



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL

**TASA DE MORTALIDAD DE LA MUCORMICOSIS  
OROFACIAL RELACIONADA CON LA COVID-19:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Autora: Marysol Nieto

Tutor: Dr. Rafael Bermúdez

Mérida – Venezuela, enero 2026



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL

**TASA DE MORTALIDAD DE LA MUCORMICOSIS  
OROFACIAL RELACIONADA CON LA COVID-19:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

**Autora: Marysol Nieto**

**Tutor: Dr. Rafael Bermúdez**

**Mérida – Venezuela, enero 2026**

## DEDICATORIA

A Dios, mi fortaleza en los momentos de penumbra porque nunca me quitaste el peso, pero me diste el valor para soportar y continuar

A mis hijos, quienes han sido el apoyo y mis guías en los momentos más difíciles.

A mis tíos, que en todo momento han ocupado espacio importante en mi vida

A mis amigas, que compartieron a mi lado grandes vivencias en la carrera, entre risas, alegrías y llanto, hoy somos una hermandad.

A mis compañeros de trabajo, a los profesores y al personal de la facultad que siempre estuvieron brindando su apoyo.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la realización de esta tesis.

A mis tutores de tesis, porque ellos son la parte fundamental de que este trabajo cumpliera su objetivo.

A mis profesores del departamento de investigación y su equipo técnico, por su paciencia, dedicación y por guiarme a lo largo de este proceso. Sus comentarios y sugerencias han sido fundamentales para mejorar.

A mis compañeros de clase, quienes compartieron conmigo las largas horas de estudio y los desafíos académico y su apoyo han sido un pilar en este viaje.

A la Universidad de Los Andes, por brindarme recursos y oportunidades que enriquecieron mi investigación.

Por último, agradezco a todos aquellos que, de alguna manera, contribuyeron a mi formación personal y profesional. Cada uno ha dejado una huella en mi vida y en este proyecto.



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL

## **TASA DE MORTALIDAD DE LA MUCORMICOSIS OROFACIAL RELACIONADA CON LA COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autora: Marysol Nieto

Tutor: Dr. Rafael Bermúdez

Mérida – Venezuela, enero 2026

### **Resumen**

La mucormicosis es una infección fúngica angioinvasiva cuya inoculación ocurre a través de la inhalación o el contacto directo con el organismo. Estos géneros de hongos tienen afinidad con pacientes con compromiso sistémico, como la diabetes y la hipertensión arterial. Produce zonas necróticas en la cavidad nasal, el paladar y en la región facial, no se hallaron revisiones sistemáticas actualizadas en español sobre la mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales. Por ello, esta revisión describe la tasa de mortalidad de la mucormicosis en pacientes post-COVID-19. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en fuentes de información electrónicas internacionales para identificar estudios publicados desde el 2021. Se encontró que la tasa mortalidad de mucormicosis orofacial asociada a COVID-19 oscila entre 12% y 50%. Entre los factores de riesgo de mortalidad están principalmente la diabetes mellitus y el uso de esteroides. Dada su letalidad, el despistaje de la infección micótica debe incluirse en la atención odontológica de los pacientes inmunosuprimidos con factores de riesgo. Las mucormicosis maxilofaciales suelen afectar la cara, el paladar y los senos paranasales. También, se han notificado úlceras de mucormicosis en encía, labios, cresta alveolar, mejillas, lengua y mandíbula.

**Palabras clave:** mucormicosis orofacial, Covid-19, mucormicosis asociada a la Covid-19, SARS-Cov-2, mortalidad.

## TABLA DE CONTENIDO

VEREDICTO .....	ii
DEDICATORIA .....	iii
AGRADECIMIENTOS .....	iv
TABLA DE CONTENIDO .....	vi
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
1.1 Formulación del problema.....	4
1.2 Objetivo de la investigación .....	11
1.3 Justificación.....	11
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO .....	13
2.1 Antecedentes.....	13
2.1.1 Mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones en la cavidad bucal.....	13
2.1.1.1 Mucormicosis asociada a la COVID-19: estudios asiáticos .....	13
2.1.1.2 mucormicosis asociada a la COVID-19: estudios europeos .....	21
2.1.1.3 Manifestaciones bucales de la mucormicosis: estudios americanos.....	22
2.1.2 Revisiones sistemáticas previas .....	28
2.2 Bases teóricas .....	38
2.2.1 Coronavirus .....	38
2.2.1.1 Origen del coronavirus .....	38
2.2.1.2 Definición.....	39

2.2.1.3 Clasificación de los coronavirus .....	39
2.2.2 Coronavirus SARS-CoV-2.....	39
2.2.2.1 Definición.....	39
2.2.2.2 Vías de transmisión .....	40
2.2.2.3 Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 .....	40
2.2.3 Covid-19 .....	40
2.2.3.1 Definición.....	40
2.2.3.2 Fisiopatología .....	41
2.2.3.3 Etiología .....	41
2.2.3.4 Epidemiología .....	41
2.2.4 Mucormicosis .....	43
2.2.4.1 Definición.....	43
2.2.4.2 Etiología .....	43
CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS .....	45
3.1 Diseño de investigación .....	45
3.2 Formulación de la pregunta de investigación PECO .....	45
3.3 Revisión bibliográfica .....	46
3.3.1 Fuentes de información .....	46
3.3.2 Descriptores.....	46
3.4 Criterios de elegibilidad .....	46
3.5 Síntesis de los datos.....	48
3.6 Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	48
CAPÍTULO IV RESULTADOS.....	49

4.1 Descripción de los estudios identificados e incluidos en la revisión sistemática .....	49
4.3 Síntesis cualitativa de los resultados .....	51
4.2 Evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica .....	59
CAPÍTULO V DISCUSION.....	64
5.1 Distribución geográfica y producción científica .....	65
5.2 Diseño de estudios y tamaño muestral .....	66
5.3 Características demográficas .....	67
5.4 Localización anatómica y manifestaciones clínicas .....	68
5.5 Factores de riesgo y comorbilidades .....	69
5.6 Complicaciones y mortalidad .....	70
5.7 Implicaciones clínicas y recomendaciones .....	71
5.8 Limitaciones de la revisión .....	72
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	74
6.1 Conclusiones .....	74
6.2 Recomendaciones .....	74
REFERENCIAS .....	76

## INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una enfermedad fúngica invasiva causada por mohos saprofitos y se caracteriza por un curso fulminante y alta mortalidad, sobre todo en los pacientes inmunosuprimidos, se manifiestan por la invasión de los vasos sanguíneos y de otros órganos o estructuras adyacentes. Los mucorales suelen producir infección orbitorrinocerebral, pulmonar, cutánea, digestiva o diseminada.

La ubicación más típica de la mucormicosis es la cabeza y el cuello, y su desarrollo se ve favorecido por ciertas enfermedades sistémicas de base, como diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal, hipertensión arterial y, más recientemente, se asocia con la Covid-19.

Su diagnóstico definitivo se establece a través de exámenes clínicos, histopatológicos e imagenológicos, como la resonancia magnética y la tomografía computarizada.

Su tratamiento combina el procedimiento quirúrgico radical (desbridamiento), altamente agresivo, suspensión de la inmunosupresión y tratamiento antifúngico potente (anfotericina B por vía intravenosa). El diagnóstico y tratamiento apropiado y oportuno son esenciales para la supervivencia del paciente.

En este contexto, el abordaje debe ser multidisciplinario. La participación del odontólogo en el postoperatorio es necesaria. Debido al carácter destructivo del tratamiento quirúrgico, se requiere rehabilitación protésica para mejorar la función y calidad de vida del paciente.

Estudios previos han identificado algunos factores de riesgo predisponentes de esta enfermedad. Su epidemiología indica que puede presentarse en el sistema estomatognático. Esto servirá de base para resaltar la importancia de realizar una historia clínica integral y multidisciplinaria, un examen clínico y cuidados meticulosos, pruebas paraclínicas diagnósticas, tales

como: exámenes de imagenología computarizada, análisis sanguíneos y exámenes histopatológicos, cuya realización pueda conducir a un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, farmacológico y quirúrgico, con una terapia fúngica específica, que reduzca la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad.

Por ello, resulta de interés realizar una revisión sistemática para resaltar la severidad y letalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales.

El propósito de este trabajo de investigación es sintetizar la tasa de mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales con base en una revisión de la literatura de los últimos cinco años. Con tal propósito, se realizó una búsqueda de artículos científicos en bases de datos y editoriales electrónicas internacionales para identificar estudios publicados desde el año 2021: Scopus, Science Direct, Sage Pub, Springer Link, Wiley Library Online, Scopus, Biblioteca Cochrane, Cochrane CENTRAL, Trip Database, Medline, Europe PMC y Biblioteca Virtual de Salud (BVS).

Este trabajo, realizado como Trabajo Especial de Grado, se estructuró de la siguiente forma:

En el Capítulo I, se incluye la definición y contextualización del problema, el objetivo general del estudio y su justificación.

Seguidamente, el Capítulo II está organizado en dos secciones: primero, se exponen los antecedentes del estudio; luego, se presentan las bases conceptuales que van a permitir la comprensión de la investigación.

El tercer capítulo contiene al marco metodológico: se describe el enfoque, tipo y diseño de la investigación, la población de estudio, la técnica de identificación, selección y evaluación de la información y el procedimiento usado para el análisis de los datos.

En el capítulo IV, se exponen los resultados alcanzados en la investigación: primero se describen los estudios incluidos; luego, se exponen los resultados relacionados con la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos; finalmente, se exponen los resultados cualitativos de la revisión.

En el Capítulo V, Discusión, se analizan, interpretan y discuten los resultados obtenidos, comparándolos con la literatura, previamente descrita en la sección de marco teórico.

Finalmente, el Capítulo VI expone las conclusiones y recomendaciones derivadas de los resultados del estudio.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Formulación del problema

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) ha generado repercusiones importantes en la salud de los pacientes de todo el mundo<sup>1</sup>. La enfermedad se asocia con síntomas del resfriado común, como fiebre, tos seca, fatiga y dificultad para respirar y, a veces, en casos graves, conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>1,2</sup>. Desde el año 2020, esta enfermedad viral de las vías respiratorias es el problema de salud más importante en todo el mundo, que ha recibido mayor atención en función de sus repercusiones a nivel global<sup>1,2</sup>.

Además, progresivamente han ido surgiendo manifestaciones atípicas de la COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades<sup>3</sup>. Estudios recientes sobre la infección por SARS-CoV-2 advierten del riesgo de infecciones oportunistas por bacterias y hongos, como la aspergilosis pulmonar y la mucormicosis<sup>2-4</sup>. Estas se presentan en conjunto con los síntomas virales; pueden ocasionar la muerte al afectar múltiples órganos<sup>3,5-7</sup>. Se ha encontrado que en pacientes con SARS-CoV-2 la incidencia de infección fúngica va desde el 14,8% al 27%. Además, la prevalencia aumenta significativamente en pacientes con SARS-CoV-2 gravemente enfermos, hasta el 33%<sup>8,9</sup>.

Dilek et al.<sup>3</sup> y Alonzo-Pico et al.<sup>10</sup> consideran que la principal razón de alta prevalencia de infecciones por hongos invasivos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se debe al deterioro de los mecanismos de defensa innatos, como el aclaramiento ciliar, y la falta de una respuesta inmunitaria linfática suficiente contra la invasión fúngica durante la progresión fisiopatológica de los mecanismos inmunitarios desreguladores en pacientes relacionados con COVID-19<sup>1,5</sup>.

Además, las personas con COVID-19 constituyen un ambiente ideal de bajo nivel de oxígeno (hipoxia), glucosa alta (diabetes, hiperglucemia de nueva

aparición, hiperglucemia inducida por esteroides), medio ácido (acidosis metabólica, cetoacidosis diabética), niveles altos de hierro (aumento de las ferritinas) y disminución de la actividad fagocítica de los glóbulos blancos debido a la inmunosupresión (comorbilidades mediadas por el SARS-CoV-2, mediadas por esteroides o de fondo) junto con otros factores de riesgo compartidos, incluida la hospitalización prolongada con o sin ventiladores mecánicos<sup>1,2,4,10,11</sup>.

Recientemente, la mucormicosis, también conocida como hongo negro<sup>1</sup>, ha surgido como una infección fúngica oportunista grave pero rara, que se propaga muy rápidamente y causa infarto tisular y necrosis en pacientes positivos con COVID-19 o aquellos que ya han superado esta enfermedad de base<sup>1,11-14</sup>.

Alonzo-Pico et al.<sup>10</sup>, Mohammadi et al.<sup>2</sup>, Ahmadikia et al.<sup>15</sup> y Ansari et al.<sup>13</sup> afirman que la mayoría de los pacientes afectados por la mucormicosis tienen de base alguna inmunosupresión, que funciona como un factor predisponente de esta infección y tienen un impacto significativo en los signos y los síntomas clínicos que presentan estos pacientes y en la gravedad con que se presenta la enfermedad. Estos autores consideran que esto se debe a que estos pacientes tienen deficiencias en la función de los fagocitos, encargados de inhibir la germinación de las esporas, como ocurre en personas sanas<sup>10,11,13</sup>.

La incidencia exacta de infecciones fúngicas aún no se conoce debido a la incapacidad del diagnóstico broncoscópico común en pacientes con COVID-19<sup>9</sup>. Hussain et al.<sup>9</sup>, realizó una revisión de estudios de prevalencia de mucormicosis. Encontraron que la mucormicosis asociada a la COVID-19 se presenta en siete casos por 1000 pacientes. Esta cifra fue 50 veces mayor que el antecedente más alto registrado de mucormicosis convencional, que se registró en 0,14 casos por 1000 pacientes.

La mucormicosis es una enfermedad angioinvasiva asociada a una infección fúngica poco común pero fatal que generalmente afecta a pacientes con inmunidad alterada<sup>1,4,6,10,11,16</sup>. Por su parte, la mucormicosis asociada a COVID-19

es una enfermedad fúngica oportunista que invade áreas rinales, occipitales y cerebrales, saliendo a la luz a medida que avanza la COVID-19<sup>2,4,11</sup>.

Con base en la localización anatómica, la mucormicosis se puede clasificar en seis tipos <sup>13</sup>: 1) rino-orbital-cerebral (ROC), 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) gastrointestinal (GI), 5) diseminada y 6) mucormicosis localizada en zonas poco frecuentes.

La mucormicosis es causada por el hongo de la clase Zygomycetes, Orden Mucorales entre los cuales encontramos a los generos *Mucor Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella* y *Absidia*<sup>1,4,10,17</sup> A nivel mundial, la prevalencia de mucormicosis va de 0,005 a 1,7 por millón de habitantes. En India, la prevalencia entre 70 y 80 veces mayor (0,14 por 1000) que, en el resto del mundo, lo que indica que India tiene el mayor número de casos de mucormicosis en el mundo<sup>1,4</sup>. *Rhizopus Oryzae*, el tipo más común y responsable de casi el 60% de los casos de mucormicosis en humanos y también representa el 90% de la mucormicosis del tipo rhino-orbital-cerebral<sup>4,17</sup>.

Se contagia a través de la inhalación de esporas de hongos<sup>1</sup>. ingestión de alimentos contaminados o de las regiones cutáneas erosionadas<sup>1</sup>. Estos hongos Mucorales son capaces de alcanzar compartimentos cráneo-faciales como senos paranasales, faringe, órbita y cavidad intracraneal a través de la propagación de esporas. Por lo tanto, la invasión es altamente letal y progresa rápidamente, lo que requiere un enfoque multidisciplinario y acciones rápidas en el tratamiento<sup>3</sup>.

Entre los factores de riesgo y predisponentes están las condiciones, tales como asma, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, uso de corticosteroides e inmunosupresión, inmunodeficiencia, neoplasias malignas (especialmente hematológicas) y tratamientos de trasplante de células/tejidos/órganos<sup>1,2,4,10,11,13-16,18-20</sup>. Adicionalmente, como el COVID-19 requiere un tratamiento integral y multiorgánico en diferentes grados, como el uso de corticosteroides, para modular la lesión pulmonar y reducir la mortalidad<sup>1,2,16,19-21</sup>, esta enfermedad se agrega a la

lista de factores de riesgo para la infección oportunista de mucormicosis<sup>1,3,14,16,18,19,21,22</sup>.

La mucormicosis presenta diversos signos y síntomas en grados variables, que incluyen congestión nasal, secreción nasal mucoide, purulenta, sanguinolenta o negra; epistaxis; edema y decoloración facial unilateral o bilateral, nasal o periocular; dolor orofacial, febrícula, cefalea; defectos del habla; deterioro de la visión<sup>3</sup>, movilidad dentaria, destrucción del tejido periodontal y aparición de escara necrótica en tejido o hueso en el paladar, vestíbulo bucal o alvéolo maxilar junto con la formación de comunicación oro-nasal/oro-antral, visión borrosa por proptosis y afectación del contenido orbitario<sup>1,18</sup>.

La mucormicosis es más rara en la región orofacial y maxilofacial, especialmente en individuos sanos inmunocompetentes, mientras los inmunocomprometidos son bastante vulnerables a estas infecciones oportunistas que pueden afectar los tejidos blandos y duros del esqueleto facial que requieren intervención quirúrgica y dosis altas de terapia antifúngica parenteral a largo plazo<sup>1</sup>. Ahmed et al.<sup>14</sup>, Samaranyake et al.<sup>18</sup> y Venugopal y Marya<sup>23</sup> hallaron que la mucormicosis suele presentar los siguientes signos bucales en el paladar en diversos grados: tinción de la mucosa, hinchazón, ulceraciones, regiones necróticas superficiales en el paladar, exposición ósea y necrosis con desarrollo de escaras negras.

Aunque la mucormicosis rara vez se presenta de forma localizada, recientemente, varias publicaciones han descrito el manejo clínico y el resultado de esta infección por mucormicosis en la región maxilofacial, por ejemplo, la lengua, el paladar, la mandíbula, el maxilar y la región orbitomaxilar/infraorbitaria<sup>1,18,24</sup>, cabeza y cuello en general<sup>25</sup>. Por lo tanto, la mucormicosis debe considerarse como un posible diagnóstico en caso de lesiones necróticas espontáneas de tejidos blandos del área orofacial. En sitios de cabeza y cuello, la mucormicosis comienza involucrando el hueso maxilar o la nariz y luego se extiende directamente al seno paranasal. Desde allí, podría propagarse a

los tejidos retroorbitales y puede diseminarse a los ojos, el cerebro, los pulmones y otros órganos del cuerpo<sup>1</sup>.

Para Pasternak y Olszanecki<sup>26</sup>, el área de la cabeza y el cuello es la ubicación más típica de la mucormicosis y con frecuencia los primeros síntomas se presentan en la cavidad bucal. Es probable que el odontólogo sea el primer profesional de la salud en presenciar los signos de esta enfermedad, por lo cual debe estar preparado para el diagnóstico precoz para que se pueda implementar el tratamiento correspondiente y de esa manera ayudar a la supervivencia del paciente<sup>26</sup>.

La revisión de la literatura indica que la mucormicosis asociada a la COVID-19 ha mostrado un incremento alarmante en regiones asiáticas, especialmente en India e Irán, donde la combinación de factores como la diabetes mellitus mal controlada, el uso indiscriminado de corticosteroides y la inmunosupresión secundaria al virus SARS-CoV-2 han desencadenado un aumento significativo de esta infección fúngica invasiva, predominantemente en la región de la cabeza y el cuello. Los estudios de Ansari et al.<sup>13</sup>, Tavakolpour et al.,<sup>22</sup> y Kumar et al.<sup>4</sup> coinciden en que la mucormicosis rino-orbito-cerebral es la presentación más común, con una alta tasa de mortalidad y necesidad de intervención quirúrgica junto con terapia antifúngica para mejorar los resultados.

Además, se ha observado que la mucormicosis en pacientes con COVID-19 se caracteriza por intervalos cortos entre la infección viral y la aparición de síntomas fúngicos, con un promedio cercano a dos semanas, lo que resalta la importancia del diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario cuidadoso, incluyendo control estricto de la glucemia y uso racional de esteroides. Casos reportados en Irán, India y otros países asiáticos también destacan el papel de comorbilidades como el tabaquismo y la terapia con corticosteroides en dosis altas como factores que agravan el curso clínico y elevan la mortalidad. La mucormicosis asociada a COVID-19 representa un desafío significativo para los odontólogos; la interacción de la infección viral, las comorbilidades y el

tratamiento médico requieren protocolos clínicos multidisciplinarios específicos en pacientes con factores de riesgo que permitan mitigar su impacto letal.

