probable de COVID-19, según las orientaciones provisionales de la Organización Mundial de la Salud (cumple criterios clínicos, criterios epidemiológicos al estar vinculado a transmisión comunitaria y describe signos indicativos de la COVID-19 en la TAC de tórax)<sup>40,41</sup>, nivel de clasificación validado por otros autores al identificar casos de CAM<sup>7,21</sup>. Por su lado, el diagnóstico micológico no incluyó técnicas de base molecular, por cuestiones de disponibilidad, limitación reconocida para varios contextos<sup>19,34</sup>. Sin embargo, en el caso de la

mucormicosis, la confirmación diagnóstica se basa fundamentalmente en la microbiología, bien sea microscopía directa y/o cultivo o la histopatología, acompañando elementos semiológicos y radiológicos<sup>7</sup>.

### COMENTARIOS FINALES

Hemos descrito un caso confirmado de mucormicosis asociada a la COVID-19, de localización rino-sinusal-orbitaria en un paciente masculino con diabetes mellitus compensada, tratado con antifúngicos, cirugía y control metabólico. Su evolución favorable y atípica (ubicada en el 10% de mucormicosis intracraneal no fatal), la consideramos consecuencia tanto de las buenas condiciones del paciente como de su acceso al diagnóstico y tratamiento específicos.

Este reporte hace un llamado de atención sobre los alcances del manejo de la COVID-19 y la importancia del seguimiento de la salud del paciente, particularmente si cursa con comorbilidades como inmunodeficiencia/trastorno metabólico, tipo diabetes mellitus, que puedan favorecer la instalación de infecciones oportunistas, probabilidad afianzada por el manejo de glucocorticoides y antibióticos. Enfatizar el apego a las buenas prácticas de atención y asistencia en salud, para ampliar todo lo posible la seguridad del paciente con la COVID-19 en cualquier etapa, representa una estrategia preventiva, tanto como lo es promover el conocimiento sobre los factores de riesgo para mucormicosis. Igualmente, advierte sobre la importancia del correcto acondicionamiento de dispositivos de terapia ventilatoria, para evitar que su manejo inadecuado contribuya a su desarrollo.

La amenaza sanitaria que representa una infección agresiva como la mucormicosis exige las mejores condiciones gestoras del sistema de salud, de modo que satisfacer los dos aspectos fundamentales de la cobertura sanitaria universal (acceso y protección financiera en salud), refleje la estructura del rol protector del Estado y traduzca una aten-

ción óptima, para su detección, diagnóstico y tratamiento precoces. Estimamos que investigaciones futuras deben valorar el significado de la ocupación del paciente y de la naturaleza de su entorno habitual, así como considerar la pertinencia de estudiar aspectos relativos al uso de mascarillas, ya que se ha demostrado su contaminación por hongos Mucorales, incluido *Rhizopus* spp<sup>42</sup>.

Dado el carácter emergente de la mucormicosis en su novedosa y severa asociación a la COVID-19, es aconsejable someter a discusión y contextualizar con los equipos de salud de todo nivel –administrativo-político, técnico, gerencial, académico y asistencial–, las mejores guías disponibles para ello<sup>1, 13, 23, 29</sup> y materiales ejemplares<sup>14</sup>, que detallan su epidemiología y manifestaciones clínicas<sup>2, 4, 22</sup>. Esto ampliará las competencias del equipo de salud, las capacidades básicas de detección y notificación del evento y apoyará la reorganización de las áreas de actuación sanitaria, de las redes profesionales del clínico, el epidemiólogo y el tomador de decisiones, para generar la respuesta rápida y efectiva de salud pública que requieren las personas.

### Consideraciones éticas

El reporte de este caso para la comunidad científica se elaboró una vez obtenido por escrito el consentimiento informado del propio paciente y de su familia (07/06/2021), autorizando su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en formato de libre acceso en internet. Se ha respetado el protocolo ético que media en el acceso a la información clínica y de laboratorio del paciente, en los centros de salud donde fue atendido. Respecto a la investigación con personas, el trabajo de reporte se condujo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1975, revisada en 2013), la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005), y el Código de Ética para la Vida según el Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias de Venezuela (2012).

### AGRADECIMIENTO

Expresamos gratitud hacia nuestro paciente, por su atenta colaboración. A las expertas en Imagenología, Dra. Flor Ramos, del Instituto Diagnóstico de Caracas y Dra. Sandra Delpino, del Hospital Vargas de Caracas, por su valiosa guía en la selección del material. Igualmente, a las colegas Dra. María Judith Arteaga y Dra. Margory Sojo-Milano, por su atenta revisión y observaciones sobre el texto.

