

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MUCORMICOSIS RINO-ÓRBITO-CEREBRAL ASOCIADA CON COVID-19 Y FACTORES RELACIONADOS A LA MORTALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis associated with COVID-19 and mortality-related factors: a systematic review

Juan Antonio LUGO MACHADO ¹; Diana Isabel ESPINOZA MORALES ¹; Janeth SERRANO ARMENTA ¹; Martha Lucía GUTIÉRREZ PÉREZ ²; Araceli ZAZUETA CÁRDENAS ¹

¹Universidad de Sonora Campus Cajeme, Ciudad Obregón Sonora, México

²Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

Correspondencia: otorrinox@gmail.com

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2025

Fecha de aceptación: 18 de abril de 2025

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2025

Fecha de publicación del fascículo: pendiente de publicación

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) emergió como una complicación grave durante la pandemia de COVID-19, especialmente en pacientes con diabetes mal controlada o tratados con corticosteroides. Esta infección rápida progresión, presenta altas tasas de mortalidad y plantea desafíos significativos en su diagnóstico y manejo. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar los factores clínicos asociados a la mortalidad en pacientes con MROC en el contexto de COVID-19. Método: Se llevó a cabo una revisión sistemática según las directrices PRISMA, utilizando bases de datos como Scopus, PUBMED y ScienceDirect, e incluyendo estudios originales en inglés publicados entre diciembre de 2019 y diciembre de 2024. La calidad de los estudios se evaluó con la Escala Newcastle-Ottawa. Se realizó un análisis descriptivo de medidas como razones de momios (OR), riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %), considerando significativas aquellas asociaciones cuyo IC no incluía el valor nulo. No se efectuó metaanálisis debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios.

Resultados: Se identificaron 16 estudios que mostraron una mortalidad entre el 4.8 % y el 66.7 %. Los principales factores de riesgo asociados con la mortalidad incluyeron diabetes mellitus (67.64 %-95.33 %), uso de corticosteroides (72.3 %-74 %), edad avanzada y extensión intracraneal u orbitaria de la infección. El diagnóstico temprano y el tratamiento combinado (quirúrgico y médico) mejoraron significativamente las tasas de supervivencia. Discusión: La MROC asociada a COVID-19 está fuertemente vinculada a la diabetes y al uso de corticosteroides, que debilitan el sistema inmunológico y favorecen la infección fúngica. La extensión de la infección al sistema nervioso central o a las órbitas incrementó significativamente la mortalidad. Los estudios destacaron la importancia de un enfoque multidisciplinario y el manejo agresivo para mejorar los resultados. Conclusiones: La MROC relacionada con COVID-19 es una complicación grave con alta mortalidad, asociada principalmente a diabetes, uso de corticosteroides y extensión de la infección. Se requiere un diagnóstico temprano y un tratamiento combinado para mejorar la supervivencia. Futuras investigaciones deben enfocarse en estudios prospectivos y multicéntricos para optimizar las estrategias de prevención y manejo.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; mucormicosis; órbita; nariz; cerebro; mortalidad

SUMMARY: Introduction and Objective: Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) emerged as a severe complication during the COVID-19 pandemic, particularly in patients with poorly controlled diabetes or those treated with corticosteroids. This rapidly progressing infection presents high mortality rates and significant challenges in diagnosis and management. The objective of this systematic review was to analyze the clinical factors associated with mortality in patients with COVID-19-related ROCM. Methods: A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, using databases such as Scopus, PUBMED, and ScienceDirect. Original studies published in English between December 2019 and December 2024 were included. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. A descriptive analysis was performed based on odds ratios (OR), relative risks (RR), and 95 % confidence intervals (95 % CI) reported in the included studies. Associations were considered statistically significant when the confidence interval did not include the null value. A meta-analysis was not performed due to methodological heterogeneity among the studies. Results: Sixteen studies were identified, reporting mortality rates ranging from 4.8 % to 66.7 %. Major risk factors associated with mortality included diabetes mellitus (67.64 %-95.33 %), corticosteroid use (72.3 %-74 %), advanced age, and intracranial or orbital extension of the infection. Early diagnosis and combined treatment (surgical and medical) significantly improved survival rates. Discussion: COVID-19-associated ROCM is strongly linked to diabetes and corticosteroid use, both of which impair immune response and facilitate fungal infection. Infection extension to the central nervous system or orbits markedly increased mortality. The studies emphasized the importance of a multidisciplinary approach and aggressive management to improve patient outcomes. Conclusions: COVID-19-related ROCM is a life-threatening complication with high mortality, primarily associated with diabetes, corticosteroid use, and infection spread. Early diagnosis and combined therapeutic strategies are essential to improve survival. Future research should focus on prospective, multicenter studies to optimize prevention and management strategies.

KEYWORDS: COVID-19; mucormycosis; orbit; nose; brain; mortality

INTRODUCCIÓN

El coronavirus 2 es el responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), conocido

comúnmente como coronavirus, fue responsable de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y pertenece a la familia Coronaviridae

[1]. El aumento de casos de COVID-19 en la India durante la segunda ola de la pandemia se relacionó con un aumento en los casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) después de la infección por COVID-19 [2, 3]. La MOCR es una infección oportunista poco común con invasión de los vasos sanguíneos por hifas fúngicas, infarto y necrosis del tejido del huésped. Esta revisión analiza la epidemiología, los factores de riesgo, la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de la MROC [4–7]. Los hongos oportunistas, pertenecientes al orden Mucorales, son responsables de esta infección mortal de rápida progresión [8]. Las infecciones por Mucor se han vuelto más comunes en todo el mundo y se encuentran con una prevalencia cada vez mayor entre grandes poblaciones con diabetes no controlada, especialmente en países en desarrollo como India y China [9, 10]. Prakash señala que Europa concentró la mayor parte de los casos (34 %), seguida por Asia (31 %) y América del Norte o del Sur (28 %). Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que algunos países asiáticos han subestimado la prevalencia durante este periodo. No obstante, India ha reportado un aumento continuo en el número de casos [11]. Esta infección puede ser causada directamente por una invasión fúngica o puede ocurrir en presencia de otros factores de riesgo, a saber, enfermedades debilitantes crónicas, típicamente en individuos inmunocomprometidos [12, 13]. La mayoría de los casos (alrededor del 60 %–80 %) afectan a personas con diabetes mal controlada, especialmente a aquellas que presentan cetoacidosis [14, 15], las neoplasias hematológicas constituyen una segunda causa predisponente importante [15]. Otros factores de riesgo incluyen neutropenia, trasplante de órganos sólidos y médula ósea, enfermedad de injerto contra huésped, quimioterapia, uso indiscriminado de corticosteroides o terapia inmunosupresora, abuso de drogas intravenosas, trauma, SIDA, prematuridad neonatal, desnutrición y condiciones que causan sobrecarga de hierro como hemodiálisis, hemocromatosis y terapia con