El creciente número de casos de mucormicosis asociada a la COVID-19 con desenlaces fatales ha propiciado la publicación de algunas revisiones sistemáticas. Las revisiones publicadas en los últimos cinco años, principalmente en inglés, coinciden en que la mucormicosis asociada a la COVID-19, especialmente con manifestaciones rino\_orofaciales, presenta una alta tasa de mortalidad que puede oscilar entre 28% y más del 50% según la población y el contexto clínico<sup>27-29</sup>. La mortalidad elevada se explica por la rápida progresión de la infección, la coexistencia de comorbilidades como diabetes e inmunosupresión, y la complejidad en el manejo clínico<sup>30-32</sup>. Además, los resultados sugieren que la intervención temprana, que combine tratamiento antifúngico con cirugía agresiva, mejora significativamente la supervivencia<sup>33,34</sup>.

En cambio, en español, son más escasos los estudios. Machado et al.<sup>7</sup> realizaron una revisión sistemática sobre la mucormicosis rino-orbito-cerebral asociada a la COVID-19. Licoa-Navarro et al.<sup>35</sup> describieron los hallazgos relevantes relacionados con la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la mucormicosis asociada a COVID-19 en general. Se han realizado revisiones narrativas de la literatura sobre el diagnóstico y el tratamiento de la mucormicosis dirigidas a los odontólogos, como Escobar et al.<sup>25</sup> y Pomarada et al.<sup>36</sup>, que buscan exponer algunas consideraciones a tener en cuenta para el manejo de esta enfermedad en el campo de la odontología.

Pese a que la comunidad científica internacional le ha prestado un gran interés a esta infección, estas revisiones han presentado algunos vacíos importantes que limitan la comprensión completa de las tasas de mortalidad observadas. Faltan de estudios que permitan analizar la evolución y resultados a largo plazo en pacientes con mucormicosis orofacial asociada a COVID-19<sup>37</sup>. Además, se ha observado carencia de evidencia suficiente sobre el impacto diferencial de las variantes del SARS-CoV-2 en la incidencia y mortalidad por

mucormicosis<sup>38</sup>. También, la evaluación de factores específicos de riesgo y protección relacionados con la manifestación orofacial es insuficiente en comparación con otras formas de mucormicosis<sup>39,40</sup>.

Adicionalmente, las revisiones sistemáticas publicadas presentan una alta heterogeneidad metodológica en la definición y diagnóstico de mucormicosis, incluyendo inconsistencia en los criterios clínicos y radiológicos, lo que limita la posibilidad de comparar los hallazgos<sup>27,28</sup>. Estas revisiones no han controlado los factores confusores, especialmente la gravedad del COVID-19 y el tratamiento recibido, que limita la validez de las asociaciones con la mortalidad<sup>29,30</sup>. Asimismo, el uso frecuente de datos retrospectivos y basados en reportes de casos clínicos no controlados limita la posibilidad de generalizar a partir de los hallazgos<sup>34,37</sup>. Finalmente, se observa una sobre presentación de ciertas regiones, que afecta la generalización de los resultados<sup>33</sup>.

Dado que la mucormicosis es una infección fúngica rara y letal, su diagnóstico en la consulta odontológica puede ser problemático y difícil para los odontólogos debido a que probablemente no estén familiarizados con las manifestaciones clínicas y la sintomatología de interés odontológico de esta enfermedad<sup>1,13,26</sup>. Por lo tanto, es de vital importancia que los dentistas entiendan la etiología para hacer un diagnóstico temprano para proporcionar un tratamiento óptimo de los factores predisponentes subyacentes y las intervenciones médicas y quirúrgicas apropiadas<sup>1,26</sup>.

Como se puede observar, en estudios previos se han identificado algunos factores de riesgo, factores predisponentes<sup>1,4,10</sup> y la alta tasa de mortalidad de esta enfermedad. Además, aunque se puede presentar en el sistema estomatognático<sup>1,12,13</sup>, no se hallaron revisiones sistemáticas actualizadas en español sobre la mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales. Por lo tanto, el presente trabajo busca contribuir con la literatura de calidad en español que permita identificar la severidad y la mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales para

resaltar la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz en la consulta odontológica.

## **1.2 Objetivo de la investigación**

Sintetizar la evidencia científica disponible sobre la tasa de mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales publicada en los últimos cinco años.

## **1.3 Justificación**

La mucormicosis asociada a la COVID-19 tiene varias justificaciones. Estas se exponen a continuación:

En primer lugar, la mucormicosis asociada a la COVID-19 tiene algunas implicaciones para los odontólogos clínicos. En muchos casos, los primeros síntomas de la mucormicosis asociada a la COVID-19 se presentan en el sistema estomatognático, el odontólogo puede ser el primer profesional de la salud en observar los signos clínicos de esta infección. Por esto, debe estar preparado para diagnosticar la precozmente.

En segundo lugar, el diagnóstico temprano de la mucormicosis asociada a la COVID-19 puede ayudar a que el paciente reciba el tratamiento adecuado, con eso puede ayudar a que el paciente no tenga un desenlace fatal.

En tercer lugar, la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad que ocasiona, la COVID-19, aún está en estudio para conocer las manifestaciones y consecuencias, especialmente en pacientes con comorbilidades. Por ello, este trabajo de investigación puede documentar la asociación entre la mucormicosis y la COVID-19 puede contribuir a su comprensión, diagnóstico y tratamiento en odontología.

En cuarto lugar, la mucormicosis es una infección fúngica rara, agresiva, que progresa rápidamente, es altamente letal y suele presentarse en la región de la

cabeza y el cuello. Esto requiere un abordaje multidisciplinario, con la participación de los odontólogos, para que se realicen las acciones rápidas y los tratamientos específicos para devolverles la salud y salvarles la vida a los pacientes.

Finalmente, aunque la prevalencia de la mucormicosis asociada a la COVID-19 es muy baja en Venezuela, existe la posibilidad de que el odontólogo puede identificar signos clínicos precoces de la infección para llegar a un diagnóstico y tratamiento oportuno que disminuya el riesgo de muerte de los pacientes. Por lo tanto, este trabajo servirá para ampliar el estudio de infección por mucormicosis asociada a la COVID-19, ya sea en pacientes positivos o con historia de infección por el SARS-CoV-2.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes

En este apartado se recopilan diferentes estudios organizados geográficamente, por continente. Primero, se presentan las publicaciones sobre mucormicosis asociada a la COVID-19 realizado en el continente asiático, luego en Europa y, después en América.

##### 2.1.1 Mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones en la cavidad bucal

###### 2.1.1.1 Mucormicosis asociada a la COVID-19: estudios asiáticos

Ansari *et al.*<sup>13</sup> presentaron una serie de tres casos y una revisión de la literatura sobre la infección mucormicosis asociada a la COVID-19 en la India. Los pacientes atendidos habían sido diagnosticados previamente con la infección por SARS-CoV-2 y, además, tenían antecedentes de inmunocompromiso, diabetes mal controlada y enfermedades renales crónicas, entre otras enfermedades sistémicas. Con base en los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos se realizó el diagnóstico final de mucormicosis rino-maxilar. Esta infección fúngica se presentó como lesión profunda y agresiva en la región de la cabeza y el cuello. Los pacientes fueron tratados con un microdesbridamiento mediante cirugía funcional endoscópica de senos paranasales (FESS). Además, se les administró Anfotericina B Liposomal, 5 mg/kg/día, por vía intravenosa, seguido de Posaconazol 100 mg, dos comprimidos dos veces al día durante 20 días. Dos pacientes se recuperaron y uno murió antes de finalizar el tratamiento. Concluyen que los médicos y los odontólogos deben considerar el historial médico, los síntomas del paciente, los exámenes físicos y las pruebas de laboratorio un recurso de vital importancia en cuanto al diagnóstico y el plan de tratamiento para cualquier paciente mientras que los estudios como la biopsia, el cultivo fúngico, la

tomografía computarizada de los senos paranasales, la región de la cabeza y el cuello y los estudios histopatológicos precoz eso pueden limitar la enucleación.

Alonzo *et al.*<sup>10</sup> realizaron una revisión documental en la que analizan la relación de las condiciones críticas en pacientes con Covid-19 y la mucormicosis. Los estudios revisados incluyeron 101 casos de mucormicosis en personas con COVID-19. Reportaron que la mucormicosis puede afectar la nariz, los senos nasales, la órbita, el sistema nervioso central, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal, la piel, los maxilares, las articulaciones, el corazón, los riñones y el mediastino. Sin embargo, la mucormicosis rino-orbital-cerebral, es la variante más común en todo el mundo. Los datos agrupados de este estudio mostraron que la mucormicosis se observó predominantemente en hombres (78,9%), tanto en personas con la infección por SARS-CoV-2 activa (59,4%) como recuperadas (40,6%). La hiperglucemia fue el factor de riesgo más importante observado en la mayoría de los casos mucormicosis en personas con COVID-19 (83,3%), seguido del cáncer (3,0%). La Diabetes Mellitus preexistente representó el 80% de los casos, mientras que la ceto-acidosis diabética concomitante estuvo presente en casi el 15% de las personas con mucormicosis y COVID-19. El antecedente de ingesta de corticosteroides para el tratamiento de COVID-19 estuvo presente en el 76,3% ya que los corticoides ayudan a reducir el riesgo potencial en pacientes graves con covid-19, seguido de remdesivir (20,6%) y tocilizumab (4,1%). La mortalidad global se observó en el 30,7 de 101 casos de mucormicosis en personas con COVID-19. Se concluye que es muy importante realizar seguimiento al paciente luego de padecer COVID-19, ya que puede comenzar a desarrollar otras patologías como lo es la mucormicosis.

Tavakolpour *et al.*<sup>22</sup> describieron una serie de casos de mucormicosis asociados con COVID-19, identificaron posibles factores de riesgo e informaron el progreso de la enfermedad de los pacientes. Se incluyeron pacientes hospitalizados en Teherán, Irán, entre febrero del 2020 y septiembre del 2021. De 94 pacientes con mucormicosis, 52 pacientes habían sido diagnosticados con COVID-19 y 40 casos tenían diagnóstico de la forma rino-cerebral. Se detectaron

los subtipos de mucormicosis rino-orbitaria, rino-maxilar y rino-orbito-cerebral. El tiempo promedio entre el diagnóstico de COVID-19 y los síntomas iniciales de mucormicosis fue de 17 días, (rango 0-51). Los pacientes con mucormicosis asociados con la COVID-19 tuvieron un curso significativamente más severo de la enfermedad. La diabetes mellitus, el tabaquismo y antecedentes de recibir terapia con corticosteroides en dosis altas fueron identificados como factores de riesgo. La edad media de los fallecidos en el grupo de pacientes con mucormicosis asociados con COVID-19 era significativamente mayor que los que se recuperaron de la mucormicosis. Se concluye que tener o haber tenido COVID-19 puede causar un aumento en el riesgo de desarrollar mucormicosis. Los factores de riesgo más importantes son el historial médico de diabetes mellitus, el tabaquismo y la terapia con corticosteroides en dosis altas.

Maini et al.<sup>17</sup> reportaron un caso de infección por mucormicosis sino-orbital post COVID-19 causada por *Rhizopus oryzae* y su manejo. El paciente fue diagnosticado con COVID-19 y tratado de acuerdo con los protocolos vigentes. Después de la recuperación, el día 18, el paciente desarrolló quemosis y dolor en el ojo izquierdo. Se estableció el diagnóstico de mucormicosis posterior a la resonancia magnética y cirugía endoscópica funcional de senos paranasales. Inicialmente se realizó manejo conservador con fluconazol intravenoso y anfotericina B y posteriormente con desbridamiento quirúrgico. El paciente se recuperó con una mínima deformidad residual.

Ramphul et al.<sup>6</sup> realizaron una revisión de la literatura sobre la mucormicosis (zigomicosis) entre pacientes con COVID-19. Hallaron 19 artículos con 20 pacientes que desarrollaron mucormicosis durante su infección por COVID-19, 14 eran hombres y 6 eran mujeres. La edad media fue de 52 años. Afectó más a los hombres que a las mujeres. La mitad de los pacientes también tenían diabetes. Los hallazgos clínicos comunes incluyeron quejas oftalmológicas, fiebre, dificultad para respirar y dolor facial. La anfotericina B, fue el antifúngico más utilizado y alrededor del 40 % de los casos requirieron tratamiento quirúrgico

de la infección. El uso de esteroides se informó en alrededor de 12 casos (60%). Finalmente, la tasa de mortalidad fue del 65% en este grupo de pacientes.

Veisi et al.<sup>21</sup> reportaron dos casos de COVID-19 tratados con un corticoesteroide: en un caso se desarrolló mucormicosis rino-orbito-cerebral y en otro se desarrolló mucormicosis rino-orbital. Los pacientes fueron una mujer de 40 años y un hombre de 54 años con COVID-19 grave que se sometieron a terapia con corticosteroides por lesiones pulmonares relacionadas con el sistema inmunitario. El primer caso se presentó con pérdida visual bilateral y oftalmoplejía completa del ojo derecho. El segundo caso presentó pérdida de visión, proptosis, inflamación orbitaria y oftalmoplejía completa del lado izquierdo. Los exámenes histopatológicos, endoscópicos nasales y los hallazgos radiológicos confirmaron la mucormicosis en ambos pacientes. Los pacientes negaron exenteración orbitaria y fueron manejados con anfotericina B sistémica y desbridamiento endoscópico diario de senos paranasales e irrigación con anfotericina B diluida. Debido a la afectación del espacio intracraneal, el primer caso falleció. El segundo caso fue manejado con éxito quirúrgica y médicamente. Concluyen que, dado que la mucormicosis rino-orbitaria/cerebral puede desarrollarse en pacientes con COVID-19 bajo tratamiento con corticosteroides, esta requiere un diagnóstico y manejo precoz.

Ahmadikia et al.<sup>15</sup> realizaron una revisión sistemática de la literatura para caracterizar mejor el alcance de estudios previos similares mediante la búsqueda de estudios publicados en inglés en fuentes de información electrónica, incluidas PubMed, Scopus y Google Scholar. La estrategia de búsqueda se realizó utilizando el término "mucormicosis" o "zigomicosis" combinado con "influenza" OR "COVID-19" OR "viral pneumonia". Se consideraron los siguientes datos: características demográficas; enfermedades subyacentes; gravedad de la neumonía viral según la tomografía computarizada torácica; un historial de terapia con corticosteroides; factores de riesgo asociados a la mucormicosis; evidencia de exámenes histopatológicos; manifestaciones clínicas, etiología fúngica de la mucormicosis, formas y su extensión; el intervalo de tiempo entre el diagnóstico

de neumonía viral y mucormicosis; tratamiento antifúngico y resultados de la enfermedad. La presentación más común de mucormicosis asociada a influenza fue la mucormicosis pulmonar; En la mucormicosis asociada a COVID-19, se observaron otras formas de mucormicosis, como mucormicosis pulmonar, gastrointestinal y diseminada, pero la mucormicosis rino-orbito-cerebral fue su presentación predominante. Una lesión localizada, un diagnóstico precoz, un control periódico de la hiperglucemia y un tratamiento agresivo con terapia antifúngica combinada y desbridamiento quirúrgico mejoraron la tasa de supervivencia de la mucormicosis asociada a la gripe. La mucormicosis rino-orbito-cerebral parece ser más fatal que la mucormicosis asociada a influenza.

Mohammadi et al.<sup>2</sup> describieron el caso de un paciente con infección por COVID-19 que desarrolló mucormicosis rino-facial durante el tratamiento con corticoides. Paciente varón no diabético de 59 años que ingresó con diagnóstico de COVID-19 basado en la prueba de reacción polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) y TC de pulmones positivos. Debido a la afectación pulmonar severa, se trató con metil-prednisolona. El paciente reingresó al hospital, debido a una obstrucción nasal y tumefacción facial y orbitaria del lado izquierdo, varios días después del alta. En la cirugía endoscópica de senos paranasales se realizó desbridamiento y envío de los especímenes a los laboratorios de patología y micología. Una biopsia nasal mostró hifas anchas sin tabiques. El producto de la prueba de reacción de polimerasa (PCR) secuenciado reveló la presencia de *Rhizopus oryzae*. A pesar de todo el tratamiento médico y quirúrgico, el paciente falleció. Por otra parte, se revisaron las características de los pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19 en 44 publicaciones disponibles. En la mayoría de los estudios, la diabetes mellitus fue el factor predisponente más común para la mucormicosis. Destacan la necesidad de evaluar la presencia de mucormicosis en pacientes con COVID-19 y se debe considerar el potencial de infecciones fúngicas invasivas secundarias en los casos de COVID-19.

Mehrabi et al.<sup>19</sup> reportaron un caso clínico de un hombre de mediana edad sin antecedentes médicos significativos que ingresó a la emergencia hospitalaria

debido a una infección grave por COVID-19. Recibió una dosis alta de corticosteroides como parte del tratamiento. Cinco días después del alta, presenta dolor de cabeza y fiebre. Finalmente, le diagnosticaron mucormicosis orbitaria y lo trataron con medicamentos antimicóticos. Concluyen que las infecciones oportunistas deben ser consideradas durante la actual pandemia de COVID-19, durante la cual se prescriben ampliamente corticosteroides.

Samaranayake et al.<sup>18</sup> realizaron una revisión sistemática para evaluar las principales micosis orales y maxilofaciales de COVID-19, las comorbilidades asociadas y los probables factores precipitantes. Se realizaron búsquedas de artículos publicados entre marzo de 2020 y octubre de 2021 en las fuentes de información electrónica datos, OVID, SCOPUS y Web of Science. Se identificaron 30 artículos en 14 países. Estos arrojaron un total de 292 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio, el 51,4% (n = 150) de los cuales presentaron infecciones fúngicas orales y maxilofaciales, que comprenden principalmente candidiasis, mucormicosis y aspergilosis. Las infecciones por *Candida* fueron las más prevalentes, presentes en el 64% (n = 96), seguidas de la mucormicosis, y solo se notificó un caso de aspergilosis. Las micosis orales y maxilofaciales se observaron predominantemente en aquellos con comorbilidades, especialmente en aquellos con diabetes (52,4%). La mucormicosis oral se observó en el 8,6% (n = 13) y se manifestó principalmente en el paladar duro. La tasa general de eventos de manifestación de mucormicosis oral/maxilofacial en pacientes con COVID-19 con diabetes mellitus tipo 1/2 fue de alrededor del 94 %, lo que implica una asociación muy alta entre la diabetes mellitus y esta última afección. Todas las infecciones fúngicas aparecieron simultáneamente con los síntomas de COVID-19 o durante el período de recuperación inmediato. Concluyen que la inmunosupresión relacionada con la infección por SARS-CoV-2, la terapia con esteroides y las comorbilidades, como la hiperglucemia diabética, parecen ser los principales factores predisponentes para la aparición de micosis orales y maxilofaciales en pacientes con COVID-19 en todos los grupos de edad.

Janjua et al.<sup>1</sup> realizaron una revisión sistemática para presentar las características de la mucormicosis relacionada con COVID-19 y las características clínicas asociadas, el resultado, las estrategias de diagnóstico y manejo. La literatura reciente reportó casos de infecciones fúngicas pulmonares y rino-cerebrales que aparecieron en pacientes previamente infectados por COVID-19. El análisis histopatológico de estos casos ha demostrado que la mayoría de estas infecciones se diagnostican como mucormicosis o aspergilosis. La mucormicosis rino-orbitario-cerebral suele afectar al seno maxilar con afectación de los dientes maxilares, las órbitas y los senos etmoidales. La diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente tanto para la COVID-19 como para la mucormicosis. En este punto, hay pocos datos sobre el tema y la mayor parte de la literatura publicada se compone de informes de casos o series de casos sin datos a largo plazo disponibles. Un diagnóstico oportuno y una planificación agresiva del tratamiento seguramente pueden beneficiar a estos pacientes.

Shah et al.<sup>11</sup> realizaron una revisión sistemática para analizar la relación entre la infección por mucormicosis y el Covid-19. La mucormicosis asociada a COVID-19 ha sido ampliamente aceptada, según la extensa investigación realizada en los últimos dos años. Se ha reconocido ampliamente que los pacientes que reciben terapia con corticosteroides son altamente susceptibles a la mucormicosis asociada a COVID-19, por lo que se necesita un alto índice de detección y cuidados intensivos y manejo durante una hora para tener resultados favorables en estos pacientes. El diagnóstico en tales casos a menudo se retrasa y, finalmente, la enfermedad progresa rápidamente, lo que supone una carga adicional para la clínica. La literatura indica que los pacientes con diabetes mellitus y aquellos con otras comorbilidades pueden ser muy vulnerables a desarrollar mucormicosis.