### Financiamiento

Este trabajo no recibió aporte financiero de entes públicos ni privados.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Números ORCID de los autores

- Cristina Royero-León (CRL):  
0000-0002-4621-8705
- Mayira Sojo-Milano (MSM):  
0000-0001-8302-6924
- Ligia Pérez-Castro (LPC):  
0000-0003-3451-0490
- Dionelys Barazarte-Sánchez (DBS):  
0000-0001-9851-9748
- José B Golaszewski (JBG):  
0000-0002-8948-8625
- Rubén Muñoz-Gelvez (RMG):  
0000-0003-1505-4282
- Fernando Gómez-Daza (FGD):  
0000-0003-2677-2589

### Contribución de autoría

Todos los autores asumen la responsabilidad por la integridad y exactitud de los contenidos.



- Recopilación y resumen de la información: CRL/MSM/LPC/DBS/FGD/RMG/JBG.
- Concepto y diseño del trabajo: MSM/CRL.
- Revisión y preparación del borrador del manuscrito: MSM/LPC.
- Imágenes y Figura: LPC/DBS/CRL/MSM/JBG/RMG/FGD.
- Coordinación y revisión crítica de versiones sucesivas del manuscrito: MSM/LPC/RMG/CRL.
- Revisión y aprobación de la versión final: Todos los autores.

#### REFERENCIAS

1. Martín MT, Salavert M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Rev Iberoam Micol* 2021; 38: 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.003>
2. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, Narayanasamy A, Gopalakrishnan AV, Kumar NS, Sivaprakash P, Sambasiva KRS, Vellingiri B. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res* 2021; 201: 111643. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
3. Skiada A, Pavleas I, Droğari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of Mucormycosis: An update. *J Fungi* 2020; 6(4): 265. DOI: 10.3390/jof6040265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147877/>
4. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi* 2019; 5(1): 26. DOI: 10.3390/jof5010026.
5. Hussain S, Riad A, Singh A, Klugarová J, Antony B, Banna H, Klugar M. Global prevalence of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Living systematic review and meta-Analysis. *J Fungi* 2021; 7(11):985. <https://doi.org/10.3390/jof7110985>
6. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, Savio J, Sethuraman N, Madan S, Shastri P, Thangaraju D, Marak R, Tadepalli K, Savaj P, Sunavala A, Gupta N, Singhal T, Muthu V, Chakrabarti A, Mucocovi Network. Multicenter epidemiologic study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. *CDC. Early release. Emerg Infect Dis*. 2021; 27(9):2349-2359. DOI: 10.3201/eid2709.210934. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087089/>
7. Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R, Kim U, Sharma M, Sachdev M, Grover AK, Surve A, Budharapu A, Ramadhin AK, Tripathi AK, Gupta A, Bhargava A, Sahu A, Khairnar A, Kochar A, Madhavani A, Shrivastava AK, Desai AK, Paul A, Ayyar A, Bhatnagar A, Singhal A, Nikose AS, Bhargava A, Tenagi AL, Kamble A, Nariani A, Patel B, Kashyap B, Dhawan B, Vohra B, Mandke C, Thrishulamurthy C, Sambare C, Sarkar D, Mankad DS, Maheshwari D, Lalwani D, Kanani D, Patel D, Manjandavida FP, Godhani F, Agarwal GA, Ravulaparathi G, Shilpa GV, Deshpande G, Thakkar H, Shah H, Ojha HR, Jani H, Gontia J, Mishrikotkar JP, Likhari K, Prajapati K, Porwal K, Koka K, Dharawat KS, Ramamurthy LB, Bhattacharyya M, Saini M, Christy MC, Das M, Hada M, Panchal M, Pandharpurkar M, Ali MO, Porwal M, Gangashetappa N, Mehrotra N, Bijlani N, Gajendragadkar N, Nagarkar NM, Modi P, Rewri P, Sao P, Patil PS, Giri P, Kapadia P, Yadav P, Bhagat P, Parekh R, Dyaberi R, Chauhan RS, Kaur R, Duvesh RK, Murthy R, Dandu RV, Kathiara R, Beri R, Pandit R, Rani RH, Gupta R, Pherwani R, Sapkal R, Mehta R, Tadepalli S, Fatima S, Karmarkar S, Patil SS, Shah S, Shah S, Shah S, Dubey S, Gandhi S, Kanakpur S, Mohan S, Bhomaj S, Kerkar S, Jariwala S, Sahu S, Tara S, Maru SK, Jhavar S, Sharma S, Gupta S, Kumari S, Das S, Menon S, Burkule S, Nisar SP, Kaliaperumal S, Rao S, Pakrasi S, Rathod S, Biradar SG, Kumar S, Dutt S, Bansal S, Ravani SA, Lohiya S, Ali Rizvi SW, Gokhale T, Lahane TP, Vukkadala T, Grover T, Bhesaniya T, Chawla U, Singh U, Une VL, Nandedkar V, Subramaniam V, Eswaran V, Chaudhry VN, Rangarajan V, Dehane V, Sahasrabudhe VM, Sowjanya Y, Tupkary Y, Phadke Y; members of the Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC) Study Group. Epidemiology, clinical profile, management,