deferoramina [15–17]. La MROC puede ocurrir en humanos de cualquier edad, género o raza y rara vez puede afectar a individuos sanos, y la afectación puede ser unilateral y permanece así en la mayoría de los casos [16, 18]. La mayoría de los casos se manifiestan como una infección aguda con un desarrollo rápido y severo (que progresa en pocos días); sin embargo, las infecciones crónicas (que se desarrollan a lo largo de semanas a meses) son poco frecuentes [19, 20].

Los tres estadios de progresión de MROC son: Estadio I, que corresponde a la infección de la mucosa nasal y de los senos paranasales; Estadio II, que implica la afectación orbitaria; y Estadio III, que se refiere a la afectación cerebral [21–24].

Por otro lado, la tasa de mortalidad general de mucormicosis para Ostovan [25] es del 28 %, sin embargo, varía del 46 % [26] 24 % [27] 30 al 80 % [28] considerando los tipos de síndrome clínico de mucormicosis. En los países en desarrollo, la diabetes mellitus es la causa subyacente más común de mucormicosis [29]. De manera similar, en nuestro estudio, como los artículos incluidos se informan de India, Irán, Egipto, México y Turquía, el factor de riesgo más prevalente para contraer mucormicosis es la diabetes mellitus. La enfermedad subyacente determina la presentación clínica de la mucormicosis (es decir, la diabetes predispone más a los pacientes a la mucormicosis rinoorbitaria, mientras que los pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes se presentan más comúnmente con mucormicosis pulmonar, diseminada y gastrointestinal).

Por lo tanto, la presentación clínica más común de la mucormicosis difiere entre los países desarrollados y en desarrollo dependiendo de la prevalencia de las diversas comorbilidades o factores de riesgo [30]. Algunos autores [31–33] propone que la desregulación inmunitaria de COVID-19 puede predisponer a los pacientes a la MROC, en particular a aquellos con enfermedad asintomática. El aumento repentino de la incidencia de la mucormicosis en la pandemia de COVID-19 plantea la

posibilidad de que la infección por COVID-19 pueda predisponer a la mucormicosis. Esto puede ocurrir directamente a través de su impacto en el sistema inmunológico o indirectamente debido a intervenciones relacionadas con la prevención y el manejo de la COVID-19 [34]. Cabe mencionar que nuestro conocimiento actual sobre el vínculo entre COVID-19 y mucormicosis es incompleto, se basa en análisis observacionales y queda invalidado por la experimentación básica. Un vínculo entre ambas infecciones podría ser a través de las alteraciones bioquímicas causadas por la infección viral, la diabetes mellitus y la terapia con corticosteroides solo contribuyen a dicha alteración [35]. Para Saleeb la epidemia de mucormicosis fue precipitada por una confluencia única de factores de riesgo: diabetes mellitus, uso generalizado de esteroides y quizás la propia infección por SARS-CoV-2 [36]. Otros autores como Chokis [37] señalan que un factor que se asoció a mayor mortalidad en su estudio fue subgrupo de pacientes con COVID-19 grave o que presentan enfermedad orbitaria grave tienen más probabilidades de morir dentro de los 10 días posteriores al ingreso. Para Singh [38] encontró en su seguimiento a mediano plazo que la edad avanzada en el momento de la presentación, los niveles elevados de IL-6 y la afectación sinusal bilateral son predictivos de una mayor mortalidad, mientras que el desbridamiento quirúrgico es significativamente protector contra la mortalidad en pacientes. Investigaciones en nuestra región encontraron antes de la pandemia de COVID19 que la Edad <64 años, PCR $\leq 23,1$ mm/L, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 13,2 \times 1000/\mu\text{l}$ y ausencia de erosión ósea en la tomografía simple, estadio rino-orbitario se asociaron a una mejor supervivencia [39], también Quintero Bauman [40] describe que los factores vinculados a la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19 incluyeron la presencia de dos o más comorbilidades y el tipo de intervención quirúrgica realizada. Autores como Cag [41] encontró que las infecciones nosocomiales y la exposición previa

a antimicóticos fueron factores independientes asociados con la mortalidad, por otro lado, Nitin M. Nagarkar describe que la presencia de extensión al SNC aumentó significativamente el riesgo de mortalidad [28]. Por lo anterior, y con la finalidad de analizar los factores clínicos asociados a la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral en el contexto de COVID-19, nos dimos a la tarea de hacer una búsqueda sistemática de la literatura que incluyera los artículos desde el 2019 al 2024.

MATERIAL Y MÉTODO

Esta revisión está registrada en la base de datos PROSPERO con el número de registro CRD42021291082 (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42021291082>).

Se realizó una revisión sistemática de la literatura por dos investigadores de forma independiente siguiendo la metodología adecuada a los objetivos propuestos en esta investigación, debido a que se busca la prevalencia de trastornos mentales en médicos en formación. Se utilizó la metodología de revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA [42, 43] para guiar la búsqueda de documentos relevantes en las bases de datos electrónicas Scopus, PUBMED y Science Direct en el idioma inglés, con las palabras claves en PubMed ("*Rhino-orbito-cerebral mucormycosis*" [Title/Abstract] OR "*ROC mucormycosis*" [Title/Abstract] OR "*orbital mucormycosis*" [Title/Abstract]) AND ("*COVID-19*" [MeSH Terms] OR "*COVID-19*" [Title/Abstract]) AND ("*mortality*" [MeSH Terms] OR "*mortality*" [Title/Abstract]), ScienceDirect ("*Rhino-orbito-cerebral mucormycosis*" OR "*ROC mucormycosis*" OR "*orbital mucormycosis*") AND ("*COVID-19*") AND ("*mortality*") y Scopus (TITLE-ABS-KEY("*Rhino-orbito-cerebral mucormycosis*" OR "*ROC mucormycosis*" OR "*orbital mucormycosis*")) AND (TITLE-ABS-KEY("*COVID-19*")) AND (TITLE-ABS-KEY("*mortality*")) en el periodo del diciembre 2019 a diciembre 2024. Para la calidad

y el riesgo de sesgo de los estudios se utilizó la calificación con la Escala Newcastle-Ottawa [44, 45].