Hussain et al.<sup>9</sup> realizaron una revisión sistemática para determinar la prevalencia agrupada de mucormicosis asociada a COVID-19 y otros resultados clínicos asociados. Se revisaron las bases de datos MEDLINE, Embase, Cochrane COVID-19 para recuperar los artículos relevantes publicados hasta agosto de

2021. Se incluyeron todos los estudios que analizaron la prevalencia de mucormicosis entre pacientes con COVID-19. La prevalencia combinada de mucormicosis asociada a COVID-19 fue el resultado primario, y la prevalencia combinada de diabetes, exposición a esteroides y la tasa de mortalidad fueron los resultados secundarios de interés. La duración media del inicio de la mucormicosis fue de  $14,59 \pm 6,88$  días después del diagnóstico de COVID-19. La prevalencia combinada de mucormicosis asociada a COVID-19 (siete casos por cada 1000 pacientes) fue 50 veces mayor que el antecedente más alto registrado de mucormicosis (0,14 casos por cada 1000 pacientes). Se encontró una alta tasa de mortalidad entre los pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19 con una tasa de prevalencia combinada del 29,6 % (IC del 95 %: 17,2–45,9 %). El control glucémico óptimo y el uso juicioso de esteroides deben ser el enfoque para abordar el aumento de casos de mucormicosis asociados con COVID-19.

Ahmed et al.<sup>14</sup> reportaron los resultados de una serie de casos clínicos para describir las manifestaciones orales de la mucormicosis en pacientes post-COVID-19. Observaron que las manifestaciones orales de la mucormicosis en pacientes con COVID-19 generalmente se observan en el paladar y pueden incluir diversos grados de decoloración de la mucosa, hinchazón, ulceraciones, áreas necróticas superficiales en el paladar, exposición ósea y necrosis con formación de escaras oscuras. Por lo tanto, las ulceraciones palatinas podrían ser el primer síntoma de presentación, lo que lleva al paciente al dentista, quien puede ser el primer médico en sospechar una infección que conduzca al diagnóstico de mucormicosis. Descubrieron que una úlcera palatina inespecífica podría considerarse como el signo de presentación de la mucormicosis, y es necesario que un odontólogo esté alerta a los signos y síntomas iniciales de esta enfermedad, específicamente al evaluar a los pacientes de alto riesgo. El diagnóstico precoz de la mucormicosis es fundamental, ya que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible en un intento por disminuir la mortalidad.

### *2.1.1.2 Mucormicosis asociada a la COVID-19: estudios europeos*

Pasternak y Olszanecki<sup>26</sup> realizaron una revisión documental para analizar la mucormicosis en el área de la cabeza y el cuello como un problema de salud emergente relacionado con el COVID-19 desde la perspectiva de los odontólogos. La mucormicosis es una enfermedad fúngica invasiva causada por mohos saprofitos y se caracteriza por un curso fulminante y alta mortalidad. El aumento informado de los casos de enfermedad y las sobreinfecciones de mucormicosis más frecuentes en pacientes con COVID-19 son motivo de grave preocupación. El área de la cabeza y el cuello es la ubicación más típica de la mucormicosis y, a menudo, los primeros síntomas son eminentes en la cavidad oral, por lo tanto, un odontólogo puede ser el primer profesional de la salud en reconocer los signos de esta peligrosa y potencialmente una enfermedad fatal. El diagnóstico urgente y la implementación del tratamiento adecuado son esenciales para la supervivencia del paciente. La participación del odontólogo en el post-operatorio es necesaria y debido al carácter destructivo del tratamiento quirúrgico radical, se requiere rehabilitación protésica para mejorar la función y calidad de vida del paciente. Además, la vigilancia de los dentistas también permitirá el reconocimiento temprano de las frecuentes recurrencias de esta insidiosa infección.

Dilek et al.<sup>3</sup> informaron un caso de un paciente que desarrolló mucormicosis durante el período posterior a COVID. Además, realizaron una revisión de la literatura para describir la incidencia, las características clínicas y los resultados de la mucormicosis asociada a COVID-19. Se analizaron características demográficas, factores de riesgo, características clínicas, métodos de diagnóstico, tratamiento y resultado. El paciente es un varón de 54 años, hospitalizado por neumonía grave por COVID-19. Se le administraron altas dosis de esteroides sistémicos a largo plazo. Desarrolló mucormicosis maxilofacial y murió de sepsis. La revisión de la literatura identificó 30 artículos que incluían 100 pacientes. Los resultados revelaron que la mayoría (n =68) fueron reportados desde la India. El 76% eran hombres. Los factores de riesgo observados con mayor frecuencia fueron el uso de corticosteroides (90,5 %), la diabetes (79 %) y

la hipertensión (34 %). Además, en los casos se observó un uso excesivo de antibióticos de amplio espectro. Las afectaciones más frecuentes fueron rino-orbitarias (50%), seguidas de rino-sinusales (17%) y rino-orbitario-cerebrales (15%). La muerte se informó como 33 de 99 pacientes (33,3%). Concluyeron que el uso de esteroides, la diabetes, las condiciones ambientales, el uso excesivo de antibióticos y la hipoxia son los principales factores de riesgo. A pesar del tratamiento médico y quirúrgico, la tasa de mortalidad es alta. Un abordaje multidisciplinar es fundamental para mejorar las condiciones que facilitan la aparición de mucormicosis asociada a la COVID-19

Venugopal *et al.*<sup>23</sup> reportaron el caso de una paciente con mucormicosis del paladar en un paciente que contrajo SARS-CoV-2 en Francia. Se trata de una mujer de 53 años con diabetes tipo 2 mal controlada, quien se presentó en la sala de emergencias por una lesión dolorosa en el paladar duro. Un mes antes, había dado positivo por SARS-CoV-2, pero estaba asintomática. Días después, la paciente notó una lesión indolora en el paladar que avanzó progresivamente hasta producir dolor intenso, que se irradiaba desde el paladar, hacia la mitad de la cara y la mandíbula, acompañado de halitosis pútrida. Al examen clínico, se observó una lesión ulcerada profunda en el paladar y el examen histopatológico reveló grandes hifas no septadas con tabiques finos y ramificación. Con base en los resultados, se diagnosticó mucormicosis. Se realizó el desbridamiento quirúrgico de la lesión y prescribió tratamiento de anfotericina B liposomal durante 6 semanas, también se le administró insulina para su diabetes. Seis semanas después, la lesión había desaparecido y el paciente no presentaba síntomas.

### *2.1.1.3 Manifestaciones bucales de la mucormicosis: estudios americanos*

Sáenz *et al.*<sup>41</sup> reportaron una serie de 8 casos diagnosticados histopatológicamente con mucormicosis en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala. Todos los pacientes tenían condiciones asociadas a inmunosupresión, cuatro casos tenían Diabetes mellitus y los otros cuatro habían recibido tratamientos que alteran la inmunidad. En todos los casos que se

presentan en este estudio, el diagnóstico se realizó por estudio histológico; algunos de los casos también tuvieron confirmación por cultivo. Solo una paciente con antecedente de diabetes y COVID-19 falleció.

Deek et al.<sup>42</sup> reportaron un caso clínico de tratamiento exitoso de un paciente diabético no controlado con Mucormicosis rino-cerebral como secuela de su tratamiento con COVID-19. El paciente es un hombre de 75 años con antecedentes médicos significativos de diabetes mellitus tipo II mal controlada, enfermedad de las arterias coronarias con antecedentes remotos de infarto de miocardio, estado mental alterado y fibrilación auricular que se presentó en un hospital comunitario en el este de Tennessee. Se realizó prueba oro-faríngea de COVID-19 y resultó positiva. El paciente presentó inflamación facial del lado derecho, fiebre subjetiva y disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo. Una tomografía computarizada maxilofacial demostró enfisema severo de tejidos blandos en toda la mejilla izquierda que se extendía desde la cara inferior del maxilar superior izquierdo hasta el nivel de la órbita izquierda, anteriormente hasta la base de la nariz y posteriormente hasta el músculo masetero izquierdo. También había evidencia de proptosis del ojo izquierdo con celulitis/líquido/conjuntivitis preseptal asociada que causaba compresión externa en la órbita izquierda, así como osteomielitis del maxilar izquierdo con múltiples focos de gas intraóseo. Después de múltiples cirugías maxilofaciales y el tratamiento farmacológico apropiado, es paciente se recuperó y fue referido a cirugía plástica para la reconstrucción facial.

Lizarazo-Niño et al.<sup>44</sup> describieron dos casos de mucormicosis rino-orbito-cerebral angioinvasiva en pacientes adultos masculinos diabéticos y con COVID-19. Ambos casos cursaron con lesiones necróticas faciales y orbitarias, con afectación de los senos paranasales y compromiso del seno cavernoso y de la arteria carótida interna que produjo infartos cerebrales. El diagnóstico se hizo por la observación de las estructuras micóticas en tejido en uno de los pacientes y por examen directo de secreción en el otro. Ambos pacientes fueron tratados con anfotericina B desoxicolato y uno de ellos fue sometido a cirugía; sin embargo, el

desenlace fue fatal en ambos casos. Se enfatiza en la necesidad de realizar el diagnóstico temprano y en la utilización inmediata de antifúngicos de probada eficacia.

Alekseyev et al.<sup>16</sup> reportaron un caso de mucormicosis rino-cerebral concurrente con neumonía por COVID-19 en un hombre de 41 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La neumonía por COVID-19 se diagnosticó con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Al examinar la cavidad bucal, se notó una escara negra en el paladar. Fue tratado de inmediato con esteroides e hidroxicloroquina, ya que este era el patrón de práctica regional recomendado para el COVID-19 en ese momento. Fue tratado con líquidos intravenosos (I.V) y un goteo de insulina para su cetoacidosis diabética, cefepima y abelcet (I.V), junto con tres desbridamientos quirúrgicos para la mucormicosis rino-cerebral. La neumonía se resolvió durante el transcurso de su estadía en el hospital. Con diagnóstico y tratamiento oportunos de mucormicosis rino-cerebral, el paciente fue dado de alta y se le indicó que completara su curso de tratamiento con coumadin y abelcet intravenoso (I.V) en casa. Los hongos saprofitos causan mucormicosis rino-cerebral, una rara infección oportunista de los senos nasales, las fosas nasales, la cavidad bucal y el cerebro. Suele ocurrir en pacientes con diabetes mellitus mal controlada o inmunocomprometidos, lo que nuevamente se demuestra en este reporte de caso.

Elguera-Falcón y Cumpa-Quiroz<sup>20</sup> presentaron una serie de cuatro casos de mucormicosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19, atendidos en Hospital nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. El primer caso es un paciente varón de 45 años de edad, hipertenso y diabético, mal controlado, presentó malestar general y fiebre. Recibió tratamiento inicial de un médico particular del cual no presento mejoría y acudió al hospital de Ate- Perú., donde fue diagnosticado de neumonía COVID-19 e insuficiencia respiratoria. En el examen físico presento leve incremento de volumen en la hemicara derecha y uso de músculos accesorios respiratorios, hemiparesia izquierda, proptosis y eritema ocular derechos, y lesión ulcerada en paladar duro derecho; Se realizó una

Tomografía Axial Computarizada (TAC), donde se evidenció imágenes hipodensas en el lóbulo temporal y protuberancial derecha, sugerentes de infarto agudo. En la TAC de control, se observó un absceso cerebral que se extendía desde la fosa posterior afectando el hemisferio derecho del cerebelo y protuberancia, con recorrido anterior transtentorial hacia el lóbulo temporal, sinusitis y mastoiditis derecha. Su diagnóstico fue mucormicosis rino-orbito-cerebral se inició tratamiento con anfotericina B y luego isavuconazol. El paciente solicitó retiro voluntario.

El segundo caso fue varón de 51 años, procedente de Cañete, maquinista, diabético tratado con metformina. Diagnosticado de COVID-19 en junio de 2020, recibió tratamiento que incluía corticoides en forma ambulatoria. Después de un mes acudió al servicio de emergencia, por secreción nasal purulenta, En el examen físico se encontró aumento volumen hemicara izquierda, parálisis facial izquierda, quemosis, edema palpebral y peri-orbitario y pérdida de visión del ojo izquierdo; además, presencia de costras en tabique y meatos. Se realizó cirugía endoscópica nasosinusal con antrostomía, etmoidectomía, drenaje de seno maxilar y apertura de senos frontal y esfenoidal, tomando biopsias las que se reportaron compatibles con mucormicosis. Se inició tratamiento, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) mostró signos sugerentes de mucormicosis de senos paranasales frontal, esfenoidal y etmoidal izquierdos. La evolución fue favorable y salió de alta con tratamiento de isavuconazol por vía oral.

En el tercer caso: Paciente varón, de 45 años, natural de Jaén, Cajamarca, zapatero diagnóstico reciente de diabetes mellitus un mes antes, sin control médico. Acudió al hospital en el mes de septiembre, por obstrucción nasal, edema y eritema del ojo izquierdo, acompañado de secreción serohemática, dolor y fiebre. Al examen físico se evidenció edema y eritema del párpado superior izquierdo, aumento de volumen de la hemicara izquierda a predominio peri-orbitario con secreción verdosa amarillenta, proptosis, quemosis, presencia de tejido necrótico en el borde interno del globo ocular izquierdo, pupila izquierda poco reactiva a la luz y limitación de los movimientos oculares. En la Tomografía

Axial Computarizada (TAC) de control presento lesión de densidad de tejidos blandos que ocupa el seno maxilar izquierdo, y los senos esfenoidales y frontales. Absceso frontal izquierdo con edema cerebral periférico que desplaza la línea media y comprime el asta lateral del ventrículo lateral. Con base en los resultados, se diagnosticó mucormicosis rino-órbito-cerebral. El paciente ingresó a sala de operaciones donde se encuentra necrosis de mucosa septal bilateral, ausencia de cornete medio izquierdo y secreción purulenta, la biopsia nasal, muestra tejido necrótico. El paciente fue intervenido en tres ocasiones por equipo quirúrgico de diversas especialidades. Recibió tratamiento con anfotericina B y luego isavuconazol.

Cuarto caso es una mujer de 48 años con el diagnóstico de diabetes mellitus desde hace un año y en tratamiento con metformina 850 mg cada 8 horas. Infección COVID-19 hace un mes, presento dolor dental y le realizaron exodoncias. Tres semanas de evolución caracterizada por presentar lesión proliferativa de coloración negra en el paladar, dolorosa con incremento. Al examen físico lesión ulcerada y necrótica en el paladar duro, no sangrante, con secreción purulenta y aumento de volumen de la hemicara izquierda; dientes en mal estado de conservación e higiene, absceso gingival. Evaluada por otorrinolaringología, se evidenció tejido necrótico y perforación septal, con solución de continuidad en el paladar duro. Se realizó biopsia confirmándose cambios histológicos y presencia de hifas compatibles con mucormicosis. Los resultados del Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral indicaron que no había lesiones intraparenquimales. Recibió tratamiento con anfotericina B y limpieza quirúrgica.

Zavaleta et al.<sup>5</sup> describieron un caso de mucormicosis en México. Se trata de una paciente femenina de 47 años de edad, originaria y residente de Aguascalientes, divorciada, escolaridad primaria, dedicada al hogar. No tenía antecedentes familiares de neoplasias, enfermedades crónicas, tuberculosis u otras, no tiene descendencia. No tiene toxicomanías, ni conductas de riesgo. Independiente para realizar las actividades de la vida diaria. Acude a valoración

por iniciar cuadro clínico con aumento del volumen facial en región maxilar izquierda acompañado dolor, por lo que acude a clínica privada donde hacen diagnóstico de absceso dental, realizan drenaje y es dada de alta con amoxicilina e ibuprofeno, con lo que obtiene mejora parcial. Acude 20 días después de la extracción dentaria a valoración por el servicio de cirugía maxilofacial, donde se le indica tratamiento con clindamicina y se egresa con cita 10 días después para revaloración. El cirujano maxilofacial diagnostica, absceso del espacio canino asociado a celulitis peri-orbitaria, inician tratamiento con ceftriaxona y continúan con clindamicina. Se recomienda tomografía donde se observa pérdida de la continuidad de la cortical del piso y pared lateral media del antro maxilar. La paciente presento hiperglucemia y se indica tratamiento con insulina y se programa para drenaje del absceso nasogeniano. Se diagnostica cuadro de sinusitis maxilo-etmoidal, se examen histopatológico donde arroja como resultado mucormicosis a la cual se programa etmoidectomía anterior y enucleación de globo ocular izquierdo. A los 5 días del tratamiento y cirugía observa el cornete medio e inferior, septum, piso nasal, seno maxilar con características normales y etmoides anterior en proceso de cicatrización. La paciente recibió un total de ocho semanas de tratamiento con anfotericina B. dando resultados satisfactorios.

López et al.<sup>45</sup> realizaron una revisión de la literatura acerca de la mucormicosis rino-órbito-cerebral, su incidencia y mortalidad en un hospital de tercer nivel de México. En un periodo de 3 años (julio de 2018-julio de 2021) se trataron tres pacientes con diagnóstico de mucormicosis rino-órbito-cerebral. Los tres casos revisados presentaron diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con un mal control de la enfermedad. Dos de los tres pacientes atendidos fallecieron durante su episodio de hospitalización a pesar del manejo multidisciplinario que incluyó soporte multiorgánico y tratamiento quirúrgico radical en todos los casos. Concluyen que la mucormicosis sigue presentando una alta mortalidad en los países en desarrollo, a pesar del avance en los tratamientos médicos y quirúrgicos. El factor pronóstico más importante sigue siendo la detección temprana de la enfermedad y el adecuado tratamiento de las enfermedades asociadas.

### 2.1.2 Revisiones sistemáticas previas

En esta sección, se refieren diferentes revisiones sistemáticas sobre la mucormicosis asociada a la COVID-19 con énfasis en el informe de la tasa de mortalidad.

Bhattacharyya et al.<sup>30</sup> publicaron una revisión sistemática pionera con el objetivo de analizar la mucormicosis rino-orbito-cerebral asociada a COVID-19 (CAM), recopilando evidencia desde noviembre de 2019 hasta junio de 2021. El objetivo fue describir la epidemiología, manifestaciones clínicas, factores de riesgo, pronóstico y resultados terapéuticos de esta infección oportunista, que emergió con particular fuerza durante la pandemia, especialmente en India. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Scopus y EMBASE, empleando términos específicos relacionados con mucormicosis y COVID-19. Los resultados mostraron que el incremento de casos de CAM está vinculado estrechamente con el uso indiscriminado de corticosteroides en pacientes con COVID-19, sobre todo en aquellos con diabetes mellitus previa, quienes presentan una mayor mortalidad. Se identificó que el uso de corticosteroides, aunque esencial para el manejo del COVID-19 severo, debe ser monitorizado rigurosamente para evitar la inmunosupresión excesiva que predispone a mucormicosis. Los autores enfatizan la necesidad de una evaluación cuidadosa y seguimiento cercano de los pacientes post-COVID-19 para detectar precozmente secuelas inmunosupresoras y prevenir la propagación de CAM. Este estudio aportó bases sólidas para comprender el escenario clínico y epidemiológico de CAM y subrayó la urgencia de prácticas clínicas ajustadas para mitigar su impacto en la población vulnerable.

Frías-De-León et al.<sup>46</sup> examinaron la epidemiología de la micosis sistémica en tiempos de COVID-19. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema (enero de 2020 a febrero de 2021) en PubMed, Embase, Cochrane Library y LILACS sin restricciones de idioma. Se consideraron datos demográficos, agente etiológico, factores de riesgo, métodos de diagnóstico, tratamiento antifúngico y

tasa de mortalidad. Se encontraron ochenta y nueve publicaciones sobre coinfección por COVID-19 y neumocistosis, candidiasis, aspergilosis, mucormicosis, coccidioidomicosis o histoplasmosis. En general, las coinfecciones ocurrieron en varones mayores de 40 años con inmunosupresión causada por diversas afecciones. Se identificaron varias especies en coinfecciones por candidiasis y aspergilosis. Para el diagnóstico se utilizaron diversos métodos, desde microbiológicos hasta moleculares. La mayoría de los pacientes recibieron antifúngicos; Sin embargo, las tasas de mortalidad fueron del 11 al 100 %. Esto último puede deberse a que el cuadro clínico suele atribuirse exclusivamente al SARS-CoV-2, lo que impide la sospecha clínica de micosis. Las pruebas diagnósticas también presentan limitaciones, comenzando por el muestreo. Por lo tanto, durante el resto de la pandemia, estas limitaciones diagnósticas deben superarse para lograr un mejor pronóstico del paciente.