- and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (7):1670-92. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1565\_21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/>
8. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15(4):102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/>
  9. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses* 2019; 62(9):730-738. DOI: 10.1111/myc.12958. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6852100/>
  10. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. 11 de junio de 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54284>
  11. Riad A, Shabaan AA, Issa J, Ibrahim S, Amer H, Mansy Y, Kassem I, Kassem AB, Howaldt HP, Klugar M, Attia S. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Case-series and global analysis of mortality risk factors. *J Fungi* 2021; 7(10): 837. DOI: 10.3390/jof7100837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34682258/>
  12. Asociación Argentina de Micología. Subcomisión de Micología Clínica. [Página en internet]. Micosis en tiempos de COVID19. Emitido 22 junio 2021; Consultada 7 de septiembre 2021. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/vermas-noticias.php?n=627>
  13. Hartnett KP, Jackson BR, Perkins KM, Glowicz J, Kerins JL, Black SR, Lockhart SR, Christensen BE, Beer KD. A guide to investigating suspected outbreaks of mucormycosis in healthcare. *J Fungi* 2019; 5(3): 69. DOI: 10.3390/jof5030069. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6787571/>
  14. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, Cornely OA, Muthu V, Gangneux JP, Perfect J, Chakrabarti A, ECMM, ISHAM. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low-and middle-income countries. *Mycoses*. 2021; 64(9):1028–1037. <https://doi.org/10.1111/myc.13335>
  15. Biswal M, Gupta P, Kanaujia R, Kaur K, Kaur H, Vyas A, Hallur V, Behera B, Padaki P, Savio J, Nagaraj S, Chunchanur SK, Shwetha JV, Ambica R, Nagdeo N, Khurajam R, Priyolakshmi N, Patel K, Thamke D, Dash L, Jadhav D, Bharmal R, Bhattacharya S, Rudramurthy SM, Chakrabarti A. Evaluation of hospital environment for presence of Mucorales during COVID-19-associated mucormycosis outbreak in India e a multi-centre study. *J Hosp Infect* 2022; 122:173 - 179. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.01.016>
  16. Rammaert B, Lanternier F, Zahar J-R, Dannaoui E, Bougnoux M-E, Lecuit M, Lortholary O. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (S1):S44–54. <https://doi.org/10.1093/cid/cir867>.
  17. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nat Metab* 2021; 3:123–125. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00339-7>
  18. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, Weil T, Koepke L, Prelli Bozzo C, Read C, Fois G, Eiseler T, Gehrman J, van Vuuren J, Wessbecher IM, Frick M, Costa IG, Breunig M, Grüner B, Peters L, Schuster M, Liebau S, Seufferlein T, Stenger S, Stenzinger A, MacDonald PE, Kirchhoff F, Sparrer KMJ, Walther P, Lickert H, Barth TFE, Wagner M, Münch J, Heller S, Kleger A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 2021; 3(2):149-165. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>
  19. Garre V. Recent advances and future directions in the understanding of mucormycosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12:850581. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.850581/full>
  20. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D, Advani S, Soni A, Duberkar D, Dhonde P, Batra D, Bilala S, Agrawal P, Aurangabadkar K, Jain N, Shetty K, Dhamne M, Bolegave V, Patidar Y, More A, Nirhale S, Rao P, Pande A, Doshi S, Chauvhan A, Palasdeokar N, Val-