Se establecieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

Artículos de habla inglesa

Artículos originales

Artículos que incluyan en el título las variables de interés

Criterios de exclusión

Artículos de habla diferente a la inglesa

Diseños diferentes a los estudios originales, como revisiones narrativas, revisiones de alcance, artículos relacionados con COVID19, y los que incluyan población diferente a médicos residentes.

Criterios de eliminación

Artículos con poblaciones diferentes a COVID 19 y mucormicosis rino orbito cerebral, que evaluara otros aspectos como tratamientos, radiología, artículos no accedidos por costo y cartas al editor.

Proceso de recolección de datos

Se utilizó el sistema Rayyan [46, 47] para evaluar los resúmenes y eliminar duplicados. Los resúmenes fueron leídos y evaluados, según los criterios de elegibilidad por un revisor, así como los textos completos, luego de la primera etapa de resúmenes.

Para el análisis estadístico, se optó por un enfoque descriptivo y exploratorio, dado que la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos impidió la realización de un metaanálisis formal. Se procedió a la extracción sistemática de medidas de asociación reportadas en cada estudio, tales como la razón de momios (odds ratio, OR), el riesgo relativo (relative risk, RR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se consideraron estadísticamente significativas aquellas asociaciones cuyo intervalo de confianza no incluía el valor nulo, es decir, un OR o RR igual a 1. Los datos obtenidos permitieron identificar los principales factores clínicos asociados a la mortalidad, y se compararon sus magnitudes para establecer su

relevancia relativa. Este análisis permitió interpretar de manera integral los hallazgos de los estudios primarios, destacando patrones comunes y factores de riesgo predominantes. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante la Escala Newcastle-Ottawa, lo cual permitió ponderar la robustez de los resultados reportados.

RESULTADOS

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo PRISMA correspondiente al proceso de selección de estudios incluidos en esta revisión sistemática. Inicialmente se identificaron 216 registros a partir de las bases de datos electrónicas (PubMed, ScienceDirect y Scopus). Tras la eliminación de duplicados ($n = 78$) y la exclusión de títulos no pertinentes o diseños diferentes al requerido ($n = 62$), se evaluaron 76 resúmenes, de los cuales 29 artículos pasaron a revisión a texto completo. Finalmente, 16 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados en el análisis cualitativo. En la Figura 1 se visualizan los principales factores de riesgo evaluados en relación con su impacto sobre la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada a COVID-19. Cada factor está representado junto con los estudios que aportaron datos relevantes, y se muestra el valor de la razón de momios (OR) y del riesgo relativo (RR), ambos acompañados de sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). La interpretación de estos resultados se fundamenta en la observación de si los IC cruzan la línea de referencia en 1, lo cual indicaría ausencia de asociación estadísticamente significativa. En aquellos casos donde los IC no incluyen el valor nulo, se infiere una relación significativa entre el factor de riesgo y la mortalidad, permitiendo así destacar los determinantes clínicos más relevantes en los estudios analizados.

Primero, Moorthy et al. [48] realizaron un análisis retrospectivo para investigar las características clínicas y los resultados de la mucositis