Ghasemi et al.<sup>47</sup> Realizaron una revisión basada en diversas variables sobre las características de los pacientes con mucormicosis en la enfermedad grave por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). Examinaron Embase, PubMed-Medline, LitCovid, Web of Science, Scopus y las listas de referencias de los informes de casos incluidos hasta el 20 de septiembre de 2021, utilizando frases de encabezados de tema médico (MeSH) y otras palabras clave relacionadas con este tema. Posteriormente, investigaron las comorbilidades asociadas, las características de los pacientes, la ubicación de la mucormicosis, el uso de esteroides, las afectaciones corporales y los resultados. En general, se realizaron 77 estudios y, entre estos, 72 estudios mencionaron que la edad de los pacientes era de 48,13 a 14,33 años. Se observó diabetes mellitus (DM) en el 77,9 % (n = 60) de los casos. Los estudios mostraron que se reportó afectación del sistema nervioso central (SNC) y ósea en el 62,3% (n = 48) y el 53,2% (n = 41), respectivamente. Se observaron más muertes en pacientes con mucormicosis con la forma activa de COVID-19. Además, los hombres infectados con mucormicosis se vieron significativamente afectados por COVID-19. Finalmente, la mortalidad fue mayor en los hombres con mucormicosis. Por lo tanto, se debe incluir en el

plan de estudio una investigación exhaustiva sobre la causa raíz de la mucormicosis, especialmente en la COVID-19. Si el paciente es positivo para COVID-19 e inmunodeprimido, se debe realizar esta prueba diagnóstica para patógenos oportunistas.

Hoenigl et al.<sup>33</sup> realizaron una revisión con el objetivo de revisar los casos de mucormicosis asociada a COVID-19 reportados en 18 países, con el fin de analizar características clínicas, factores de riesgo, y resultados en pacientes afectados. La metodología consistió en un análisis de 80 casos publicados y no publicados de mucormicosis relacionada con COVID-19, enfatizando la revisión sistemática de datos clínicos y epidemiológicos. Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes presentaban diabetes descontrolada y recibían tratamiento con corticosteroides sistémicos, factores que potencialmente favorecen infecciones secundarias debido a un estado inflamatorio potenciado por la respuesta antiviral al SARS-CoV-2. La forma más frecuente de la enfermedad fue la mucormicosis rino-orbita-cerebral. La tasa de mortalidad fue alta, alcanzando un 49%, especialmente en pacientes con afectación pulmonar, diseminada o cerebral. Además, un porcentaje considerable de sobrevivientes experimentó secuelas graves, como pérdida de la visión en el 46% de los casos. Como conclusión, la mucormicosis asociada a COVID-19 presenta una elevada morbilidad y mortalidad, siendo especialmente desafiante su diagnóstico en la forma pulmonar, la cual podría estar subdiagnosticada, sobre todo en regiones como India. Este estudio alerta sobre la importancia del manejo temprano y adecuado de factores predisponentes para mejorar los desenlaces en estos pacientes.

Ostovan et al.<sup>40</sup> identificaron los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM), un problema creciente de salud pública, especialmente en países en desarrollo. Para ello, realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis, buscando en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Scopus y Cochrane, y seleccionaron 26 estudios que incluían 821 pacientes con CAM. Se incluyeron estudios

transversales, de casos y controles, cohorte, y series de casos con al menos cuatro pacientes, para reducir el sesgo de estudios pequeños. Los resultados indicaron que la tasa global de mortalidad en pacientes con CAM fue del 28% (IC 95%: 20%-38%), con alta heterogeneidad entre estudios. Los factores de riesgo que más aumentaron la mortalidad fueron: antecedentes de comorbilidades distintas a diabetes (como malignidades, trasplantes o insuficiencia renal), ventilación mecánica por COVID-19, afectación pulmonar y cerebral por mucormicosis, y el tratamiento exclusivamente médico sin intervención quirúrgica. Los autores concluyen que la mucormicosis asociada a COVID-19 es un problema grave que requiere un enfoque terapéutico optimizado, dado que ciertos factores pronósticos severos elevan significativamente la mortalidad. La identificación temprana de estos riesgos podría contribuir a diseñar mejores protocolos clínicos y reducir el índice de mortalidad en esta población.

Watanabe et al.<sup>39</sup> determinaron las características clínicas, factores de riesgo y resultados asociados con la mucormicosis relacionada con COVID-19 (CAM) mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales. La metodología incluyó la búsqueda en bases de datos PubMed y EMBASE de estudios publicados hasta enero de 2022, identificando 51 trabajos que abarcaban 2,312 casos confirmados de CAM, principalmente de India y Egipto. Los resultados mostraron que la forma más prevalente de la enfermedad fue la mucormicosis rino-orbito-cerebral (ROCM) con un 97% de los casos. La diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente, presente en el 82% de los pacientes, y el 77% recibió tratamiento con corticosteroides sistémicos. Los síntomas más comunes incluyeron cefalea, edema y dolor periorbital y facial, oftalmoplejía y secreción nasal. El 17% de los pacientes con ROCM requirió exenteración orbitaria, y la tasa de mortalidad global fue del 29%. En conclusión, la revisión y metaanálisis de Watanabe et al. subrayan la alta prevalencia de ROCM en pacientes con CAM, especialmente aquellos con diabetes y tratamiento con glucocorticoides. Recalcan la necesidad de que los clínicos mantengan un alto

índice de sospecha en pacientes diabéticos que recibieron corticosteroides y presentan síntomas rino-orbitales para un diagnóstico y manejo oportuno.

Bhatt et al.<sup>48</sup> realizaron una revisión para examinar la tasa de mortalidad de la mucormicosis. La mucormicosis asociada a COVID-19 representa una coinfección fúngica grave con alta tasa de mortalidad, influenciada por el estado inmunosupresor generado por la infección viral y su tratamiento. El compromiso linfocitario, especialmente la linfopenia marcada con reducción de células T CD4+ y CD8+, incrementa la susceptibilidad a infecciones oportunistas fúngicas, incluyendo mucormicosis. Estudios recientes han identificado como principales factores de riesgo para la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19 la presencia de múltiples comorbilidades, especialmente diabetes mellitus no controlada, el uso de corticosteroides y el tipo de tratamiento realizado (quirúrgico o sólo médico), encontrando que el tratamiento médico solo se asocia con peor pronóstico<sup>49</sup>. La diabetes, en particular, se destaca como factor predisponente y de aumento en la morbimortalidad, con estudios que reportan incrementos en la mortalidad de 45% a 58% en pacientes con esta condición. La diabetes y la administración de corticosteroides inmunosupresores, usados frecuentemente en el manejo del COVID-19 grave, son factores que se correlacionan estrechamente con la incidencia y mortalidad en mucormicosis orofacial. De igual forma, la coinfección en pacientes masculinos y con comorbilidades incrementa el riesgo de mortalidad. En conclusión, la evidencia señala que en pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con diabetes y que reciben corticosteroides, se debe considerar y vigilar la posible mucormicosis como una complicación severa que impacta la mortalidad. El manejo óptimo incluye el diagnóstico temprano, la valoración multidisciplinaria y el tratamiento multidimensional que suele requerir cirugía combinada con terapia antifúngica.

La revisión sistemática realizado por Siger y Denning<sup>34</sup> evaluó los resultados terapéuticos de la mucormicosis analizando 126 artículos que describen a 10,335 pacientes, principalmente de Asia (66%). La diabetes fue la comorbilidad más frecuente (60%) y la forma clínica predominante fue la

mucormicosis rino-órbito-cerebral (69.3%), seguida por la pulmonar (10.3%). En cuanto al tratamiento, la monoterapia con anfotericina B (31.5% de mortalidad) fue la más usada, seguida por combinaciones con azoles, que mostraron una significativa reducción en la mortalidad (6.6% con anfotericina B + azol). La cirugía, especialmente la resección quirúrgica, también redujo la mortalidad; el 37.6% de los pacientes sometidos a cirugía fallecieron frente al 66.7% sin cirugía. Se observó una amplia variabilidad en dosis y duración de antifúngicos. En conclusión, la mucormicosis está estrechamente vinculada con la diabetes, afecta predominantemente a pacientes en Asia y presenta un manejo efectivo cuando se combinan terapia antifúngica y cirugía. Estos hallazgos resaltan la importancia de protocolos multidisciplinarios para optimizar el pronóstico en mucormicosis.

Kamat et al.<sup>38</sup> evaluaron los factores de riesgo, las características clínicas y la patogenia de la mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM) en la región de cabeza y cuello mediante una revisión sistemática. Utilizando la base de datos PubMed y criterios de inclusión/exclusión claros, analizaron 261 casos de CAM. Los resultados indicaron que la mayoría de los pacientes presentaron formas rino-orbital o rino-orbita-cerebral de mucormicosis. Se identificó que el 85.8% de los pacientes tenían diabetes, con un 30.3% que presentaba mal control glucémico, y que el 80.4% había recibido corticosteroides. La mortalidad fue del 25.6%, mientras que el 73.9% sobrevivió. Se observó una predominancia masculina del 73.9%. Además, muchos casos se presentaron durante el tratamiento o en la recuperación por COVID-19, siendo la combinación de la afectación inmunológica propia del COVID-19, las comorbilidades — especialmente diabetes — y el uso de esteroides, factores clave en la aparición de CAM. Como conclusión, los autores destacaron la necesidad de una comprensión detallada de estos factores para el manejo personalizado de la CAM, y recomendaron la vigilancia estrecha en pacientes post-COVID-19 con factores de riesgo. La atención multidisciplinaria es vital para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas.

La revisión sistemática y meta-análisis de Bhambhani et al.<sup>50</sup> comparó la mucormicosis pre-COVID y post-COVID, con el objetivo de evaluar las diferencias en incidencia, mortalidad y factores predisponentes entre ambos periodos. A partir de una revisión exhaustiva de 207 artículos, se analizaron 15 estudios que cumplían criterios estrictos. Los resultados indicaron que, si bien la prevalencia de condiciones sistémicas como la diabetes se mantuvo constante, la mucormicosis post-COVID presentó diferencias notables en mortalidad, factores predisponentes y virulencia en comparación con la etapa pre-pandemia. Todos los casos reportados presentaban diabetes mellitus como factor común, y el tratamiento con corticosteroides y antifúngicos fue una constante en ambos periodos. Se concluyó que, aunque la base clínica y terapéutica de la mucormicosis continúa siendo similar, la aparición de la pandemia de COVID-19 ha modificado aspectos relevantes de la enfermedad como la severidad y el pronóstico, diferenciando así la mucormicosis post-COVID de la previa a la pandemia.

Khiabani et al.<sup>28</sup> realizaron un meta-análisis sistemático con el objetivo de identificar las manifestaciones clínicas, factores de riesgo, factores relacionados con la mortalidad, tratamientos y resultados en pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM). Se incluyeron 210 casos confirmados y probables de CAM de 17 países, obtenidos de 60 estudios de casos y series publicadas hasta octubre de 2021. Los hallazgos indican un aumento dramático en la incidencia de CAM desde la pandemia, con un riesgo de desarrollo hasta 50 veces mayor que antes de COVID-19. La diabetes primaria o inducida por corticosteroides es el principal factor independiente para la mucormicosis rino-maxilo-orbitario-cerebral (RMOCM), mientras que la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es el factor principal para formas no RMOCM. La mortalidad global fue alta (43.5%), con mayor fatalidad en casos no RMOCM (77.3%). Factores como la gravedad del COVID-19, admisión en UCI, ventilación mecánica, y compromiso cerebral y orbital incrementaron significativamente el riesgo de muerte. La intervención quirúrgica mostró una mejora significativa en los resultados. Los

autores concluyen que controlar la hiperglucemia, la infección por COVID-19, y el uso racional de corticosteroides es esencial para prevenir el desarrollo de CAM. La identificación precoz y la gestión agresiva multidisciplinaria pueden reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.

Afzal y Nasir<sup>51</sup> realizaron una revisión sistemática con meta-análisis sistemático que incluye 958 casos individuales de mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM), realizado a partir de estudios hasta diciembre de 2022, encontró que la diabetes (77.9%) y el uso de corticosteroides para el tratamiento del COVID-19 (78.5%) fueron las comorbilidades más prevalentes. Se identificaron factores de riesgo adicionales para la mortalidad, como cetoacidosis diabética, historia de malignidad, enfermedades pulmonares o renales, obesidad, hipertensión, edad avanzada, coinfección con *Aspergillus* y uso de tocilizumab durante la COVID-19. La tasa global de mortalidad fue alta, con un 38.9%, siendo mayor en casos con compromiso cerebral y pulmonar, y en coinfecciones fúngicas. El diagnóstico de mucormicosis pulmonar fue especialmente desafiante debido al daño pulmonar preexistente por COVID-19 y la posible confusión con aspergilosis, lo cual retardó el tratamiento específico y empeoró el pronóstico. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico además del antifúngico mostraron mejores resultados. La coinfección con *Aspergillus s* e asoció a mayor mortalidad y a un retraso en el diagnóstico debido a los desafíos diferenciales clínicos y diagnósticos. Finalmente, se resalta la necesidad de nuevas técnicas diagnósticas más sensibles y específicas y de protocolos de manejo específicos para CAM que consideren sus particularidades frente a la mucormicosis tradicional.

Nagalli y Kikkeri<sup>52</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática con el objetivo de analizar las características clínicas, factores de riesgo, complicaciones y resultados en pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19. Se incluyeron 115 casos reportados en diferentes bases de datos, destacando la diabetes mellitus como la comorbilidad más frecuente (77.1%), seguida por hipertensión y enfermedad renal. Más del 90% de los pacientes habían recibido corticosteroides para el tratamiento de COVID-19, y un 11.5% había recibido tocilizumab. Los

senos paranasales fueron el sitio más comúnmente afectado (79.4%), especialmente el seno maxilar, seguido por las órbitas (56.7%) y pulmones (11.3%). La media de tiempo entre el diagnóstico de COVID-19 y la aparición de mucormicosis fue de aproximadamente 16 días. Se observaron complicaciones graves como trombosis del seno cavernoso, infartos cerebrales y abscesos. La tasa de mortalidad reportada fue del 48.7%. Los autores concluyen que, aunque la diabetes sigue siendo el principal factor de riesgo para mucormicosis, el uso indiscriminado de corticosteroides y la alteración inmune generada por COVID-19 incrementan el riesgo de esta coinfección grave. Recomiendan un control estricto de la glucemia y un uso racional de los corticosteroides para reducir la incidencia y mortalidad asociada. Además, llaman a investigar el papel del SARS-CoV-2 en la disfunción inmune y en la patogenia de la mucormicosis.

Murugavel et al.<sup>37</sup> realizaron una revisión sistemática con meta-análisis que sintetiza estudios sobre las infecciones fúngicas secundarias (SFIs) asociadas a COVID-19 a nivel mundial, con énfasis en frecuencia, factores de riesgo, especies predominantes, eficacia terapéutica y tasas de mortalidad. Revisaron 10,700 casos en 58 países, identificando tres patógenos principales: *Aspergillus*, *Candida* y *Mucorales*. El 59.2% de los casos correspondieron a mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM) con una mortalidad del 28%. COVID-19 asociado a candidiasis (CAC) y aspergilosis pulmonar (CAPA) presentaron tasas de mortalidad más elevadas, 54% y 58% respectivamente. Las poblaciones con diabetes fueron especialmente vulnerables a CAM, las con cateterización a CAC, y las con enfermedades respiratorias a CAPA. Se identificó un cambio en las especies causantes, con mayor presencia de especie no *Candida albicans* y *Aspergillus no fumigatus*, asociado a peores desenlaces. Las coinfecciones polimicrobianas fúngicas y bacterianas aumentaron las tasas de mortalidad. En cuanto a tratamientos, la combinación de caspofungina con corticosteroides fue efectiva en CAC, voriconazol con dexametasona en CAPA y monoterapia con AmBisome para CAM. La administración de esteroides resultó beneficiosa en CAPA y CAC, pero no en CAM. Este estudio resalta la prevalencia y severidad

diferenciales de SFIs en pacientes COVID-19, mostrando la importancia del diagnóstico y manejo específico de cada tipo para mejorar la supervivencia.

El estudio de Nambiar et al.<sup>53</sup> consiste en una revisión sistemática sobre las infecciones micóticas mucormicosis y candidiasis oral asociadas a COVID-19, destacando el aumento de infecciones secundarias bacterianas y fúngicas durante la pandemia. La mucormicosis, causada por hongos Mucoromycetes, y la candidiasis oral, frecuente en cavidades sanas, han tenido un incremento entre pacientes COVID-19, elevando riesgo de morbimortalidad. Los autores revisaron artículos publicados entre 2020 y abril de 2021, encontrando que la inhalación de esporas, la ventilación mecánica prolongada y el uso de antibióticos de amplio espectro favorecen la aparición de estas infecciones. La candidiasis oral suele presentarse entre 1 y 30 días después del diagnóstico de COVID-19, con biofilms en prótesis dentales siendo factor predisponente. Se enfatiza la importancia del monitoreo interdisciplinario, incluyendo telemedicina, para diagnóstico precoz y manejo oportuno que reduzca visitas presenciales y riesgos durante la pandemia. También es importante la inclusión de odontólogos en los equipos de atención para abordar estas complicaciones fúngicas. En conclusión, las infecciones micóticas mucormicosis y candidiasis oral requieren vigilancia clínica estrecha en pacientes COVID-19, considerando factores iatrogénicos y predisponentes para optimizar resultados.

Owaysee y Reza<sup>29</sup> realizaron una revisión sistemática para identificar los factores que afectan la mortalidad en pacientes críticos con mucormicosis asociada a COVID-19. La investigación encontró, a partir de 15 estudios, que la mortalidad era significativamente mayor en pacientes hospitalizados tanto en unidades de cuidados intensivos (UCI) como en pabellones generales. Se observó una diferencia relevante en la edad promedio entre pacientes recuperados y fallecidos, siendo la edad avanzada un factor de riesgo. Asimismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus se asociaron con un aumento significativo en la mortalidad. En conclusión, los principales factores que incrementan el riesgo de muerte en pacientes con mucormicosis post-COVID-19 son la hospitalización en

UCI, edad avanzada, mayor gravedad del COVID-19, hiperglucemia y enfermedades preexistentes. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de una vigilancia estrecha y un manejo multidisciplinario intensivo en esta población para mejorar los resultados clínicos.

Finalmente, Machado et al.<sup>7</sup> realizaron una revisión sistemática de estudios publicado entre 2019 y 2024, siguiendo las guías PRISMA y la escala Newcastle-Ottawa, con el fin de analizar los factores clínicos vinculados a la mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19. Los resultados mostraron tasas de muerte entre 4.8% y 66.7%, identificando como principales factores de riesgo la diabetes (67.64%–95.33%), el uso de corticosteroides (72.3%–74%), la edad avanzada y la extensión intracraneal u orbitaria de la infección. Se concluyó que el diagnóstico temprano y el tratamiento combinado, quirúrgico y médico, mejoran significativamente la supervivencia, destacando la necesidad de un manejo multidisciplinario agresivo para mejorar el pronóstico de los pacientes con ROCM relacionada con COVID-19.

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Coronavirus**

#### *2.2.1.1 Origen del coronavirus*

El coronavirus, o también llamado el virus SARS-CoV-2, tuvo su primer brote en Wuhan, China, a finales del año 2019. Gracias a sus propiedades de transmisibilidad, este coronavirus se propagó rápidamente, primero, por toda China, luego, a otros países de la región y al resto del mundo. La OMS denominó a la enfermedad causada por este virus como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).<sup>54</sup> El 11 de marzo de 2020, la OMS la declaró esta enfermedad como pandemia.<sup>54-56</sup>

### 2.2.1.2 Definición

Los coronavirus se conocen como virus de ARN de forma esférica pleomórficas de sentido positivo envueltos. Estos suelen presentar picos en su superficie en forma de garrote, un genoma de ARN grande y su medio de replicación suele ser único. Por lo general, los coronavirus suelen causar algunas enfermedades en aves y mamíferos, como la enteritis en vacas y cerdos, infecciones respiratorias en pollos. También, se ha observado que pueden producir infecciones respiratorias en humanos, las cuales pueden ser letales<sup>54-56</sup>.