- zade, Jagtap S, Deshpande R, Patwardhan S, Purandare B, Prayag P, MAN collaborative study group. Rhino-orbito-cerebral mycosis and COVID-19: From bad to worse? *Ann Indian Acad Neurol* 2022; 25 (1): 68-75. DOI: 10.4103/aian.aian\_463\_21
21. Arora U, Priyadarshi M, Katiyar V, Soneja M, Garg P, Gupta I, Bharadiya V, Berry P, Ghosh T, Patel L, Sarda R, Garg S, Agarwal S, Arora V, Ramprasad A, Kumar A, Garg RK, Kodan P, Nischal N, Singh G, Jorwal P, Kumar A, Baitha U, Meena VP, Ray A, Sethi P, Xess I, Vikram N, Sinha S, Biswas A, Thakar A, Bhatnagar S, Trikha A, Wig N. Risk factors for Coronavirus disease-associated mucormycosis. *J Infect* 2022; 84 (3): 383-390. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.12.039>
  22. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, LeeWL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC-A. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25 (1):26-34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>.
  23. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellinghoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikan-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Dróna L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Raci Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12):e405-e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3).
  24. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *J Fungi* 2021; 7(4): 298. <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/4/298>
  25. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, Puri GD, Chakrabarti A, Agarwal R. Coronavirus Disease (COVID-19) Associated mucormycosis (CAM): Case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021; 186(2):289-298. DOI: 10.1007/s11046-021-00528-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544266/>
  26. Corzo-León D, Chora-Hernández L, Rodríguez-Zulueta A, Walsh T. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Medical Mycology* 2018; 56(1): 29-43, <https://doi.org/10.1093/mmy/myx017>
  27. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Paredes-Farrera F, Moreno-Moreno J, Araiza J, González G. Oral involvement in mucormycosis. A retrospective study of 55 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020; 39(10): 506-509. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.09.003>
  28. Reid G, Lynch III JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 99-114. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992>.
  29. Honavar SG. Code Mucor: Guidelines for the diagnosis, staging and management of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in the setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (6):1361-1365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011699/>
  30. Acosta-Gnass SI. Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria. Organización Panamericana de la Salud 2010; p 3 <https://bit.ly/399zle7>
  31. Nakipoglu Y, Erturan Z, Buyukbaba-Boral O, Aksozek A, Aydin S, and Derbentli S. Evaluation of the contaminant organisms of humidifier reservoir water and investi-

- gation of the source of contamination in a university hospital in Turkey. *Am J Infect Control* 2005; 33 (1):62-63. <https://bit.ly/3AgNq5u>
32. **Jadhav S, Sahasrabudhe T, Kalley V, Gandham N.** The microbial colonization profile of respiratory devices and the significance of the role of disinfection: A blinded study. *J Clin Diagnostic Res.* 2013; 7(6):1021-1026. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5681.3086. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905094/>
  33. **Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger AP.** Molecular strategies to diagnose mucormycosis. *J Fungi* 2019; 5 (1):24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463105/>
  34. **Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux J-P, Nasir N, Bonifaz A, Araiza J, Klimko N, Serris A, Lagrou K, Meis JF, Cornely OA, Perfect JR, White L, Chakrabarti A, on behalf of ECMM and ISHAM collaborators.** The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe* 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789240/> [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
  35. **Walther G, Wagner L, Kurzai O.** Updates on the taxonomy of mucorales with an emphasis on clinically important taxa. *J Fungi* 2019; 5(4):106. <https://doi.org/10.3390/jof5040106>
  36. **Pemán J, Quindós G.** Anfotericina B liposomal: treinta años de una herramienta muy eficaz para el tratamiento de las micosis invasoras. *Rev Iberoam Micol* 2021; 38 (2): 39–41. DOI: 10.1016/j.riam.2021.04.007. <https://bit.ly/3AfbBBh>
  37. **Suberviola B.** Seguridad clínica de la anfotericina B liposomal. *Rev Iberoam Micol* 2021; 38(2): 56–60. <https://bit.ly/3AjlRZ6>
  38. **Horton R.** Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020; 396 (10255): 874. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32000-6)
  39. **Organización Mundial de la Salud.** No solo la ausencia de enfermedad. Duodécimo Programa General de Trabajo, 2014–2019. 2014; p 27, 29 <https://bit.ly/3lx1ph8>
  40. **Organización Mundial de la Salud.** Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19: orientaciones provisionales, 7 de agosto de 2020. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334000>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
  41. **Organización Mundial de la Salud.** Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19: orientaciones provisionales, 14 de febrero de 2022. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352396>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
  42. **Keri VC, Kumar A, Singh G, Mandal A, Ali H, Ranjan P, Wig N.** Pilot study on burden of fungal contamination in face masks: need for better mask hygiene in the COVID-19 era. *Infez Med* 2021; 4: 557-561. doi: 10.53854/liim-2904-8.