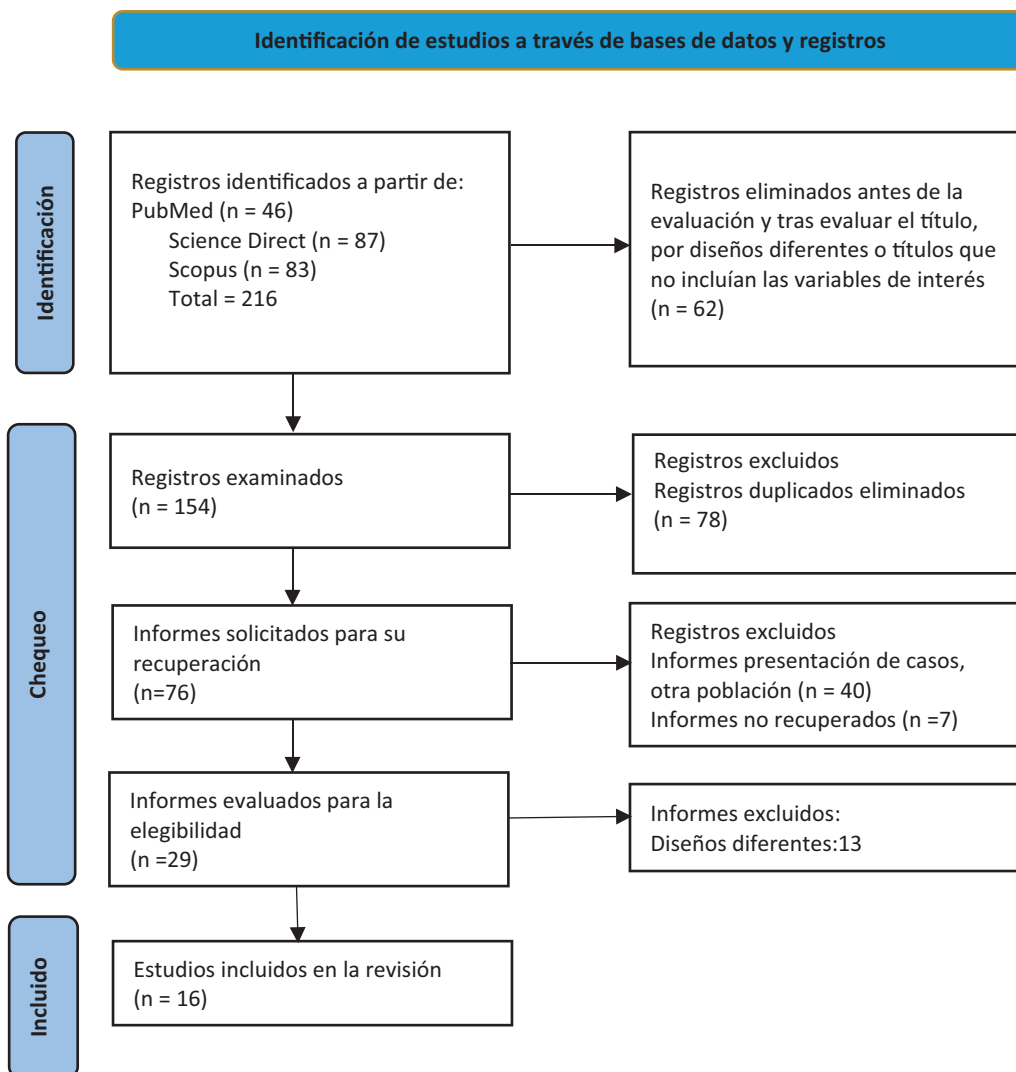


Figura 1. Diagrama PRISMA

relacionada con la COVID-19 en tres centros académicos de la India. El estudio, que incluyó a 202 pacientes tratados entre abril y julio de 2021, reportó una tasa de mortalidad del 18,31 %. Entre los factores que predicen un mal pronóstico se encuentran la edad avanzada, los niveles más altos

de HbA1c y el agrandamiento orbitario. Aunque las conclusiones estuvieron limitadas por el diseño retrospectivo y la insuficiencia de datos, se destacaron por la inclusión de una cohorte multidisciplinaria y por su puntuación moderada (5/9) en la escala de Newcastle-Ottawa (Tabla 1 -Anexo1-).

En contraste, Dravid et al. [49] realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital universitario de Pune, India, para evaluar la epidemiología, la presentación clínica y el tratamiento de esta infección. En nuestro estudio, que incluyó a 59 pacientes diagnosticados entre abril de 2020 y agosto de 2021, la tasa de mortalidad fue del 25,4 %. Los factores significativamente asociados con la mortalidad incluyeron el índice de gravedad pulmonar, la cetoacidosis diabética y las complicaciones cerebrovasculares. A pesar de sus limitaciones, logró una puntuación media-alta (6/9) con puntos fuertes importantes que incluyen el análisis de un solo centro y la falta de datos, el enfoque multidisciplinario y el seguimiento posterior al tratamiento (Tabla 1 -Anexo1-).

De manera similar, Keshri et al. [50] se centran en el diseño de un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo para tratar la mucositis orbitaria asociada con COVID-19. Este estudio retrospectivo incluyó a 148 pacientes (184 ojos), con una edad media de 51,7 años y predominio masculino (70 %). Informaron una tasa de mortalidad del 22 %, lo que enfatizó el uso de pistas anatómicas para procedimientos quirúrgicos como la resección y la resección. La falta de directrices previas claras también fue una limitación, pero el abordaje sistemático y anatómico fue una gran ventaja. Este trabajo está calificado como promedio (5/9) (Tabla 1 -Anexo1-).

Singh et al. [38] analizaron factores asociados con la mortalidad en pacientes con mucormicosis nasoorbitaria (CAROM) durante el seguimiento. Este estudio doble ciego incluyó a 189 pacientes, el 93,6 % de los cuales tenían diabetes. La tasa de mortalidad general fue del 45 %, mientras que la tasa de mortalidad relacionada con CAROM fue del 25 %. Entre los factores de riesgo identificados se encuentran la edad avanzada, los niveles elevados de IL-6 y el estado de la enfermedad bilateral. Sin embargo, se ha demostrado que la cirugía reduce significativamente la mortalidad. A pesar del posible sesgo debido a la pérdida durante

el seguimiento, un análisis multivariado sólido fortaleció los resultados y logró una puntuación alta (7/9) (Tabla 1 -Anexo1-).

Finalmente, Fakhima et al. [51] estudiaron las características clínicas y la diversidad micológica de la mucositis relacionada con COVID-19 en Irán. Este estudio transversal incluyó a 65 pacientes con una edad media de 51,7 años, de los cuales el 72,3 % eran varones. La diabetes mellitus y el uso de corticosteroides fueron factores de riesgo comunes. La tasa de mortalidad global fue del 24,6 % y la combinación de cirugía y tratamiento antimicótico mejoró la tasa de supervivencia en un 78,7 %. Aunque la falta de aleatorización fue una limitación, la especificidad de la identificación micológica fue una fortaleza notable. Este estudio recibió una calificación media (5/9) (Tabla 1 -Anexo1-).

Thakur et al. [52] realizaron un análisis retrospectivo de las características clinicopatológicas y microbiológicas de la mucormicosis rino-orbitaria durante la segunda ola de COVID-19. Este estudio, llevado a cabo en el Departamento de Patología del Shri Guru Ram Rai Institute, India, incluyó a 25 pacientes histológicamente diagnosticados, en su mayoría con antecedentes de COVID-19. Los resultados indicaron altos índices de morbilidad en pacientes con diabetes, con un diagnóstico histológico consistente en el 78.9 % de los casos que presentaron cultivos positivos. Aunque se destacó el análisis integrado de datos histológicos y microbiológicos como una fortaleza clave, el tamaño de la muestra y la falta de seguimiento limitado fueron importantes restricciones. Dado que fue un estudio descriptivo, no se aplicó la escala Newcastle-Ottawa (Tabla 1 -Anexo1-).

Por su parte, Nair et al. [53] llevaron a cabo un estudio retrospectivo para identificar los factores asociados con resultados adversos en mucormicosis asociada a COVID-19. Este trabajo, realizado en el PSG Institute of Medical Sciences and Research, incluyó a 104 pacientes hospitalizados con una edad promedio de 53,7 años, en su mayoría hombres (88

y con diabetes (97). Entre los hallazgos principales se reportó una mortalidad del 16,35 %, asociada a niveles elevados de HbA1c, enfermedad renal crónica (CKD), ingreso a la UCI y procedimientos como la evisceración orbitaria. Este análisis se destacó por su enfoque detallado y la inclusión de un análisis multivariante, aunque se limitó por su dependencia en datos de un único centro y la ausencia de un grupo control. Este estudio recibió una calificación de 6/9 en la escala Newcastle-Ottawa, indicando buena calidad para estudios observacionales (Tabla 1 -Anexo1-).