### 2.2.1.3 Clasificación de los coronavirus

Los coronavirus (CoV) son el grupo más grande que pertenece al orden Nidovirales, que incluye a la familia Arteriviridae, Mesoniviridae, Roniviridae y Coronaviridae. Esta última tiene como subfamilia al Torovirinae y Coronavirinae. El Coronavirinae está subdividido en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta<sup>24</sup>.

De los cuatro géneros de coronavirus (alfa, beta, gamma y delta), los coronavirus humanos (HCoV) se clasifican en alfa-CoV (HCoV-229E y NL63) y beta-CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43 y HCoV-HKU1). El SARS-CoV-2 es un beta-CoV y muestra una relación bastante estrecha con dos tipos de CoV derivados de murciélagos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, aun así, su genoma es similar al de los CoV típicos<sup>54-56</sup>.

## 2.2.2 Coronavirus SARS-CoV-2

### 2.2.2.1 Definición

Los coronavirus son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde sistemas parecidos al resfriado común, hasta infecciones respiratorias graves. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias leves hasta las más graves, como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS).<sup>26</sup> Los coronavirus son una especie de virus encapsulados. Contienen uno

de los genomas relativamente más grandes entre los virus ARN, su nombre deriva de las proyecciones superficiales que presenta en su envoltura que le dan una apariencia de corona al ser observado en el microscopio. Posee proteínas en su membrana que le permiten su adhesión a la superficie de las células huéspedes. Los receptores específicos con los que comúnmente tiene interacción el virus se encuentran en las células pulmonares, hepáticas, miocárdicas y también en las células de la mucosa oral, especialmente en la lengua y glándulas salivales<sup>54-56</sup>.

#### *2.2.2.2 Vías de transmisión*

El coronavirus SARS-CoV-2 posee una gran variedad genética y una alta capacidad de recombinarse. Se contagia por vía respiratoria mediante pequeñas gotitas que se esparcen entre uno y dos metros cuando las personas hablan o tosen. También puede transmitirse en centros de atención médica y odontológica donde haya la posibilidad de que los procedimientos clínicos formen aerosoles. En estos ambientes, el SARS-CoV-2 tiene una capacidad de contagio más alta ya que este puede permanecer activo por varias horas. La transmisión a través de objetos inanimados es posible, debido a que el virus dura 24 horas en cartones y 72 horas en superficies de acero inoxidable y plástico. El período medio de incubación del virus oscila entre 5 y 14 días. La afección a las vías respiratorias bajas ocurre cuando el sistema inmunológico no logra detener la replicación y propagación del virus por lo que comienza el daño en las células pulmonares<sup>54-56</sup>.

#### *2.2.2.3 Epidemiología de a infección por SARS-CoV-2*

### **2.2.3 Covid-19**

#### *2.2.3.1 Definición*

COVID-19 es un acrónimo de los términos en inglés CO-rona VI-rus D-isease y 19 por el año 2019<sup>28,29</sup>. Se refiere a una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Está asociada con el síndrome agudo respiratorio<sup>24,35</sup>.

### 2.2.3.2 Fisiopatología

La COVID-19 es una enfermedad viral que afecta las vías respiratorias bajas. Puede generar un cuadro clínico más severo, producir trombos en diferentes órganos y procesos inflamatorios masivos a nivel sistémico. Entra a las células huésped utilizando la proteína de espiga densamente glucosilada para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual se encuentra en las células alveolares tipo II. El coronavirus tiene cerca de 30 000 bases de RNA. Entra a las células del tracto respiratorio superior e inferior y, una vez dentro del organismo, se convierte en proteínas virales<sup>57,58</sup>

### 2.2.3.3 Etiología

La COVID-19, fue detectada por primera vez el 8 de diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China. Se presume que esta enfermedad es zoonótica, es decir, es transmitida de animal a seres humanos y posteriormente de humano a humano, principalmente por las vías respiratorias<sup>7,35,57-59</sup>.

### 2.2.3.4 Epidemiología

El nivel de contagio del coronavirus SARS-CoV-2 depende de la variante<sup>34,35</sup>. Sin embargo, los medios de contagio son los mismos: gotas liberadas al momento de estornudar, toser, hablar y exhalar, mediante el contacto directo con la mucosa bucal, nasal u ocular de una persona infectada o de superficies contaminadas<sup>35</sup>. Debido a su alta prevalencia y la capacidad de contagio, es considerada un problema de salud pública internacional, y fue declarada por la OMS como una pandemia en marzo del 2020<sup>37,38</sup>. Para ese momento, hubo cerca de 100 mil casos confirmados y 3 mil muertes<sup>7,35,57-59</sup>.

La OMS ha establecido tres fases de la epidemiología por COVID-19:

I. El brote local en el mercado de mayorista de alimentos de Wuhan, China, desde diciembre del 2019 hasta enero de 2020.

II. La expansión y propagación del virus desde China a otros países enero del 2020.

III. La propagación de la epidemia desde el 2020 hasta la actualidad.

En febrero del 2020 el coronavirus ya estaba presente en más de 20 países, con más de 60 mil contagios por coronavirus<sup>60-62</sup>. Para marzo del 2020, se habían reportado cerca de 500 mil casos de COVID-19 a nivel mundial y más de 20 mil muertes. En Latinoamérica se registraron cerca de 70 mil casos en abril del 2020. Inicialmente, Ecuador, Brasil, Chile, Perú y México fueron los países más afectados, pero se fue extendiendo rápidamente a todos los países de la región<sup>41</sup>

En Europa, para febrero de 2020, ya había presencia del coronavirus en todos los países. Italia, con 74.386 casos y muertes, España, con 49.515 casos y 3.647 muertes, Francia y Alemania, con 29.155 y 43.646 casos, respectivamente, fueron los países más afectados<sup>60-62</sup>.

Para octubre del 2020, se reportaron más de 40 millones de personas y más de 1 millón de muertos en todo el mundo<sup>41</sup>. Según datos reportados por la Johns Hopkins University 78, hasta la fecha (31 de diciembre del 2021), se han infectado 282.961.128 personas, han muerto 5.417.752 personas; también, se han administrado cerca de 8.735.310. 360 vacunas, que representa cerca del 47% de la población mundial<sup>60-62</sup>.

En Venezuela, los primeros casos de COVID-19 fueron diagnosticados en marzo de 2020. Posteriormente, entre febrero y junio de 2020, se confirmaron 4000 casos de COVID-19. Se ha considerado que las cifras oficiales están subvaloradas, pues los datos epidemiológicos del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) tienen retrasos y realizan muy pocas pruebas diagnósticas. Según el MPPS, para agosto del 2021, se habían reportado 340.187 casos; 324.346 casos recuperados y 4.098 fallecidos<sup>42</sup>. En la actualidad, 31 de diciembre del 2021, se han confirmado 443.983 casos y 5319 muertes<sup>24,63</sup>.

## 2.2.4 Mucormicosis

### 2.2.4.1 Definición

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, en rinocerebral (por extensión desde la rinofaringe o por diseminación hematogena), cutánea (más habitualmente en pacientes con diabetes mellitus descompensada, leucemia o cáncer) y pulmonar, 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 solución de continuidad<sup>7,64,64</sup>.

### 2.2.4.2 Etiología

La mucormicosis (anteriormente denominada zigomicosis) es el término utilizado para denominar las infecciones fúngicas invasoras (IFI) causados por hongos ambientales saprofitos, pertenecientes al *subphylum Mucoromycotina*, orden Mucorales. Entre los géneros más frecuentes se encuentran *Rhizopus* y *Mucor* y en menor frecuencia *Lichtheimia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Cunninghamella*. La infección se adquiere por la implantación de las esporas del hongo en la mucosa oral, nasal y conjuntival, por inhalación, o por la ingestión de alimentos contaminados; ya que colonizan rápidamente los alimentos ricos en carbohidratos simples. Se cree que la deficiencia es principalmente en la función de los fagocitos que inhibirían la germinación de las esporas en los individuos sanos<sup>10,44,65,66</sup>.

Shah et al.<sup>11</sup> afirman que los pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides son altamente susceptibles a mucormicosis asociada a COVID-19. Por ello, se necesita diagnóstico precoz y cuidados intensivos para tener resultados favorables en estos pacientes. El diagnóstico de la mucormicosis en casos de pacientes con COVID-19 a menudo se retrasa y, en consecuencia, la enfermedad progresa rápidamente. Esto supone una carga adicional para el

médico y los pacientes en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales. Asimismo, la literatura revisada por Shah et al.<sup>11</sup> indicó que los pacientes con diabetes mellitus y aquellos con otras comorbilidades podrían ser muy vulnerables a desarrollar mucormicosis.

Según un estudio previo de Velasco et al.<sup>56</sup>, actualmente el número de casos de mucormicosis a nivel mundial ha aumentado, lo que ha encendido las alarmas para diagnosticarlos oportunamente e identificar los factores de riesgo favorecedores de la enfermedad. Entre los factores de riesgo más conocidos están: la diabetes mellitus, la neutropenia y el tratamiento con corticoides, todos presentes en el caso clínico descrito, que junto con la COVID-19, se presume facilitaron la proliferación micótica.

El área de la cabeza y el cuello es la ubicación más típica de la mucormicosis y, a menudo, los primeros síntomas se presentan predominantemente en la cavidad bucal. Por ello, los odontólogos suelen ser el primer profesional de la salud en reconocer los signos de esta enfermedad<sup>26</sup>. Además, la participación del odontólogo en el periodo postoperatorio es necesaria y, debido al carácter destructivo del tratamiento quirúrgico radical, se requiere una rehabilitación protésica para mejorar función y calidad de vida del paciente. Además, el seguimiento que pueden realizar los dentistas también permitirá el reconocimiento temprano de las frecuentes recurrencias de esta infección<sup>26</sup>.

## CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 Diseño de investigación

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar, analizar, evaluar y resumir estudios clínicos y sobre la mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales, publicados en los últimos cinco años en revistas científicas, siguiendo el protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas<sup>67,68</sup>.

### 3.2 Formulación de la pregunta de investigación PECO

Con tal fin, siguiendo la estrategia PECO (Pacientes, exposición, comparación, resultados/desenlace, tiempo y diseño)<sup>69</sup>, se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la tasa de mortalidad de la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales según la literatura publicada en los últimos cinco años?

*Tabla 1*

*Descripción de la pregunta de investigación*

<b>Criterios</b>	<b>Descripción</b>
<b>Población</b>	Pacientes con mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales
<b>Exposición</b>	mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales probada o probable
<b>Comparación</b>	Pacientes sin mucormicosis
<b>Resultados</b>	Fallecimiento
<b>Diseño de los estudios</b>	Estudios trasversales, estudios de casos y controles, y estudios de cohorte

### **3.3 Revisión bibliográfica**

Tras revisar buena parte de la bibliografía publicada al respecto, el estudio se centró en identificar artículos publicados en revistas especializadas, arbitradas por pares e indexadas, teniendo en cuenta aspectos, tales como la fecha de publicación, el factor de impacto de la revista, la repercusión medida por las citas recibidas, las bases de datos en las que están indexadas y la internacionalidad de las revistas.

#### **3.3.1 Fuentes de información**

En esta revisión, la búsqueda de publicaciones científicas se realizó en las siguientes editoriales y bases de datos electrónicas: Scopus, Science Direct, Sage Pub, Springer Link, Wiley Library Online, Biblioteca Cochrane, Cochrane CENTRAL, Trip Database, Medline (vía Pubmed), Europe PMC y Biblioteca virtual de Salud (BVS).

#### **3.3.2 Descriptores**

La búsqueda se llevó a cabo combinando los siguientes MeSH (*Medical Subjects Headings*) y DeCS (descriptores de ciencias de la Salud) mediante el uso de los operadores lógicos booleanos AND, OR, NOT. Los MeSH empleados en la búsqueda de documentos en inglés fueron: Mortality OR fatal OR deadly OR lethal OR mortality rate OR fatal outcome AND COVID-19-related mucormycosis. Por su parte, los DeCS empleados en la búsqueda de documentos en español fueron: mortalidad OR fatal OR mortal OR letal OR tasa de mortalidad OR desenlace fatal AND mucormycosis relacionada con COVID-19.

### **3.4 Criterios de elegibilidad**

Se evaluó la elegibilidad de los documentos identificados. Primero, se verificó mediante la lectura del título, el resumen/abstract y las palabras clave/keywords, que se trataba de un estudio clínico o epidemiológico sobre la mucormycosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales. Luego, al

revisar la metodología del estudio, se verificó que se tratara de casos clínicos, series de casos o estudios observacionales descriptivos o analíticos. Finalmente, para su inclusión definitiva se verificó la disponibilidad del acceso al texto completo del documento.

Se seleccionaron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1. Publicados entre el 2021 y 2025,
2. Escritos en inglés o español,
3. Disponibles en texto completo,
4. Estudios clínico-epidemiológicos sobre la mucormicosis asociada a la COVID-19 con manifestaciones orofaciales,
5. Publicados en revistas científicas incluidas en bases de datos internacionales,
6. Publicados en revistas arbitradas por pares.

Por otro lado, se excluyeron de esta revisión sistemática estudios:

1. Documentales.
2. Sobre la mucormicosis no asociada a la COVID-19
3. Sobre la mucormicosis asociada a la COVID-19 sin manifestaciones orofaciales
4. Casos clínicos.
5. Ensayos clínicos.
6. Publicados antes del 2021.

### **3.5 Síntesis de los datos**

Una vez seleccionados los estudios incluidos en la revisión, se tabularon en una hoja de cálculo de Microsoft Excel<sup>®</sup>. Se leyeron los textos completos para analizar de forma cualitativa y cuantitativa las variables: país del estudio, tamaño de muestra, grupos, diseño de investigación, tipo de participante, comorbilidades y características sociodemográficas de los pacientes.

### **3.6 Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

Dos examinadores evaluaron, de forma independiente, la calidad metodológica de los estudios primarios incluidos, considerando los criterios metodológicos para estudios clínicos no aleatorizados (MINORS)<sup>70</sup> y un análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, considerando los indicadores específicos de las herramientas Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale)<sup>71</sup> y AXIS<sup>72</sup>, usadas para evaluar calidad y riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados y transversales respectivamente.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### 4.1 Descripción de los estudios identificados e incluidos en la revisión sistemática

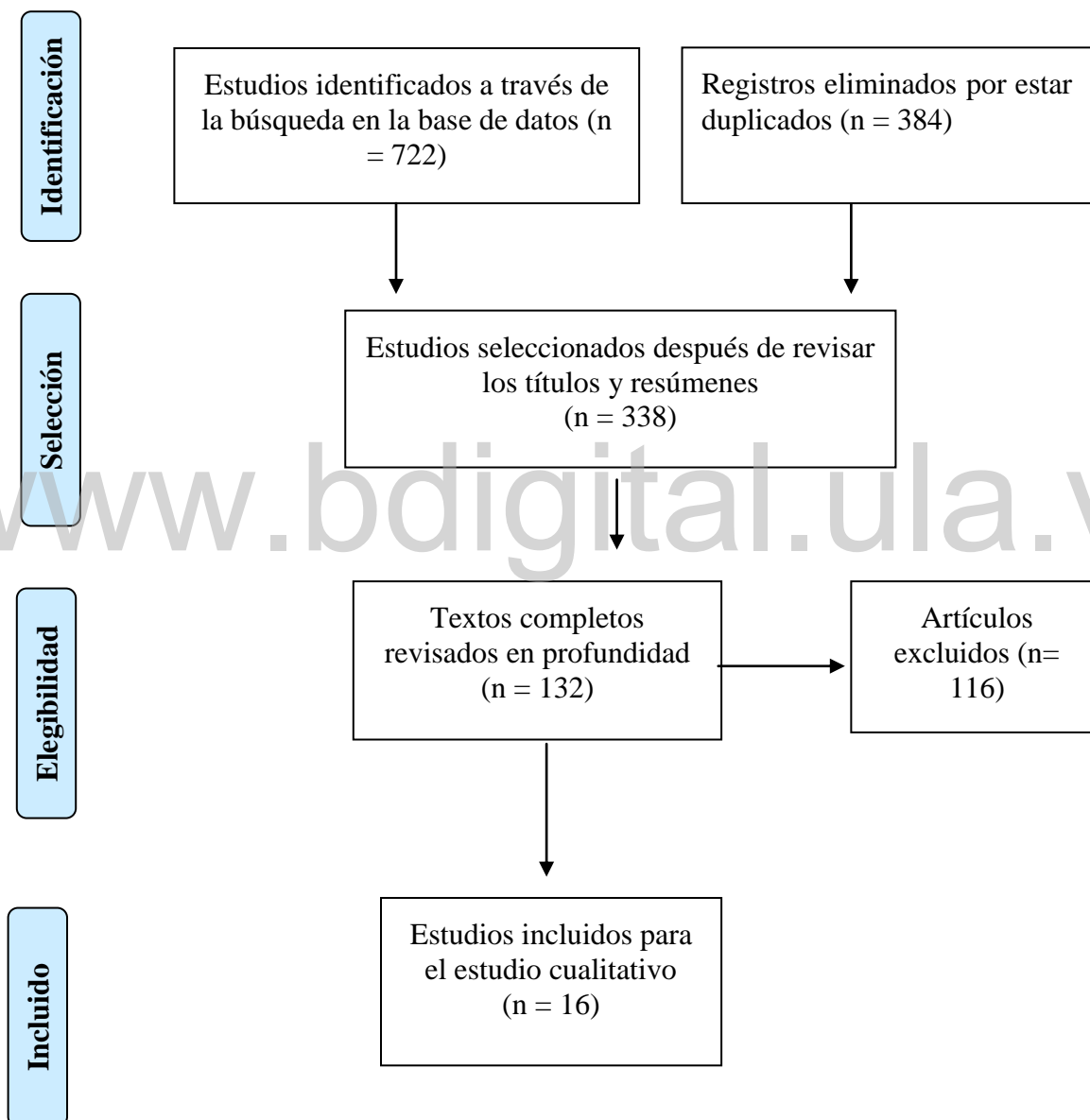
En esta revisión se identificaron 722 documentos. Luego de revisar los títulos, resúmenes y palabras clave, de estos se descargaron 132 artículos para ser examinados con mayor profundidad por medio de la lectura del texto completo. Finalmente, de estos, se incluyeron 16 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión (Tabla 1).

**Tabla 1. Descripción de los estudios por la fuente de información**

Proceso	Medline	Scopus	Trip data base	Europe PMC	BVS	Biblioteca Cochrane	Cochrane CENTRAL	Total
Artículos identificados	142	217	142	76	87	35	23	722
Estudios seleccionados a partir del título	112	80	103	15	12	11	5	338
Estudios seleccionados a partir del resumen y palabras clave	50	43	30	70	10	7	5	215
Textos completos descargados para su revisión	32	52	3	5	10	5	25	132
Estudios incluidos después de examinar el texto completo	6	10	0	1	0	0	0	16

En el siguiente diagrama de flujo (Figura 1), se describe el proceso de búsqueda y selección de los artículos en este estudio, basado en los criterios establecidos en PRISMA<sup>68</sup>:

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección y búsqueda**



### 4.3 Síntesis cualitativa de los resultados

En la Tabla 2, se observa que la mayoría de los estudios sobre mucormicosis asociada a COVID-19 se realizaron en la India y otros países asiáticos como Irán; en África destaca Egipto; y en América, los Estados Unidos. La más alta producción científica se registró entre 2022 y 2025. En India, los estudios, encabezados por autores como Choksi et al. (2022), Dravid et al. (2022), Gaurkar et al. (2024), Janipour et al. (2025), Nagarkar et al. (2023), Yadav et al. (2025) y Patel et al. (2025), se centran en la epidemiología, factores de riesgo, mortalidad y seguimiento a largo plazo, lo cual refleja el notable interés debido a la elevada incidencia de mucormicosis post-COVID en ese país. En Irán, investigaciones recientes de 2023 y 2024 (Dolatabadi et al., 2023; Erami et al., 2024) se han concentrado en evaluar mortalidad, morbilidad, factores de riesgo y manejo clínico. Por otro lado, Egipto aporta trabajos entre 2021 y 2023 (Fouad et al., 2021; Mina Fayed et al., 2023) que examinan las características clínicas y resultados en distintos entornos hospitalarios, destacando la diversidad regional. En Estados Unidos, un estudio de 2024 (Sharma et al., 2024) ofrece datos epidemiológicos sobre mucormicosis en el contexto de COVID-19, aportando evidencia desde un país con una incidencia aparentemente menor en comparación con India o Irán. Finalmente, Sahin et al. (2024) llevaron a cabo un estudio internacional multicéntrico que incluyó países de Asia y África que proporciona datos globales, que develan la alta prevalencia de mucormicosis asociada a COVID-19 en estas regiones.

Los estudios incluidos se pueden agrupar según su diseño de la siguiente manera: varios autores realizaron estudios observacionales retrospectivos de cohorte, tales como Choksi et al. (2022), Dravid et al. (2022), Gaurkar et al. (2024), Janipour et al. (2025), Mina Fayed et al. (2023), Nagarkar et al. (2023) y Patel et al. (2025). Por otro lado, Dolatabadi et al. (2023), Yadav et al. (2025) y Zia et al. (2025) llevaron a cabo estudios observacionales prospectivos de cohorte. Finalmente, se encuentran los estudios observacionales descriptivos transversales

realizados por Abdelsamie et al. (2022), Erami et al. (2024), Fouad et al. (2021), Sahin et al. (2024) y Sharma et al. (2024).

Se incluyeron un total de 1.241 pacientes en el tamaño de la muestra de los estudios analizados que varía desde un mínimo de 22 casos (Abdelsamie et al., 2022; Patel et al., 2025) hasta un máximo de 211 casos (Nagarkar et al., 2023). Esto indica que las muestras en los estudios oscilan entre pequeñas series clínicas hasta cohortes relativamente grandes, lo que refleja la diversidad en el diseño y capacidad de recolección de datos según la región y el contexto del estudio.

Los estudios revisados reportan rangos amplios de edad de los pacientes incluidos (Tabla 2). Predominan adultos de mediana edad, con algunas variaciones según la región y el diseño del estudio. La mayoría de los pacientes en los estudios se encuentran en un rango entre los 30 y 70 años, con promedios de edad de alrededor de 50 años con desviación estándar cercana a 10 años.

En la Tabla 2, se observa que la distribución por género de los pacientes incluidos muestra una mayor frecuencia de hombres en la mayoría de los estudios. Por ejemplo, en el estudio de Sharma (2024) en Estados Unidos, el 29% de los pacientes fueron mujeres y el 71% hombres, mientras que en Erami et al. (2024) en Irán, un 53% fueron mujeres y 47% hombres, mostrando casos con distintas proporciones. En varios estudios indios, la representación masculina varía generalmente entre 54% y 80%, con mujeres representando entre 20% y 46% (Dravid et al., 2022; Nagarkar et al., 2023; Choksi et al., 2022). Por su parte, en Egipto, Fouad et al. (2021) reportó un 45% mujeres y 45% hombres, mientras que otros estudios egipcios indican alrededor de 30% mujeres y 70% hombres. Algunos estudios internacionales reflejan una división cercana al equilibrio, con 47% a 48% mujeres, y 52% a 53% hombres (Sahin et al., 2024). En términos generales la mucormicosis post-COVID afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres en distintas en distintos contextos geográficos y 29% a 46% para las mujeres. En términos generales, la mucormicosis post-COVID afecta en mayor

proporción a hombres que a mujeres en distintos contextos geográficos y poblacionales.

La distribución de la mucormicosis según su localización anatómica en los distintos estudios muestra un predominio de la mucormicosis rino-orbital-cerebral, especialmente en India, Irán y en múltiples escenarios internacionales (Tabla 2) (Sharma, 2024; Dravid et al., 2022; Nagarkar et al., 2023; Erami et al., 2024; Janipour et al., 2025; Sahin et al., 2024; Choksi et al., 2022; Yadav et al., 2025; Zia et al., 2025). Esta forma afecta la nariz, órbitas y áreas cerebrales adyacentes, lo que implica una presentación clínica grave y multifocal. En Egipto, algunos estudios reportan la mucormicosis en localizaciones sinusal y rino-sinusal, además de la rino-orbital-cerebral (Fouad et al., 2021; Abdelsamie et al., 2022; Saleeb et al., 2023). Otros sitios menos comunes son la localización nasal aislada, mandibular, sinusal y palatal, que aparecen en estudios específicos (Erami et al., 2024; Zia et al., 2025).

La mucormicosis asociada a COVID-19 presenta una alta prevalencia de comorbilidades entre los pacientes afectados (Tabla 2); sin embargo, la diabetes mellitus es la más frecuente y el principal factor de riesgo de mortalidad. Además, las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedades respiratorias, obesidad y enfermedad renal son comorbilidades comúnmente reportadas en los estudios revisados. Sharma et al. (2024) en EE.UU. hallaron diabetes, cardiopatías y enfermedades respiratorias; Erami et al. (2024) en Irán observaron hipertensión y enfermedad renal; Nagarkar et al. (2023) en India encontraron diabetes, hipertensión y cardiopatías como factores de riesgo frecuentes. Otros estudios incluyen además hepatitis C, cáncer, trasplante de órganos, VIH y enfermedades gastrointestinales entre las comorbilidades relevantes (Fouad et al., 2021; Dolatabadi et al., 2023; Janipour et al., 2025; Sahin et al., 2024).

Respecto del uso de esteroides, como se indica en la Tabla 2, todos los estudios incluidos coinciden en que el tratamiento con corticoides fue administrado en la mayoría de los pacientes. Además, indican que es un factor

predisponente para el desarrollo de mucormicosis, principalmente por su efecto inmunosupresor y la inducción o exacerbación de hiperglucemia, especialmente en pacientes diabéticos (Sharma, 2024; Erami et al., 2024; Fouad et al., 2021; Dravid et al., 2022). La interacción entre diabetes mellitus no controlada y el uso de esteroides parece ser un mecanismo clave en el aumento la prevalencia y gravedad de la mucormicosis asociada a COVID-19.

Las complicaciones asociadas con la mucormicosis en pacientes con COVID-19 incluyen una variedad de fallas orgánicas y eventos neurológicos graves que reflejan la naturaleza invasiva y angioinvasora de la infección, como se muestra en la Tabla 2. En algunos estudios se halló fallas respiratoria y renal, infartos, trombosis y shock séptico como complicaciones frecuentes que llevan a un alto índice de mortalidad (Sharma, 2024; Erami et al., 2024). En la región de India, se observaron diversas complicaciones neurológicas como accidente cerebrovascular, parálisis nerviosa, edema peri-orbital trombosis pulmonar y compromiso del nervio óptico. Esto resalta la gravedad del compromiso rino-orbital-cerebral relacionado con la mucormicosis (Dravid et al., 2022; Nagarkar et al., 2023; Choksi et al., 2022). Estudios en Egipto, se refieren complicaciones sistémicas como hepatitis, anemia, trombocitopenia y afectación respiratoria, especialmente neumonía (Fouad et al., 2021; Abdelsamie et al., 2022). Otros estudios encontraron manifestaciones residuales oftalmológicas, rinorrea de líquido cefalorraquídeo y trastornos neurológicos persistentes (Sahin et al., 2024; Yadav et al., 2025). Estas complicaciones reflejan la alta morbimortalidad de la mucormicosis asociada a COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades y tratamientos inmunosupresores.

Las manifestaciones bucales de la mucormicosis asociada a COVID-19 varían ampliamente entre estudios (Tabla 2). Sin embargo, se observa una prevalencia significativa de afectaciones faciales, bucodentales, palatinos y sinusales. En Egipto se hallaron manifestaciones faciales, bucales y dentales frecuentes (Fouad et al., 2021; Abdelsamie et al., 2022; Saleeb et al., 2023). En India, Sharma et al. (2024), Dravid et al. (2022) y Yadav et al. (2025) encontraron

afecciones sinusales, palatinas, faciales y bucales. En Irán, Erami et al. (2024) y Dolatabadi et al. (2023) reportan hallaron problemas sinusales, palatinos y faciales. Además, Sahin et al. (2024) hallaron combinación de manifestaciones que incluyen el paladar, la mandíbula y las estructuras faciales. Las lesiones orales frecuentemente descritas incluyen dolor, infección, inflamación, úlceras, necrosis, erosiones y formación de abscesos en el paladar, senos, mucosa bucal y dientes<sup>6</sup>.

Como se observa en la Tabla 2 la tasa de mortalidad de la mucormicosis asociada a COVID-19 varía entre los estudios y regiones. La gravedad de la infección y los factores clínicos involucrados, comorbilidades y acceso a tratamientos influyen en estas variaciones. En Estados Unidos, Sharma (2024) reporta una tasa de mortalidad del 50%, en Irán, estudios como los de Erami et al. (2024) y Dolatabadi et al. (2023) indican tasas del 40% respectivamente. En Egipto, las tasas varían entre 18% y 50% (Fouad et al., 2021; Abdelsamie et al., 2022; Saleeb et al., 2023), y en India se observan valores entre 14% y 48% (Dravid et al., 2022; Nagarkar et al., 2023; Choksi et al., 2022) y Yadav et al., 2025). Un estudio internacional multicéntrico realizado por Sahin et al. (2024) registra una tasa de mortalidad del 39%. La tasa más baja reportada corresponde a Gaurkar (2024) en India con un 14%, mientras que la más alta es del 50% en dos estudios distintos (Sharma et al., 2024; Saleeb et al. (2023).

Tabla 2

Síntesis cualitativa de los estudios incluidos.

Autor/Año/ País	Muestra	Edad	Género	Localización Mucormicosis	Comorbilidad	Tratamiento con esteroides	Complicación	Manifestaciones bucales	Tasa de mortalidad
Sharma et al. (2024), EE.UU <sup>73</sup>	140	≥18	29% mujeres 71% hombres	rino-orbital- cerebral	Diabetes, cardiopatías, enfermedades respiratorias	Sí	Falla respiratoria, fallo renal, infarto, trombosis, shock séptico	N/i	50%
Erami et al. (2024), Irán <sup>74</sup>	30	40–79	53% mujeres 47% hombres	rino-orbital- cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias	Sí	Falla respiratoria, fallo renal	Maxilofacial, sinusal, facial, bucal, dental	40%
Fouad et al. (2021), Egipto <sup>75</sup>	26	21-77	47% mujeres 53% hombres	rino-orbital- cerebral	Diabetes	Sí	N/i	Facial	46%
Dravid et al. (2022), India <sup>76</sup>	59	51	20% mujeres 80% hombres	rino-orbital- cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias, obesidad	Sí	Hepatitis, Tromboflebitis, Anemia, Trombocitopenia, Accidente cerebrovascular	Facial, bucal, dental	25%
Nagarkar et al. (2023), India <sup>77</sup>	211	50,7	30% mujeres 70% hombres	rino-orbital- cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías	Sí	Neumonía	Sinusal	18%
Abdelsamie et al. (2022), Egipto <sup>78</sup>	22	59	45% mujeres 45% hombres	Sinusal	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, hepatitis C	Sí	Falla respiratoria, fallo renal, infarto	Sinusal, facial, palatal	27%

Saleeb et al. (2023), Egipto <sup>79</sup>	33	54	48% mujeres 52% hombres	Rino-orbital-cerebral	Diabetes,	Sí	N/i	Sinusal, facial,	50%
Sharma et al. (2024), India <sup>80</sup>	51	47	41% mujeres 59% hombres	Rinosinusal Rino-orbital-cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias, enfermedad renal	Sí	Enfermedad rino-orbital	Facial, bucal, palatal	20%
Patel et al. (2025), India <sup>81</sup>	22	51-65	39% mujeres 61% hombres	Rino-orbital-cerebral	Diabetes, cáncer, trasplante de órgano	Sí	Trombosis pulmonar, trombosis de los senos cavernosos, compresión del nervio óptico	Facial, sinusal, bucal	31%
Dolatabadi et al. (2023), Irán <sup>31</sup>	62	58	47% mujeres 53% hombres	Rino-orbital-cerebral Nasal Sinusal	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedad renal, obesidad	Sí	Accidente cerebro vascular, parálisis del nervio craneal, falló renal	Facial, sinusal	40%
Janipour et al. (2025), Irán <sup>82</sup>	122	56	46% mujeres 54% hombres	Rino-orbital-cerebral Rino-orbital Rino-Sinusal Rino- cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias, enfermedad renal	Sí	Trastornos neurológicos, edema peri-orbital	Facial, sinusal, bucal	23%
Sahin et al. (2024), Internacional <sup>83</sup>	162	54	46% mujeres 54% hombres	Rino-orbital-cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias, enfermedad renal, obesidad	Sí	cardiopatías, enfermedades respiratorias, enfermedad renal,	N/i	39%

Choksi et al. (2022) India <sup>84</sup>	73	54	34% mujeres 66% hombres	Rino-orbital-cerebral	Diabetes	Sí	N/i	Sinusal	36%
Yadav et al. (2025), India <sup>85</sup>	107	51	44% mujeres 56% hombres	Rino-orbital-cerebral Rino-orbital Mandibular	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias, enfermedad renal, VIH	Sí	Neumonía, rinorrea de líquido cefalorraquídeo, oftalmoplejía residual	Palatal, facial, mandibular	48%
Gaurkar (2024), India <sup>86</sup>	50	51	14% mujeres 86% hombres	Rino-cerebral Sinusal, palatal	Diabetes, hipertensión, enfermedad hepática, enfermedad renal	Sí	Neumonía	Sinusal, palatal	14%
Zia et al. (2025), Irán <sup>87</sup>	77		44% mujeres 56% hombres	Rino-orbital-cerebral	Diabetes, hipertensión, cardiopatías, enfermedades respiratorias, enfermedad renal, enfermedad gastrointestinal, trasplante de órgano, sinusitis	Sí	Trastornos neurológicos, Neumonía	Palatal, facial, bucal, sinusal, dental	42%

www.bdigital.ula.ve

## 4.2 Evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica

Se analizó riesgo de sesgo de los estudios indicados, usando los indicadores específicos de las herramientas Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale) y AXIS, para estudios de cohorte y transversales respectivamente (Tabla 3), de evaluación incluye dominio de selección, comparabilidad, medición, y reporte de resultados. Los resultados indican que los estudios prospectivos y con buenas prácticas en selección de participantes, control de variables y seguimiento, evaluados con Ottawa presentan un riesgo global bajo de sesgo (Choksi et al., 2022; Dolatabadi et al., 2023; Erami et al., 2024; Janipour et al., 2025; Nagarkar et al., 2023; Sahin et al., 2024; Sharma et al. 2024; Yadav et al., 2025; Zia et al., 2025). Los estudios descriptivos con menor control metodológico exhiben riesgos moderados o altos (Abdelsamie et al., 2022; Fouad et al., 2021; Sahin et al., 2024; Sharma et al. 2024).

Tabla 3

*Evaluación del riesgo de sesgo*

Autor, Año	Selección	Comparabilidad	Medición/Informe	Riesgo global	Comentarios
Abdelsamie et al., 2022	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado	Limitada definición de grupos, pero medición aceptable
Choksi et al., 2022	Alto	Alto	Alto	Bajo	Diseño robusto, buena comparabilidad y reporte claro
Dolatabadi et al., 2023	Alto	Alto	Alto	Bajo	Cohorte prospectiva bien diseñada con seguimiento riguroso
Dravid et al., 2022	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Sin grupo control, análisis estadístico adecuado
Erami et al., 2024	Alto	Alto	Alto	Bajo	Buena caracterización, mediciones definidas y seguimiento
Fouad et	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Serie de casos con

<b>Autor, Año</b>	<b>Selección</b>	<b>Comparabilidad</b>	<b>Medición/Informe</b>	<b>Riesgo global</b>	<b>Comentarios</b>
al., 2021					limitaciones en control y seguimiento
Gaurkar et al., 2024	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Diseño retrospectivo con seguimiento limitado
Janipour et al., 2025	Alto	Alto	Alto	Bajo	Análisis comparativo sólido y control adecuado
Mina Fayez et al., 2023	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Limitación en grupo control y seguimiento
Nagarkar et al., 2023	Alto	Alto	Alto	Bajo	Cohorte bien definida con seguimiento prolongado
Patel et al., 2025	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Ausencia de grupo control, análisis adecuado
Sahin et al., 2024	Alto	Alto	Alto	Bajo	Estudio multinacional con diseño riguroso y buen reporte
Sharma et al., 2024 (EE.UU.)	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Buen seguimiento, pero sin grupo control formal
Sharma et al., 2024 (India)	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Diseño observacional con limitaciones en definición de controles
Yadav et al., 2025	Alto	Alto	Alto	Bajo	Estudio prospectivo, análisis robustos y seguimiento adecuado
Zia et al., 2025	Alto	Alto	Alto	Bajo	Cohorte bien estructurada con bajo riesgo de sesgo

Por su parte, el análisis cualitativo de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó usando la herramienta MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) (Tabla 4)<sup>71</sup>. Esta herramienta incluye los siguientes indicadores: objetivos claros, criterios de inclusión definidos, protocolo definido, evaluación definida, evaluación del sesgo, seguimiento, deserción  $\leq 5\%$ ,

tamaño muestral apropiado, grupo control, grupos contemporáneos, medición inicial y análisis estadístico adecuado.

La valoración general que se muestra en la Tabla 4 se basa en una interpretación cualitativa según la cual el valor alto indica cumplimiento del criterio, moderada cumplimiento parcial y baja cumplimiento limitado o el no cumplimiento. Los resultados indican que los estudios prospectivos con protocolo definido, evaluaciones rigurosas y seguimiento adecuado, como Dolatabadi et al. (2023), Erami et al. (2024), Janipour et al. (2025), Sahin et al. (2024), Yadav et al. (2025), y Zia et al. (2025) presentan mayor calidad metodológica general conforme a esta herramienta. Estudios con menor protocolización, sin grupo control ni mediciones iniciales estandarizadas, reflejan menor nivel.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Tabla 4

Evaluación de la calidad metodológica con la herramienta MINORS

Autor, año	Objetivos claros	Criterios inclusión	Protocolo definido	Evaluación definida	Evaluación sesgo	Seguimiento adecuado	Deserción ≤ 5%	Tamaño muestral	Grupo control	Grupos contemporáneos	Medición inicial	Análisis estadístico	Valoración general
Abdelsamie et al., 2022	Sí	Sí	No	Sí	Parcial	Parcial	Parcial	Moderado	No	No	Sí	Adecuado	Moderada
Choksi et al., 2022	Sí	Sí	Parcial	Sí	Parcial	Sí	Sí	Amplio	No	Sí	Sí	Adecuado	Alta
Dolatabadi et al., 2023	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Moderado	No	Sí	Sí	Adecuado	Alta
Dravid et al., 2022	Sí	Sí	No	Sí	Parcial	Parcial	Sí	Moderado	No	No	Sí	Adecuado	Moderada
Erami et al., 2024	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Moderado	No	Sí	Sí	Adecuado	Alta
Fouad et al., 2021	Sí	Parcial	No	Sí	Parcial	No	No	Pequeño	No	No	Sí	Limitado	Baja
Gaurkar et al., 2024	Sí	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Pequeño	No	No	Sí	Adecuado	Moderada
Janipour et al., 2025	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Moderado	No	Sí	Sí	Adecuado	Alta
Mina Fayez et al., 2023	Sí	Parcial	No	Sí	Parcial	Sí	Parcial	Pequeño	No	No	Sí	Adecuado	Moderada

Nagarkar et al., 2023	Sí	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Amplio	No	Sí	Sí	Adecuado	Alta
Patel et al., 2025	Sí	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Pequeño	No	No	Sí	Adecuado	Moderada
Sahin et al., 2024	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Amplio	No	Sí	Sí	Completo	Alta
Sharma et al., 2024	Sí	Sí	Parcial	Sí	Parcial	Sí	Sí	Moderado	No	Sí	Sí	Adecuado	Alta
Sharma et al., 2024	Sí	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Moderado	No	No	Sí	Adecuado	Moderada
Yadav et al., 2025	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Amplio	No	Sí	Sí	Completo	Alta
Zia et al., 2025	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Moderado	No	Sí	Sí	Completo	Alta

www.bdigital.ula.ve

## CAPÍTULO V

### DISCUSION

La mucormicosis es una infección oportunista, también conocida como hongo negro, angioinvasiva, asociada a una infección fúngica poco común pero fatal que generalmente afecta a pacientes con inmunidad alterada<sup>1,4,6,10,11,16</sup>. Por su parte, la mucormicosis asociada a COVID-19 es una enfermedad fúngica oportunista que invade áreas renales, occipitales y cerebrales, saliendo a la luz a medida que avanza la COVID-19<sup>2,4,11</sup>.