Por otro lado, Muraleedharan et al. [54] realizaron un análisis comparativo retrospectivo para explorar las características clínicas y epidemiológicas de la mucormicosis rino-orbitaria antes y durante la pandemia de COVID-19. Este estudio, desarrollado en el PGIMER en Chandigarh, India, analizó 477 casos distribuidos en tres periodos: prepandemia, pandemia preepidémica y pandemia epidémica. Los resultados destacaron un aumento significativo de casos durante la pandemia y una reducción de la mortalidad al 10 % durante la fase epidémica. La fortaleza principal del estudio fue su enfoque comparativo a través de múltiples periodos, aunque la falta de seguimiento a largo plazo representó una limitación importante. Este trabajo obtuvo una calificación de 7/9 en la escala Newcastle-Ottawa, lo que refleja una alta calidad para estudios observacionales (Tabla 1 -Anexo1-).

Fazeli et al. [55] realizaron un estudio observacional retrospectivo para analizar la incidencia, factores de riesgo, características clínicas, tratamiento y pronóstico de la mucositis relacionada con COVID-19. El estudio, realizado en un hospital universitario en Kermanshah, Irán, incluyó a 12 pacientes diagnosticados con COVID-19 y mucositis. Como resultado, la tasa de mortalidad fue del 66,7 % y la diabetes y el uso de corticosteroides se identificaron como principales factores de riesgo. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra y la limitación del análisis a un solo centro fueron limitaciones importantes. Este estudio recibió

una puntuación de 6/9 en la escala de Newcastle-Ottawa, lo que indica una calidad media (Tabla 1 -Anexo1-).

Rajabi et al. [56] evaluaron factores de riesgo, síntomas y predictores de resultados en pacientes con mucositis relacionada con COVID-19 en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en siete hospitales universitarios de Irán. El estudio incluyó a 132 pacientes, el 94,7 % de los cuales tenían diabetes, y la gravedad de la COVID-19 junto con el uso excesivo de esteroides fueron los principales factores asociados con peores resultados. Uno de los puntos fuertes de este estudio fue su diseño multicéntrico. Esto permitió una mayor generalización de los resultados. Sin embargo, el carácter retrospectivo y las diferencias en la práctica clínica entre centros limitaron los resultados. Este estudio recibió una calificación de 8/9, lo que refleja su alta calidad (Tabla 1 -Anexo1-).

Con un enfoque similar, Kordjazi et al. [57] analizaron los síntomas de la mucositis, los factores de riesgo y las complicaciones en pacientes con COVID-19 a través de un estudio de caso en el Hospital Loghman Hakim de Teherán, Irán. Este análisis incluyó a 47 pacientes con diabetes o hiperglucemia no controlada, con una tasa de mortalidad del 40 %. Además, la ventilación mecánica y las infecciones secundarias se asociaron con una mayor gravedad y mortalidad. Aunque este estudio proporcionó información detallada sobre las complicaciones, tuvo limitaciones que incluyen un tamaño de muestra pequeño, enfoque en un solo centro y diseño retrospectivo. Este estudio también recibió una calificación de 6/9, lo que indica una calidad moderada (Tabla 1 -Anexo1-).

Fátima et al. [58] realizaron un estudio observacional prospectivo en el norte de la India con el objetivo de evaluar los factores de riesgo, el diagnóstico y los resultados de la mucositis durante la pandemia de COVID-19. Este estudio incluyó a 51 pacientes, 45 de los cuales fueron confirmados clínicamente, la mayoría de los cuales tenían antecedentes de COVID-19 (91 %) y diabetes (87

%). Como resultado, se descubrió que la diabetes, la COVID-19 previa y el uso de corticosteroides eran factores de riesgo importantes, y la tasa de mortalidad alcanzó el 17 %. Además, el diagnóstico precoz y el tratamiento combinado (médico y quirúrgico) han mejorado significativamente las tasas de supervivencia. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra, la baja tasa de positividad del cultivo (62 %) y la falta de grupos de control limitaron el estudio, que obtuvo una calificación de 6/9, lo que indica una calidad moderada (Tabla 1 -Anexo1-).

Por otro lado, Nagarkar et al. [59] analizaron la mortalidad relacionada con la mucositis y sus determinantes después de la COVID-19 en un centro de referencia del centro de la India en un estudio retrospectivo de 211 pacientes. La mayoría eran hombres (70 %), la edad media era 50,7 años, el 82 % tenía diabetes y el 74 % tomaba esteroides. La tasa de mortalidad acumulada fue del 4,8 %. Hubo un riesgo significativamente mayor asociado con la dilatación del SNC, 18,4 % el día 10 y 18,4 % el día 60 (HR: 6,71). Sin embargo, la cirugía y el tratamiento con anfotericina B redujeron la mortalidad, a pesar de basarse en un registro retrospectivo y no incluir pacientes sin tratamiento estándar, el estudio proporcionó un análisis completo y fue calificado con 7/9. Fue de calidad media alta (Tabla 1 -Anexo1-).

Finalmente, Rudramurthy et al. [60] realizaron un estudio retrospectivo en una universidad de Chandigarh, India, con el objetivo de caracterizar las infecciones por *Rhizopus* y *Homothallicus* en comparación con *R. Arijii* como resultado del análisis de 631 casos, 43 casos fueron atribuidos a *R. Homothallicus* tiene una tasa de mortalidad más baja (9,8 %) en comparación con *R. Arijii* (39,1 %). En este estudio, identificamos diferencias importantes en las características micológicas a través de la identificación molecular. Aunque se limitó a un solo centro y a un diseño retrospectivo, se realizó una evaluación detallada de la resistencia a los hongos y las características moleculares. Este

estudio recibió una puntuación de 7/9, lo que refleja una calidad media-alta (Tabla 1 -Anexo1-).

Kumar et al. [61] llevaron a cabo un estudio longitudinal prospectivo en el noroeste de Rajasthan, India, con el objetivo de crear conciencia sobre la detección temprana y el tratamiento de la mucormicosis asociada a COVID-19. El estudio incluyó a 34 pacientes con mucormicosis invasiva aguda, con una edad promedio de 50.92 años y un predominio masculino (70,5 %). La mayoría presentaba diabetes mellitus (67,64 %). Los resultados mostraron una mortalidad del 20,58 %, destacando la importancia del diagnóstico temprano para mejorar los resultados. Aunque el estudio aportó datos detallados sobre comorbilidades y factores de riesgo, estuvo limitado por su tamaño de muestra pequeño y su enfoque en un único hospital, obteniendo una calificación de 6/9 puntos, lo que refleja una calidad moderada.