La mucormicosis es una infección grave y de curso agudo causada por hongos del orden Mucorales, generalmente los géneros *Rhizopus* spp, *Mucor* spp y *Lichtheimia* spp. Se trata de una infección con altas tasas de mortalidad que se presenta principalmente en pacientes con cetoacidosis diabética o inmunodeprimidos<sup>88</sup>. Estos microorganismos pueden causar diversos cuadros, siendo la vía de entrada más frecuente la vía respiratoria a través de la inhalación de esporas<sup>44,66</sup>.

La mucormicosis asociada a la COVID-19 representa un desafío clínico para el personal médico y odontológico importante debido a su alta tasa de mortalidad y complejidad en el manejo, especialmente en países con alta prevalencia, como India, Irán y Egipto. La presente revisión sistemática sintetiza evidencia científica publicada en los últimos cinco años, durante un período cuando la producción científica identificó una asociación entre esta infección y la COVID-19, la cual alcanzó su punto más alto entre 2022 y 2024. Este análisis destaca aspectos cruciales de la epidemiología, los factores de riesgo, las características clínicas, especialmente las manifestaciones orofaciales y la tasa de mortalidad. Los hallazgos expuestos aportan evidencia para alcanzar un entendimiento integral para la prevención, el diagnóstico y el manejo clínico de mucormicosis asociada a la COVID-19.

En general, se encontró que la mucormicosis asociada a la COVID-19 tiene una alta tasa de mortalidad, predominantemente en regiones de alta

prevalencia, como India, Irán y Egipto. La mortalidad se asocia principalmente a pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus y aquellos que reciben tratamiento con corticosteroides. A continuación, se exponen y discuten los hallazgos específicos.

## 5.1 Distribución geográfica y producción científica

La concentración de estudios en países asiáticos como India e Irán se explica por la elevada prevalencia de mucormicosis post-COVID reportada en estas regiones<sup>76,82,84,87</sup>. Esta amplitud observa en la diversidad temática abordada, que incluye estudios epidemiológicos longitudinales, evaluación de factores de riesgo y prevalencia<sup>77,89</sup>. La presencia de investigaciones en Egipto y Estados Unidos amplía el espectro global, aunque con incidencias menores en estos países respecto de la India<sup>73,75</sup>. El estudio multicéntrico de Sahin et al.<sup>83</sup> describe globalmente el comportamiento epidemiológico de la mucormicosis asociada a la COVID-19 en Asia y África, que confirma la alta prevalencia de mucormicosis en esas áreas. Además, resalta la necesidad de colaboración internacional para enfrentar la pandemia dual de COVID-19 y las infecciones fúngicas oportunistas en pacientes inmunosuprimidos.

Nuestros resultados con revisiones previas sobre la mucormicosis asociada a COVID-19. Estas destacan la elevada prevalencia de la mucormicosis post-COVID en India y otros países asiáticos, y la diabetes mellitus junto con el uso de corticosteroides como principales factores de riesgo vinculados a una alta mortalidad<sup>76,82,84,87,89,90; 30,38,48,50</sup>. Mientras que el documento inicial resalta la concentración de estudios en Asia y la necesidad de colaboración internacional especialmente en Asia y África para enfrentar la pandemia dual, las revisiones sistemáticas ofrecen un espectro más amplio que incluye factores clínicos, epidemiológicos y terapéuticos, como la importancia del diagnóstico precoz, el manejo combinado médico-quirúrgico y la identificación detallada de comorbilidades y complicaciones<sup>30,33,38,39,47,50,53</sup>. Algunas revisiones también incorporan el análisis de coinfecciones fúngicas adicionales y la variabilidad en

las tasas de mortalidad, que oscilan entre 11% y 66.7%, indicando heterogeneidad en los estudios y poblaciones.

## 5.2 Diseño de estudios y tamaño muestral

La revisión incluye predominantemente estudios observacionales analíticos, retrospectivos y prospectivos y, en menor medida, estudios transversales descriptivos. Esto destaca la calidad de la evidencia, pues son los estudios observacionales analíticos los que aportan la evidencia epidemiológica de mayor calidad. Este enfoque metodológico es adecuado para describir prevalencia, tasa de mortalidad y desenlaces de la mucormicosis asociada a COVID-19<sup>31,83,84,90</sup>. El tamaño muestral varía ampliamente, de pequeñas series clínicas con 22 casos hasta cohortes de más de 200 pacientes, como en Nagarkar et al.<sup>77,89</sup>. Esto representa un espectro heterogéneo que puede afectar la precisión de las estimaciones de mortalidad y características clínicas, aunque ofrece una visión amplia del fenómeno<sup>78,91</sup>.

La predominancia de estudios observacionales analíticos, tanto retrospectivos como prospectivos, en la revisión sistemática coincide con las características descritas en otras revisiones sobre mucormicosis asociada a COVID-19, donde estos diseños son valorados por proporcionar evidencia epidemiológica sólida para describir la prevalencia, tasa de mortalidad y desenlaces clínicos<sup>30,31,33,38,83,84,90</sup>. El enfoque en estudios observacionales permite capturar un espectro amplio y dinámico de la enfermedad en diferentes contextos, aunque la heterogeneidad en tamaños muestrales —desde pequeñas series clínicas hasta grandes cohortes— puede afectar la precisión de las estimaciones de mortalidad y características clínicas, tal como se observa en las revisiones de Nagarkar et al.<sup>77,89</sup>. Este patrón metodológico resulta adecuado para enfrentar la complejidad de la mucormicosis post-COVID, donde el seguimiento de pacientes y la identificación de factores de riesgo son fundamentales para comprender mejor la dinámica de la infección y su impacto en la mortalidad. En consecuencia, la revisión citada y las otras sistemáticas se complementan en resaltar la importancia

de la calidad y variedad de los diseños observacionales para sustentar la evidencia en este campo<sup>31,38,50,77,89,90</sup>.

### 5.3 Características demográficas

Los pacientes afectados son predominantemente adultos de mediana edad, con un rango entre 30 y 70 años, y una media cercana a los 50 años, lo que es coincidente con revisiones previas que señalan mayor susceptibilidad en adultos con comorbilidades<sup>4,18</sup>. En cuanto al género, se observa un predominio masculino en la mayoría de los estudios, con rangos que oscilan entre 54% y 80%. La representación femenina es menor, varía regionalmente<sup>73,76,89</sup>. Esta tendencia puede estar influenciada por factores biológicos, sociales y de exposición a factores de riesgo, aunque algunos estudios internacionales reportan una distribución más equilibrada<sup>83</sup>. La predominancia masculina puede relacionarse con mayores tasas de enfermedades crónicas como diabetes o con prácticas de salud y riesgo diferenciales, como lo indican Bhattacharyya y Sarma<sup>30</sup>.

El perfil demográfico de los pacientes participantes de los estudios incluidos en esta revisión coincide con las revisiones sistemáticas consultadas. Estudios como los de Bhattacharyya et al.<sup>30</sup> y Ghasemi et al.<sup>47</sup> destacan que la mayoría de los pacientes son hombres con diabetes mellitus, con edades promedio en el rango de 48-55 años, lo que refleja una mayor susceptibilidad en adultos con comorbilidades. Estas características demográficas se relacionan con factores biológicos y sociales, además de condiciones de salud preexistentes como la diabetes y la exposición diferencial a corticosteroides, que favorecen la inmunosupresión y la aparición de mucormicosis. Algunas revisiones también reportan que, aunque la mayoría de los casos se presentan en hombres, ciertos estudios internacionales evidencian una distribución más equilibrada entre géneros<sup>83</sup>.

## 5.4 Localización anatómica y manifestaciones clínicas

La mucormicosis rino-orbital-cerebral es la forma predominante, especialmente en India e Irán, con impacto severo en nariz, órbitas y cerebro, lo que implica pronósticos desfavorables<sup>74,76,77,89</sup>. En Egipto se refleja también una prevalencia considerable de formas sinusales y rino-sinusales, lo cual sugiere que pueden existir variaciones clínicas regionales posiblemente asociadas a condiciones locales y prácticas diagnósticas<sup>75,78</sup>.

Otras localizaciones menos frecuentes, como mandibular o palatina, requieren especial atención por el impacto funcional y estético que generan y por el interés que supone al personal odontológico<sup>74,87</sup>. Entre las manifestaciones bucales referidas se incluyen lesiones ulcerativas, necrosis e inflamación, que representan signos clínicos cruciales para el diagnóstico temprano en odontología y medicina<sup>36</sup>. La diversidad de manifestaciones refuerza la necesidad de un abordaje multidisciplinario y protocolos diagnósticos agudos para evitar progresiones fatales.

Las mucormicosis maxilofaciales suelen afectar al paladar donde puede ocurrir necrosis isquémica del mucoperiostio con destrucción ósea. También se han notificado úlceras de mucormicosis en encía, labios, cresta alveolar, mejillas, lengua y mandíbula. Para un manejo exitoso de esta patología recomiendan un enfoque precoz, multimodal, que incluya la interrupción o reversión de los factores predisponentes<sup>92</sup>.

Similarmente, otros estudios hallaron los mismos síntomas<sup>7,20,92-97</sup>. La mucormicosis afecta inicialmente a los cornetes y a los senos paranasales y sus manifestaciones clínicas son las de una sinusitis. La presencia de escaras necróticas en la mucosa nasal o en el paladar duro y la secreción nasal sanguinolenta sugieren el diagnóstico. La progresión de la enfermedad es usualmente en pocos días. Menos de la mitad de los pacientes presentan fiebre<sup>44</sup>.

Además, estos hallazgos son consistentes con algunas revisiones sistemáticas, que han destacado el grave impacto en nariz, órbitas y cerebro, lo que conlleva pronósticos clínicos desfavorables<sup>74,76,77,89; 30,33,38</sup>. Además, en regiones como Egipto se observa una mayor prevalencia de formas sinusales y rino-sinusales, lo que sugiere variaciones clínicas regionales asociadas a factores locales y diagnósticos<sup>39,52,75,78</sup>. Las manifestaciones menos comunes, como mucormicosis mandibular o palatina, también han sido abordadas en la literatura por su repercusión funcional y estética, aspectos cruciales para la práctica odontológica<sup>26,29,74,87</sup>. Clínicamente, las lesiones orales incluyen necrosis isquémica del paladar, úlceras en encías, labios y mandíbula, e inflamación, que constituyen signos valiosos para el diagnóstico temprano, resaltando la necesidad de un enfoque multidisciplinario<sup>26,31,36</sup>. Efectivamente, la mucormicosis mandibular y palatina representa un desafío crítico en odontología debido a su agresividad y las profundas secuelas que conlleva.

## **5.5 Factores de riesgo y comorbilidades**

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por SARSCoV2. La infección por COVID-19 en presencia de factores de riesgo como la diabetes mellitus, el uso de corticoides, la sinusitis no bacteriana, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y los antecedentes de trasplantes favorecen la proliferación de infecciones fúngicas oportunistas como la mucormicosis<sup>56,65,88</sup>.

La diabetes mellitus es el factor de riesgo más frecuente y principal predictor de mortalidad en mucormicosis asociada a COVID-19, reportada en casi todos los estudios revisados<sup>73,77,82,87,89</sup>. Esta relación se ha atribuido a la hiperglucemia que facilita la proliferación fúngica y la alteración inmunológica que favorece la invasión tisular<sup>15,89</sup>. Además, el uso de esteroides para el manejo del COVID-19 actúa como un factor predisponente adicional al suprimir la respuesta inmune, exacerbar la hiperglucemia y generar un círculo patogénico que incrementa la frecuencia y gravedad de la mucormicosis<sup>73,75,76</sup>. Otras comorbilidades, como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, respiratorias,

obesidad, enfermedad renal y condiciones inmunosupresoras (VIH, trasplantes, cáncer, también tienen influencia en el pronóstico, aunque en menor medida<sup>74,83</sup>. Esta convergencia de factores sugiere un perfil clínico de riesgo alto que debe ser priorizado para intervenciones preventivas.

## 5.6 Complicaciones y mortalidad

Las complicaciones asociadas son variadas y graves. Fallas orgánicas, trombosis, eventos neurológicos como accidentes cerebrovasculares, edema periorbital y parálisis nerviosa, además de shock séptico, son reportadas en distintas regiones<sup>74,77,80</sup>. En Egipto, se destacan complicaciones sistémicas como hepatitis y anemia, junto con afectación respiratoria<sup>75</sup>. Estas complicaciones contribuyen a la alta morbimortalidad observada, reflejando la naturaleza angioinvasiva del hongo y la vulnerabilidad del sistema inmune alterado tras COVID-19<sup>83,85</sup>. Algunas manifestaciones residuales oftalmológicas y neurológicas persistentes muestran el impacto de la infección a largo plazo en sobrevivientes, subrayando la necesidad de seguimiento clínico prolongado<sup>7</sup>.

Las tasas de mortalidad varían ampliamente, desde un 14% en algunos estudios indios hasta un 50% en informes de Estados Unidos y Egipto. Esto indica diferencias en acceso a tratamiento, severidad clínica y carga de comorbilidades<sup>79,80,86</sup>. La heterogeneidad también puede verse influenciada por la diversidad en protocolos terapéuticos, diagnóstico temprano e intervención quirúrgica, aspectos críticos para mejorar resultados<sup>34,40</sup>. El estudio multicéntrico internacional de Sahin et al.<sup>83</sup> reportó una tasa intermedia de mortalidad del 39%, lo que puede considerarse representativo de un panorama global actual. Comparaciones con revisiones previas antes de la pandemia indican un aumento significativo en mortalidad atribuible a factores relacionados con COVID-19, reflejando un efecto sinérgico de estas patologías<sup>39,50</sup>.

En revisiones previas, se ha encontrado que las complicaciones asociadas a la mucormicosis en pacientes con COVID-19 son variadas y severas. Entre estas

se incluyen fallas orgánicas, trombosis, eventos neurológicos como accidentes cerebrovasculares, edema peri-orbital, parálisis nerviosa, shock séptico y complicaciones sistémicas específicas como hepatitis y anemia<sup>74,75,77,80,83,85</sup>. Estas manifestaciones reflejan la naturaleza angioinvasiva del hongo y la vulnerabilidad del sistema inmunológico tras la infección por SARS-CoV-2. Por su parte, las revisiones previas también han hallado que la mortalidad varía según las regiones y accesos a tratamiento<sup>34,39,40,50,79,80,83</sup>.

## 5.7 Implicaciones clínicas y recomendaciones

El perfil clínico referido en esta revisión destaca la necesidad urgente de estrategias de intervención integrales y multidisciplinarias que incluyan control estricto de diabetes, uso racional de esteroides y vigilancia epidemiológica activa para pacientes COVID-19<sup>4,10,38</sup>. La identificación temprana de manifestaciones orofaciales puede actuar como marcador clínico para la sospecha diagnóstica a tiempo, imprescindible para la reducción de mortalidad y secuelas<sup>18,36</sup>. La implementación de protocolos multidisciplinarios y acceso a tratamientos antifúngicos y quirúrgicos mejorados son clave para enfrentar la alta morbimortalidad<sup>7,40</sup>.

Algunas revisiones sistemáticas previas también recomiendan que se requieren estrategias integrales y multidisciplinarias, incluyendo control estricto de la diabetes, uso racional de esteroides y vigilancia epidemiológica activa en pacientes con COVID-19. Bhattacharyya et al.<sup>30</sup> resalta la necesidad de monitorización rigurosa del uso de corticosteroides para evitar inmunosupresión peligrosa y seguimiento cercano para detectar secuelas inmunosupresoras y prevenir la mucormicosis. Frías-De-León et al.<sup>46</sup> y Ghasemi et al.<sup>37</sup> también reconocen la importancia del diagnóstico precoz y protocolo multidisciplinario para reducir la mortalidad y morbilidad. La combinación temprana de terapias antifúngicas y quirúrgicas junto con el control metabólico, especialmente en pacientes diabéticos, es clave para mejorar la supervivencia<sup>7,38,40</sup>.

## 5.8 Limitaciones de la revisión

Esta revisión sistemática ofrece una visión actualizada y global sobre la tasa de mortalidad de mucormicosis orofacial relacionada con COVID-19, que devela la complejidad del cuadro clínico y social que rodea a esta infección oportunista. Sin embargo, a pesar de que se lograron los objetivos de la revisión, su desarrollo presentó ciertas limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad metodológica y la variabilidad en tamaños muestrales limitan la generalización de los resultados y la precisión en estimaciones de mortalidad. En segundo lugar, se incluyeron algunos estudios observacionales descriptivos. En tercer lugar, la ausencia de grupo control limita la posibilidad de realizar inferencias estadísticas y generalizar a partir de los resultados. Se requiere más estudios analíticos con seguimiento a largo plazo (Moher et al., 2015; Moola et al., 2017). En tercer lugar, la influencia de variables socioeconómicas y ambientales en la diversidad regional debe incorporarse en futuras investigaciones para entender la influencia de los contextos específicos en los desenlaces clínicos de la mucormicosis asociada a la COVID-19.

Los hallazgos resaltan la importancia de un enfoque clínico preventivo y terapéutico multidisciplinario, la necesidad de control riguroso de comorbilidades y el manejo adecuado del tratamiento con esteroides para mitigar el impacto de esta patología en pacientes afectados por COVID-19 (Hoenigl et al., 2022; Janjua et al., 2022; Machado et al., 2025).

Como se ha sugerido en la literatura, es de vital importancia realizar un diagnóstico temprano a través de análisis histopatológico, con nasoendoscopia y tomografía computarizada para evaluar la extensión de la enfermedad seguidos de tratamiento quirúrgico agresivo con desbridamiento, la terapia antifúngica prolongada y el control estricto de las comorbilidades<sup>7,20,92-97</sup>.

Numerosos estudios han reportado la importancia de estos factores<sup>7,20,92-97</sup>. La principal novedad respecto a las revisiones de las últimas dos décadas sobre el

manejo de las mucormicosis radica en la disponibilidad de una guía internacional para el diagnóstico y manejo de las micosis. Se ha advertido que, ante la sospecha de mucormicosis se recomienda fuertemente llevar a cabo las técnicas de imagen apropiadas para documentar la extensión de la IFI y, seguidamente, considerar la opción de intervención quirúrgica; el tratamiento de primera línea con anfotericina B liposomal a dosis altas es fuertemente recomendado, mientras que el posaconazol (I.V) (intravenoso o en comprimidos de liberación retardada) y el isavuconazol (I.V) intravenoso tienen una recomendación de fuerza moderada (fig. 2). Ambos triazoles son recomendados más fuertemente como tratamientos de rescate<sup>55,93</sup>.

El manejo de las comorbilidades, especialmente de la cetoacidosis diabética y de la neumonía multilobular por SARS-CoV-2, es esencial para mejorar el pronóstico. La mucormicosis es una enfermedad rápidamente progresiva y cuando existe compromiso cerebral la mortalidad es alta (30-90%)<sup>25,92,99</sup>.

www.bdigital.ula.ve

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **6.1 Conclusiones**

- Los hallazgos de la revisión indican una tasa variable de mortalidad de mucormicosis orofacial asociada a COVID-19, que oscila entre 12% y 50%.
- Entre los factores de riesgo de mortalidad están principalmente comorbilidades como la diabetes mellitus, el uso de esteroides y pacientes inmunosuprimidos.
- El diagnóstico y el tratamiento tempranos, el manejo multidisciplinario y los cuidados continuos postinfección son esenciales para mejorar los resultados y reducir la mortalidad.
- La infección micótica siempre debe buscarse intencionadamente en aquellos pacientes inmunosuprimidos y con factores de riesgo debido a que pueden desarrollar mucormicosis en cualquier sitio. Las mucormicosis maxilofaciales suelen afectar al paladar donde puede ocurrir necrosis isquémica del mucoperiostio con destrucción ósea. También, se han notificado úlceras de mucormicosis en encía, labios, cresta alveolar, mejillas, lengua y mandíbula.

#### **6.2 Recomendaciones**

- Para un manejo exitoso de esta patología recomiendan un enfoque precoz, multimodal, que incluya la interrupción o reversión de los factores predisponentes; Por eso es de suma importancia realizar un diagnóstico certero e iniciar un tratamiento oportuno y dirigido para evitar complicaciones y elevar la tasa de mortalidad.

- La mucormicosis se debe tratar en conjunto con un equipo multidisciplinario para otorgar el máximo beneficio del paciente ya que la necrosis afecta varios tejidos.
- La asociación entre el COVID-19 y la mucormicosis ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 mal controlada e inmunosupresión, las formas clínicas más comunes son la rino-orbitaria-cerebral y la pulmonar, el espectro clínico es inespecífico, generando dificultad para el diagnóstico temprano. Por lo tanto, se resalta la importancia de los estudios integrales y multidisciplinarios tempranos para su diagnóstico e inicio de tratamiento oportuno.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## REFERENCIAS

1. Janjua OS, Shaikh MS, Fareed MA, Qureshi SM, Khan MI, Hashem D, et al. Dental and Oral Manifestations of COVID-19 Related Mucormycosis: Diagnoses, Management Strategies and Outcomes. Vol. 8, Journal of Fungi. 2022.
2. Mohammadi F, Badri M, Safari S, Hemmat N. A case report of rhino-facial mucormycosis in a non-diabetic patient with COVID-19: a systematic review of literature and current update. BMC Infect Dis [Internet]. 2021;21(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06625-3>
3. Dilek A, Ozaras R, Ozkaya S, Sunbul M, Itir E. COVID-19-associated mucormycosis: Case report and systematic review. Travel Med Infect Dis. 2021;44:102148.
4. 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;15:102146.
5. Zavaleta M, Espinoza J, Ávalos R, Alarorre S. Mucormicosis, reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Interna Mex. 2019;42(3):55–61.
6. Ramphul K, Verma R, Kumar N, Ramphul Y, Mejias S, Lohana P. Rising concerns of mucormycosis (Zygomycosis) among covid-19 patients; an analysis and review based on case reports in literature. Acta Biomed. 2021;92(4).
7. Machado JA, Morales D, Armenta JS, Pérez ML, Cárdenas AZ. Mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada con COVID- 19 y factores relacionados a la mortalidad. revisión sistemática. Rev ORL. 2025;16:1–21.
8. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. Mycopathologia [Internet]. 2020;185(4):599–606. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>
9. 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.
10. Alonzo-Pico OM, Guerrero Morán P, Córdoba J, Guepud-Guapaz A. Mucormycosis en pacientes inmunodeprimidos por el uso de esteroides en pacientes covid-19. *Rev Arbitr Interdiscip Ciencias la Salud SALUD Y VIDA*. 2021;5(1):33–43.
  11. Shah NN, Khan Z, Ahad H, Elderderly AY, Alomary MN, Atwah B, et al. Mucormycosis an added burden to Covid-19 Patients: An in-depth systematic review. *J Infect Public Health [Internet]*. 2022;15(11):1299–314. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.10.011>
  12. Gupta K, Singh A, Kalia A, Kandhola R. Anaesthetic considerations for post-COVID-19 mucormycosis surgery- A case report and review of literature. *Indian J Anaesth*. 2021;65(7):545–7.
  13. Ansari S, Malik J, Fernandes A, Keluskar V, Charantimath S. COVID-19 associated rhinomaxillary mucormycosis: a case series and review of literature. *Brazilian J Oral Sci*. 2022;21:1–12.
  14. Ahmed E, Abou-Bakr A, Hussein RR, El-Gawish AA, Ras A bakr E, Ghalwash DM. Oral mucormycosis in post-COVID-19 patients: A case series. *Oral Dis*. 2021;(July):1–2.
  15. Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaisy S, Getso MI, Alijani N, Badali H, et al. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Mycoses*. 2021;64(8):798–808.
  16. Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral Mucormycosis and COVID-19 Pneumonia. *J Med Cases*. 2021;12(3):85–9.
  17. Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep [Internet]*. 2021;82(April):105957. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105957>
  18. Samaranayake LP, Fakhruddin KS, Ngo HC, Bandara HMNM, Leung YY.

- Orofacial Mycoses in Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Int Dent J* [Internet]. 2022;72(5):607–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.02.010>
19. Mehrabi Z, Salimi M, Niknam K, Mohammadi F, Mamaghani HJ, Sasani MR, et al. Sinoorbital Mucormycosis Associated with Corticosteroid Therapy in COVID-19 Infection. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2021;2021(July 2020):1–7.
  20. Elguera-Falcón F, Cumpa-Quiróz R. Mucormycosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19. *Rev la Soc Peru Med Interna*. 2020;33(4):176–82.
  21. Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, Rikhtehgar MH, Rezaei Kanavi M, Farjad R. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(4):NP11–6.
  22. Tavakolpour S, Irani S, Yekaninejad MS, Alimardi M, Hasibi M, Abdollahi H, et al. Risk Factors of COVID-19 Associated Mucormycosis (CAM) in Iranian Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Mycopathologia* [Internet]. 2022;5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00670-5>
  23. Venugopal A, Marya A. Palatal mucormycosis in a patient with SARSCoV-2 infection. *JAMC*. 2021;193(32):E1254.
  24. Royero-León C, Sojo-Milano M, Pérez-Castro L, Barazarte-Sánchez D, Golaszewski J, Muñoz-Gelvez R, et al. Mucormycosis asociada a la COVID-19 en Venezuela: consideraciones en torno a un caso y revisión de la literatura. *Invest Clin*. 2023;64(2):206–25.
  25. Escobar DF, Uribe JM, Riffo SM. Mucormycosis de cabeza y cuello: Actualización en el diagnóstico y manejo médico-quirúrgico. Una revisión narrativa. *Rev Asoc Odontol Argent* 2023. 2023;111(3):1–7.
  26. Pasternak M, Olszanecki R. Mucormycosis in head and neck area - the emerging health problem in COVID-19 pandemic. The perspective of a dental practitioner. *Folia Med Cracov*. 2021;61(2):117–27.
  27. Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S, et al.

- COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):722–31.
28. Khiabani K, Amirzade-Iranaq M, Ahmadi H. An Update on COVID- 19 Associated Mucormycosis Characteristics, Risk Factors, and Outcomes: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2023;17:282–295.
  29. Owaysee H, Reza A. Mortality after Covid-19- related Mucormycosis in Critically ill Patients: A Systematic Review. *EJCMPR.* 2023;2(5):187–93.
  30. Bhattacharyya, A, Sarma B, J. S. Rhino- orbital- cerebral- mucormycosis in COVID- 19: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2021;53:317–27.
  31. Dolatabadi S, Bakhshae M, Hosseinpoor M, Noghani AA, Afzalzadeh M, Roshanzamir I, et al. Mortality and Morbidity among COVID-19- Associated Mucormycosis Patients in Iran: A Prospective Cohort Study. *Adv Infect Dis.* 2023;13(03):407–23.
  32. Afzal S, Nasir M. Aspergillosis and Mucormycosis in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2022;32(5):639–45.
  33. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2022;3(7):e543–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
  34. Sigera LSM, Denning DW. A Systematic Review of the Therapeutic Outcome of Mucormycosis. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2024;11(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad704>
  35. Jaritza LN, Anzules-Guerra B, Milian-Hernández J. Mucormicosis asociada a covid-19: revisión de la literatura. *Rev Científica Arbitr en Investig la Salud “GESTAR”.* 2022;5(10):22–39.
  36. Pomarada ME, Ramirez LI, Rea AE, Morales SD, Cohen RI, Karaben VE. Mucormicosis asociada a COVID-19. Revisión de la literatura para odontólogos. *Rev Asoc Odontol Argent.* 2022;110(2):1–9.
  37. Murugavel A, Raghunathan S, Ramakrishnan J. A Systematic Review and

- Global Meta-analysis of Secondary Fungal Infections Associated with COVID-19. MedRxiv. 2024;
38. Kamat M, Datar U, Byakodi S, Kamat S, Kumar VV. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region : A systematic review. *J Clin Transl Res*. 2022;8(1):31–42.
  39. Watanabe A, So M, Mitaka H, Ishisaka Y, Takagi H, Inokuchi R, et al. Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia* [Internet]. 2022;187(2–3):271–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8>
  40. Ostovan VR, Tabrizi R, Bazrafshan H, Bahrami Z, Khazraei H, Khazraei S, et al. Mortality-Related Risk Factors for Coronavirus Disease (COVID-19)-Associated Mucormycosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. 2022;16(4):143–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12281-022-00440-2>
  41. Sáenz C, Solares P, Medina P, Argueta V, Orozco R. Mucormicosis rinocerebral en el Hospital General San Juan de Dios, Guatemala. *Rev médica (Colegio Médicos y Cir Guatemala)*. 2021;160(2):144–7.
  42. Deek AJ, Boukovalas S, Rathfoot CJ, Gotcher JE. Rhinocerebral Mucormycosis as a Sequelae of COVID-19 Treatment: A Case Report & Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(2):333–40.
  43. Mantilla-Hernandez JC, Villada-Murillo MF, Mendoza-Mogollón ET. Análisis patológico en un paciente inmunodeprimido con mucormicosis: presentación de caso. *Rev Médicas UIS*. 2024;37(1):87–93.
  44. Lizarazo-Niño JF, Cruz-Mojica P, Chinome-Araque S, Olarte-Ardila R, Archila-López F, Lizarazo-Ortega DA. Mucormicosis rino-orbito-cerebral angioinvasiva en dos pacientes diabéticos con COVID-19. *Acta Médica Colomb*. 2023;48(4):1–5.
  45. López DC, Castañeda EGR, Arévalo CEC, Rivera JGC, Moctezuma AA. Mucormicosis rino-órbito-cerebral: casuística en un hospital de tercer nivel en México, en 3 años. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2022;44(1):23–9.

46. Frías-De-León MG, Pinto-Almazán R, Hernández-Castro R, García-Salazar E, Meza-Meneses P, Rodríguez-Cerdeira C, et al. Epidemiology of systemic mycoses in the covid-19 pandemic. *J Fungi*. 2021;7(7):1–26.
47. Ghasemi S, Dashti M, Fahimipour A, Daryakenari G, Mirzaei F, Akbari F, et al. Onset of Mucormycosis in Patients with COVID-19: A Systematic Review on Patients' Characteristics. *Eur J Dent*. 2023;17(1):24–38.
48. Bhatt K, Agolli A, H. Patel M, Garimella R, Devi M, Garcia E, et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries*. 2021;9(1):e126.
49. Quintero Bauman A, Lugo Machado JA, Sainz Fuentes N, del Carmen Arellano Rodríguez I, Canche Martín EM, Reina Loaiza JR, et al. Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19. *Med Interna Mex*. 2023;39(5):734–42.
50. Bhambhani D, Bhambhani G, Thomas S, Bhambhani S, Parlani S, Tandon R. Comparison Between Pre-COVID and Post-COVID Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2024;23(1):135–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12663-023-02028-w>
51. Afzal S, Nasir M. Aspergillosis and Mucormycosis in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-analysis. *MedRxiv*. 2021;
52. Nagalli S, Kikkeri NS. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. *Infez Med*. 2021;29(4):504–12.
53. Nambiar M, Varma SR, Jaber M, Sreelatha S V., Thomas B, Nair AS. Mycotic infections–mucormycosis and oral candidiasis associated with Covid-19: a significant and challenging association. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2021;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.1967699>
54. Torres Hastahuamán CS. Conocimientos y actitudes sobre la COVID-19 en estudiantes de odontología de la Universidad Norbert Wiener en el 2020 [Internet]. Universidad Privada Norbert Wiener; 2020 [cited 2021 Aug 14]. Available from: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/4294>

55. Baños-Rodríguez TE, Hernández-López RA, Vidales-Santiago JA, Vela-Aguilar A, Reyes-Méndez E, Mata-Villanueva FU, et al. Mucormicosis maxilar asociado a COVID-19, tratamiento médico-quirúrgico y manejo multidisciplinario. Reporte de caso. *Rev Sanid Milit.* 2023;77(3):1–8.
56. Velasco JC, Vargas LJ, García L, Torres IJ, González IC. Mucormicosis oral asociada a COVID-19 y diabetes mellitus: descripción de un caso. *Biomédica.* 2024;44(1):10–5.
57. Jiménez-Ruiz A, García-Grimshaw M, Ruiz-Sandoval JL. Neurologic manifestations of COVID-19. *Gac Med Mex [Internet].* 2020 [cited 2021 Aug 20];156:258. Available from: [www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)
58. Checchi V, Bellini P, Bencivenni D, Consolo U. COVID-19 dentistry-related aspects: a literature overview. Vol. 71, *International Dental Journal.* Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 21–6.
59. Occidente HR De. Mucormicosis post-COVID-19. 2021;160(1):260–2.
60. Zhao D, Yu J, Zhang T, Du M, Yang Q, Li Z, et al. Impact of COVID-19 on advanced dental education: Perspectives of dental residents in Wuhan. *J Dent Educ.* 2021 Jun 1;85(6):756–67.
61. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109:102433.
62. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Jané-Salas E, López-López J, Estrugo-Devesa A. COVID-19 and oral lesions, short communication and review. *J Clin Exp Dent.* 2021;13(3):e287–94.
63. Barazarte D, Golaszewski J, Moro L, Benaim D, León CR, Pérez L. Mucormycosis associated with COVID-19 patients: a first report in Venezuela. *Lat Am J Oral Maxillofac Surg.* 2022;2(3):128–33.
64. González Insfrán R, Tornaco R, Lezcano Machi A, Pérez Giralda E, Mena Canata C. Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis associated with COVID-19. Case report and literature review. *Int J Med Surg Sci.* 2023;10:1–7.
65. Jiménez PS, Meza MF, Azcona RM, Aguirre JG. Mucormicosis rino-orbitaria en un paciente con diabetes mellitus y arritmia . Reporte de caso

- clínico Rhino-orbital mucormycosis in a patient with diabetes mellitus and arrhythmia . A case report. 2024;4(4):152–5.
66. Ibarra-González JO, González-Meléndez LA, Muñoz-Hernández G, Jorge Alberto JA, Sánchez-Santa Ana JR. Mucormicosis rino-orbito-cerebral: Reporte de caso y su abordaje en el Hospital Central Militar de México. *Rev Sanid Milit*. 2024;78(2):1–9.
  67. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4(1):1–9. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>
  68. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Phys Ther*. 2009;89(9):873–80.
  69. da Costa Santos C, de Mattos Pimenta C, Cuce Nobre M. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2007 [cited 2021 Mar 23];15(3):508–11. Available from: [www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)
  70. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Feb 25];73(9):712–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>
  71. OHRI OHRI. Newcastle-Ottawa quality assessment scale form for cohort studies. 2014.
  72. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 29];6:e011458. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
  73. Sharma A, Sharma A, Soubani AO. Epidemiology of COVID 19-Associated Mucormycosis in the United States. *Chest*. 2024;165(2):307–12.

74. Erami M, Raiesi O, Momen-Heravi M, Mirhendi H, Aboutalebian S, Getso MI, et al. COVID-19 associated mucormycosis (CAM) in Kashan, Iran: clinical presentations, risk factors, management, and outcomes. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2024;56(2):81–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2267669>
75. Fouad YA, Bakre HM, Nassar MA, Gad MOA, Shaat AAK. Characteristics and Outcomes of a Series of COVID-Associated Mucormycosis Patients in Two Different Settings in Egypt Through the Third Pandemic Wave. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4795–800.
76. Dravid A, Kashiva R, Khan Z, Bande B, Memon D, Kodre A, et al. Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India. *Mycoses*. 2022;65(5):526–40.
77. Nagarkar NM, Sahu V, Arora R, Pathak M, Shambharkar MS, Naveen P. Mortality and its determinants after an outbreak of post COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in Central India. *Int Ophthalmol*. 2023;43(7):2363–70.
78. Abdelsamie AM, Abdelazim HM, Elnems MG, Abdelhakam RB, Abdelalim AA. Covid-19-Related Acute Invasive Fungal Sinusitis: Clinical Features and Outcomes. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022;26(1):E152–7.
79. Mina Fayez S, Magdy Sabry S, Salah M, Maher M. Risk factors affecting outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in COVID-19 patients. *Egypt J Otolaryngol* [Internet]. 2023;39(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s43163-023-00406-2>
80. Sharma R, Rana AK, Sharma VK, Tyagi A, Gupta S, Yadav V. Mucormycosis during COVID-19 Pandemic: A Cataclysmic Association. *Clin Rhinol*. 2024;15(3):3–9.
81. Patel P, Patel M, Shah K. A Study Of Risk Factors, Complications, Prognostic Factors And Outcome Of Covid Associated Mucormycosis In A Tertiary Care Hospital Of South Gujarat. *Int J Med Sci Curr Res*. 2025;8(1):151–9.

82. Janipour M, Shahriari A, Faramarzi A, Owji SH, Golshannia ME, Kherad M, et al. Comparative Mortality and Risk Analysis in Mucormycosis Cases: Pre-Pandemic Versus COVID-19 Association. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;77(8):3040–8.
83. Sahin M, Yilmaz M, Mert A, Naghili B, Ravanbakhsh F, Varshochi M, et al. mucormycosis: The international ID-IRI study. *Med Mycol.* 2024;62(7):1–9.
84. Choksi T, Agrawal A, Date P, Rathod D, Gharat A, Ingole A, et al. Cumulative Mortality and Factors Associated with Outcomes of Mucormycosis after COVID-19 at a Multispecialty Tertiary Care Center in India. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(1):66–72.
85. Yadav V, Bhagat S, Goel K, Sibia RS, Sharma DK, Sidhu T, et al. Outcomes of COVID-19-associated mucormycosis epidemic in India: A prospective 2-year follow-up study. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg.* 2025;11(1):66–73.
86. Gaurkar SS, Deshmukh PT, Khan FQ. Post COVID rhino-cerebral mucormycosis at a tertiary hospital in Central India: a retrospective cohort study. *Egypt J Otolaryngol* [Internet]. 2024;40(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s43163-024-00707-0>
87. Zia Z, Sajadi MJ, Bazrafshan H, Khademi B, Janipour M. Survival and prognostic factors in rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A 3-year cohort study. *Sci Rep.* 2025;15(1):1–9.
88. Residente I, Cl H, Blesa UL, Mar A, Cl H, Blesa UL, et al. Mucormicosis rinocerebral. Una infección peligrosa 19. 2024;1–12.
89. Anand T, Mukherjee A, Satija A, Velamuri PS, Singh KJ, Das M, et al. A case control investigation of COVID-19 associated mucormycosis in India. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):1–12.
90. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, et al. Outcomes of surgical management in orbital cellulitis due to mucormycosis in patients recovered from COVID- 19. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2025;17(1):1. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331284><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5354527><http://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-49>

<http://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886>

91. Guerrero Y, Guerrero D. Manifestaciones orales relacionadas con la COVID-19. *Int J Odontostomat* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30];15(2):307–8. Available from: <https://www.doi.org/10.1111/odi.13555>
92. Portilla Robertson J, Reyes Castañeda E, Zeta Castañeda E, Santos Jaimes E, Alonso Moctezuma A. Mucormicosis rino-órbito-cerebral con manifestación palatina en un paciente diabético. A propósito de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilofac*. 2020;16(2–3):91–6.
93. Martín Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Rev Iberoam Micol*. 2021;38(2):91–100.
94. Virginia Reviglio M, Hausberger A, Osaba M, Nigatake Y, Inés González Castellanos M, Reviglio V. Mucormicosis rinoorbitaria en paciente diabético: a propósito de un caso. *Oftalmol Clínica y Exp*. 2024;17(1):105–9.
95. Zambrano C, Vera J, Napa V. Mucormicosis y post-COVID-19: sintomatología, diagnóstico y prevención a nivel mundial. *Rev Científica Salud BIOSANA*. 2025;5(2):148–60.
96. Benavente Garay F, González R, Daiub ME. Mucormicosis rino - órbito-cerebral pos- COVID. *Rev Nac* [Internet]. 2022;14(2):111–3. Available from: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2072-81742022000200111&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742022000200111&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
97. Oliveira D. Caso clínico MUCORMICOSIS RINO-ORBITO-CEREBRAL A PROPÓSITO DE UN CASO 1. 2024;40(1):64–9.
98. Lotto M, Strieder AP, Ayala Aguirre PE, Oliveira TM, Andrade Moreira Machado MA, Rios D, et al. Parental-oriented educational mobile messages to aid in the control of early childhood caries in low socioeconomic children: A randomized controlled trial. *J Dent*. 2020 Oct 1;101.

99. Sánchez Vargas KB, Ramírez Bustos A, Navarro Ocampo G. Mucormicosis rinocerebral e infección por SARS-CoV-2. Rev la Fac Med la UNAM [Internet]. 2021;32-42. Available from: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.6.04>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)