En contraste, Yadav et al. [62] realizaron un estudio prospectivo con un seguimiento de dos años para evaluar la morbilidad y mortalidad asociadas a la mucormicosis por COVID-19. Este trabajo se llevó a cabo en el Government Medical College de Patiala, India, e incluyó a 107 pacientes con una edad media de 50,56 años. Entre los participantes, el 95,33 % tenía diabetes mellitus y el 34,58 % hipertensión. La mortalidad global fue del 47,66 %, mientras que la morbilidad incluyó pérdida de ojo (15,89 %), oftalmoplejía residual (11,21 %) y depresión (52,34 %). Si bien el seguimiento a largo plazo fue una fortaleza, el estudio estuvo limitado a un único hospital, presentando sesgos de selección y falta de control adecuado para otras comorbilidades. Su calificación fue de 7/9 puntos, indicando una calidad moderada-alta (Tabla 1 -Anexo1-).

Por otro lado, Shaikh et al. [63] llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado y ciego único para evaluar la eficacia de tres tratamientos tópicos antifúngicos en pacientes postoperatorios de mucormicosis asociada a COVID-19. Este estudio se realizó en AIIMS Bhubaneswar, India, con 45

pacientes distribuidos equitativamente entre tres grupos de tratamiento. Los resultados mostraron que el gel de anfotericina B redujo significativamente la necesidad de cirugía de revisión en comparación con otros tratamientos. El diseño controlado fue una fortaleza, pero las limitaciones incluyeron un tamaño de muestra pequeño, duración limitada del estudio y enfoque en una sola institución. Este estudio recibió una calificación de 8/9 puntos, reflejando una alta calidad (Tabla 1 -Anexo1-).

DISCUSIÓN

La mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC) asociada a COVID-19 representa una complicación grave con una mortalidad significativa. A partir de los resultados de los estudios analizados en la tabla de resumen y de los artículos sistemáticos revisados, es evidente que los factores de riesgo clave incluyen la diabetes mellitus (DM), el uso de corticosteroides, y la extensión intraorbitaria e intracraneal de la infección.

Los estudios coinciden en que la DM es el factor de riesgo más prevalente. En la revisión sistemática de Watanabe et al. [64], el 82 % de los pacientes con MROC tenían diabetes y el 77 % habían recibido corticosteroides para tratar COVID-1. De manera similar, en el estudio de Moorthy et al. [48], el 93,6 % de los pacientes con MROC presentaron diabetes no controlada como factor de riesgo dominante.

La extensión de la infección al sistema nervioso central o a las órbitas incrementó significativamente la mortalidad. Según Dravid et al. [49], la mortalidad fue del 25,4 % y los predictores incluyeron complicaciones cerebrales y diabetes, similar a lo encontrado por Khanam [65]. Yadav et al. [62] demostraron que el uso temprano de anfotericina B junto con desbridamiento quirúrgico mejoró significativamente las tasas de supervivencia, alcanzando un 78,7 % de éxito en los pacientes tratado. Este hallazgo es consistente con lo reportado por Bhattacharyya et al. [66], quienes subrayaron la importancia del manejo

agresivo para reducir la carga fúngica. La revisión sistemática de Watanabe et al. [64] destacó diferencias entre regiones, observando que la mayoría de los casos ocurrieron en India, seguida por Egipto. Las tasas de mortalidad global fueron del 29 % (95 % CI; 22–36 %), significativamente influenciadas por los factores de riesgo mencionados. En contraste, Bhattacharyya et al. [66] documentaron una mortalidad de hasta el 80 % en algunas poblaciones, evidenciando la variabilidad en el acceso y la calidad del tratamiento según el contexto. Estudios fuera de India, como el realizado por Fakhima et al. [51] en Irán, identificaron una mortalidad del 24,6 %, confirmando la influencia de la DM y el uso de corticosteroides como factores predisponentes universales. Por otro lado, el análisis sistemático de Dessie y Zewotir [67] amplía el contexto global al incluir más de 42 estudios y 423.117 pacientes, encontrando consistencia en la asociación de DM, hipertensión y daño renal agudo con desenlaces fatales. Los estudios también han identificado la extensión intracraneal y la afectación orbitaria como predictores negativos de mortalidad. Moorthy et al. [48] reportaron que la tasa de mortalidad aumentó al 18,31 % en casos con invasión orbitaria, lo cual resalta la necesidad de un diagnóstico temprano. Además, Dessie y Zewotir [67] realizaron un meta-análisis que asocia factores como edad avanzada (OR: 2,61, 95 % CI 1,75-3,47) y niveles elevados de dímero-D con mayores tasas de mortalidad en pacientes con COVID-19, lo que refuerza su relevancia en la población con MROC. La mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC) asociada a COVID-19 ha sido objeto de numerosos estudios recientes que analizan su mortalidad y factores de riesgo. Un estudio realizado en México por Quintero-Bauman et al. [68] identificó que la presencia de dos o más comorbilidades y el tipo de tratamiento quirúrgico son factores significativamente asociados con la mortalidad en pacientes con MROC y COVID-19.

Rahul Kulkarni [69] argumenta que se desconoce la verdadera incidencia de la micosis rino-orbito-cerebral en la COVID-19. Sin embargo,

nuestros datos hospitalarios muestran que el número de admisiones por infecciones fúngicas ha aumentado más de cinco veces en comparación con los dos años anteriores. Las infecciones secundarias, que suelen manifestarse tras una desregulación inmunológica o alteraciones metabólicas, tienden a aparecer pocos días después del inicio de la infección por COVID-19. En un estudio con 122 pacientes, se observó que el 41 % desarrolló infección fúngica tras superar la COVID-19, con un intervalo medio de 15 días entre ambas condiciones. Por otro lado, el 59 % contrajo la infección fúngica durante el mismo ingreso hospitalario mientras recibían tratamiento para la COVID-19. De manera similar, en la revisión de John et al [70]. se encontró que el 39 % de los casos presentaban mucormicosis simultáneamente con la COVID-19, mientras que el 61 % la desarrollaron posteriormente. Das y cols [71]. argumenta que la desregulación inmunológica, común en pacientes con COVID-19, es un factor clave que predispone a la mucormicosis rino-orbita-cerebral (MROC). Este estado puede ser provocado por condiciones como diabetes mellitus no controlada, el uso prolongado de corticosteroides y la hiperglucemia inducida por tratamientos o la enfermedad misma.

La hiperglucemia asociada a la diabetes altera la función inmune, afectando la quimiotaxis y la actividad fagocítica, mientras que la cetoacidosis diabética crea un ambiente ácido que favorece el crecimiento de hongos Mucorales. Asimismo, los corticosteroides, aunque necesarios en algunos casos, incrementan la inmunosupresión al debilitar las respuestas de linfocitos y neutrófilos, además de exacerbar la hiperglucemia. Por último, la COVID-19 genera un estado inflamatorio sistémico severo, caracterizado por la liberación de citocinas y estrés oxidativo, lo que compromete aún más las defensas inmunes del organismo.

En síntesis, la interacción de estas condiciones crea un entorno ideal para la MROC, resaltando la necesidad de un control estricto de comorbilidades como la diabetes y de un uso prudente de los corticosteroides en pacientes vulnerables.

CONCLUSIONES

Como se observa en los estudios revisados, la mucormicosis rino orbita cerebral (MROC) relacionada con COVID-19 se ha identificado como una complicación multifactorial grave. Entre los principales factores de riesgo identificados se encuentran la diabetes no controlada, el uso excesivo de corticosteroides y la extensión de la infección al tracto o al sistema nervioso central. Kumar y cols. y Yadav et al. señalaron la alta prevalencia de diabetes en pacientes con MROC y los efectos adversos del uso indiscriminado de corticosteroides en los resultados clínicos. Además, en un estudio de Shaikh et al., el diagnóstico precoz combinado con cirugía y tratamiento antifúngico demostró ser eficaz para reducir la mortalidad, con tasas de supervivencia superiores al 70 %.

Nagarkar et al. y Moorthy et al. enfatizaron la importancia de identificar complicaciones graves que aumentan significativamente el riesgo de muerte, como la extensión intracraneal. De manera similar, Yadav et al. enfatizan la necesidad de un enfoque multidisciplinario que aborde no solo la infección sino también las consecuencias a largo plazo; Incluye enfermedades oculares y efectos psicológicos.

Esta revisión, sugieren que mejorar los resultados clínicos de los pacientes con MROC 19 relacionado con COVID-19 requiere un control estricto de comorbilidades como la diabetes, un manejo juicioso del uso de corticosteroides y un enfoque agresivo con cirugía y agentes antimicóticos. Sin embargo, las limitaciones metodológicas incluyen: El pequeño tamaño de la muestra y la falta de ensayos aleatorios resaltan la necesidad de realizar más investigaciones para optimizar las intervenciones y orientar las directrices. Gestión clínica basada en la evidencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos Universidad de Sonora Campus Cajeme por el apoyo para acceder a las diferentes bases de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407–12. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
2. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101215. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101215>
3. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):e77. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00265-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00265-4)
4. Eker C, Tarkan O, Surmelioglu O, Dagkiran M, Tanrisever I, Yucel Karakaya SP, et al. Alternating pattern of rhino-orbital–cerebral mucormycosis with COVID-19 in diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(2):849–58. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07526-0>
5. Jadhav H, Vishwakarma P, Thamke S, Pundkar S, Takle T, Khairnar M. Correlation of mucormycosis with various clinical parameters among COVID-19 patients: a cross-sectional study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12663-023-01919-2>
6. Issa RS, Mushtaq G, Unnisa A, Mahli A. A case of concomitant leukemoid reaction and mucormycosis in a patient with severe COVID-19 infection. *Turk J Biochem*. 2023;48(1):93–6. <https://doi.org/10.1515/tjb-2023-0016>
7. 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):8–16. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1751003>
8. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):490.e1–e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.021>
9. Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection*. 2017;45(4):443–8. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6>
10. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Kess I, Savio J, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2019;57(4):395–402. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy060>
11. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *Journal of Fungi* 2019;5. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
12. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.236-301.2000>
13. McMahon D, Frangos J. 15109 Cutaneous zygomycosis presenting as resistant intertrigo in an immunocompromised adult. *J Am Acad Dermatol* 2020;83. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.202>
14. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection* 2019;25. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
15. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54. <https://doi.org/10.1093/cid/cir866>
16. Sodhi SPS, Brar GK, Sodhi DPS, Brar GS, Gupta S, Malhotra M. Post COVID Fungal Osteomyelitis—Another Killer. *J Pharm Bioallied Sci* 2023;15. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_37_23
17. Mukherjee B, Raichura ND, Alam MS. Fungal infections of the orbit. *Indian J Ophthalmol* 2016;64. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.185588>
18. Nicolás S, Enmanuel P, Betsabe S, Patricia L. Cavernous Sinus Thrombosis as a Complication of Cerebro-Rhino Orbital Mucormycosis Associated With Covid-19: A Case Report. *International Journal of Oral and Dental Health* 2022;8. <https://doi.org/10.23937/2469-5734/1510147>
19. Castañeda Solís KB, Granados Jaramillo C, Barbosa Salazar E, Lozano Hernández DI, Tello

- Zavala C, Gómez Gutiérrez B. Black fungus in India, is it really pathophysiological related to COVID-19? *Ther Adv Infect Dis* 2021;8.
20. Karkhur S, Soni D, Chauhan K, Sarkar D, Gautam M, Verma S, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis and its resurgence during COVID-19 pandemic: A review. *Indian J Ophthalmol* 2023;71. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1219_22.
21. Thornton CR. The potential for rapid antigen testing for mucormycosis in the context of COVID-19. *Expert Rev Mol Diagn* 2024;24. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2233906>.
22. DiBartolo MA, Kelley PS. Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis (ROCM):A comprehensive case review. *Aviat Space Environ Med* 2011;82. <https://doi.org/10.3357/ASEM.3036.2011>.
23. Rincón CCA, Silva-Ramos CR, Arancibia JA, Prada-Avella MC, Suárez A. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an acute lymphoblastic leukemia pediatric patient. Case report and review of literature. *Infezioni in Medicina* 2022;30. <https://doi.org/10.53854/liim-3002-17>.
24. Manchanda S, Semalti K, Bhalla AS, Thakar A, Sikka K, Verma H. Revisiting rhino-orbito-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19: pictorial review. *Emerg Radiol* 2021;28. <https://doi.org/10.1007/s10140-021-01980-9>.
25. 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* 2022;16. <https://doi.org/10.1007/s12281-022-00440-2>.
26. Chopra S, Setiya S, Wanknis PP, Kale L, Tidke S. Various Treatment Modalities in COVID-19 Associated Facial Mucormycosis and the Need for its Surgical Management: A Systematic Review. *J Maxillofac Oral Surg* 2023. <https://doi.org/10.1007/s12663-023-01878-8>.
27. Wei LW, Zhu PQ, Chen XQ, Yu J. Mucormycosis in Mainland China: A Systematic Review of Case Reports. *Mycopathologia* 2022;187. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00607-4>.
28. 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. <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02634-0>.
29. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;26. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.021>.
30. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x>.
31. Davitt E, Davitt C, Mazer MB, Areti SS, Hotchkiss RS, Remy KE. COVID-19 disease and immune dysregulation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2022;35. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101401>.
32. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>.
33. Tariq S, Van Eeden C, Tervaert JWC, Osman MS. COVID-19, rheumatic diseases and immune dysregulation—a perspective. *Clin Rheumatol* 2021;40. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05529-y>.
34. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;26. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.
35. Pandiar D, Kumar NS, Anand R, Kamboj M, Narwal A, Shameena PM. Does COVID 19 generate a milieu for propagation of mucormycosis? *Med Hypotheses* 2021;152. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110613>.
36. Saleeb MF, Sabry SM, Mahmoud MS, Nassif MM. Risk factors affecting outcome of rhino-orbital-

- cerebral mucormycosis in COVID-19 patients. *Egyptian Journal of Otolaryngology* 2023;39. <https://doi.org/10.1186/s43163-023-00406-2>.
37. 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. <https://doi.org/10.1001/jamaophthol.mol.2021.5201>.
38. Singh A, Goel G, Khan M, Kanodia A, Sikka K, Thakar A. Factors affecting clinical outcome in COVID-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis (CAROM) patients—An ambispective, single-arm, observational study. *Am J Otolaryngol* 2023;44. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103975>.
39. Martínez MAS, Lugo-Machado JA, Canché-Martín E, Sainz-Fuentes N, Reina-Loaiza R, Rodríguez-Quintana S, et al. Factors associated with survival in diabetic patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Rom J Rhinol* 2021;11. <https://doi.org/10.2478/rjr-2021-0011>.
40. Alejandra Quintero Bauman, Lugo Machado JA, Sainz Fuentes N, Arellano Rodríguez IC, 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 Int Méx* 2023;39:734–42. <https://doi.org/10.24245/mim.v39i5.8443>.
41. Cag Y, Erdem H, Gunduz M, Komur S, Ankarali H, Ural S, et al. Survival in rhino-orbito-cerebral mucormycosis: An international, multicenter ID-IRI study. *Eur J Intern Med* 2022;100. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.03.008>.
42. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc) (Eng Ed)* 2016;147:262–6. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.10.003>.
43. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group T. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2014;18. <https://doi.org/10.14306/renhyd.18.3.114>.
44. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from: URL: http://www.ohri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/OxfordAsp) 2012. <https://doi.org/10.2307/632432>.
45. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute 2000.
46. Yu F, Liu C, Sharmin S. Performance, usability, and user experience of Rayyan for systematic reviews. *Proc Assoc Inf Sci Technol* 2022;59. <https://doi.org/10.1002/pra.2.745>.
47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
48. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, Uncontrolled Diabetes and Corticosteroids—An Unholy Trinity in Invasive Fungal Infections of the Maxillofacial Region? A Retrospective, Multi-centric Analysis. *J Maxillofac Oral Surg* 2021;20. <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01532-1>.
49. 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;65:526–40. <https://doi.org/10.1111/myc.13435>.
50. Keshri A, Mathialagan A, Aishwarya A, Ravisankar, Bhuskute G, Kanaujia V, et al. Is mucormycosis the end? A comprehensive management of orbit in COVID associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: preserving the salvageable. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280:819–27. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07620-3>.
51. Fakhim H, Irani S, Yassin Z, Badali H, Nasri E, Nasoori Y, et al. Features and evaluation of mucormycosis in COVID-19 patients from two referral hospitals in Iran. *J Med Mycol* 2024;34. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2024.101480>.

52. Nair KS, Alagesan M, Jose D, Yoganathan C, Saravanan R, Karthikeyan K, et al. Clinical profile and factors associated with adverse outcomes in coronavirus disease 2019-associated mucormycosis: a single-centre study. *US Endocrinol* 2023;19:73–9. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.2.2>.
53. Muraleedharan M, Panda NK, Angrish P, Arora K, Patro SK, Bansal S, et al. As the virus sowed, the fungus reaped! A comparative analysis of the clinico-epidemiological characteristics of rhino-orbital mucormycosis before and during COVID-19 pandemic. *Mycoses* 2022;65:567–76. <https://doi.org/10.1111/myc.13437>.
54. Avatef Fazeli M, Rezaei L, Javadirad E, Iranfar K, Khosravi A, Amini Saman J, et al. Increased incidence of rhino-orbital mucormycosis in an educational therapeutic hospital during the COVID-19 pandemic in western Iran: an observational study. *Mycoses* 2021;64:1366–77. <https://doi.org/10.1111/myc.13351>.
55. Rajabi MT, Aghajani A, Rafizadeh SM, Jamshidian Tehrani M, Poursayed Lazarjani SZ, Keshmirshekan MM, et al. COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis, risk factors and outcome predictors; a multicentric study. *Int Ophthalmol* 2023;43:1375–86. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02536-7>.
56. Kordjazi M, Bazgir N, Eftekharian K, Farajpour M, Dilmaghani NA. Manifestations of mucormycosis and its complications in COVID-19 patients: a case series study. *Ear Nose Throat J* 2024;103:145S–52S. <https://doi.org/10.1177/01455613221143859>.
57. Fatima N, Ahmed S, Shameem M, Ahmed A, Hasan W, Khan PA. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis during Covid-19 pandemic—a prospective observational study. *Indian J Med Microbiol* 2023;46. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2023.100467>.
58. 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-orbital-cerebral mucormycosis in Central India. *Int Ophthalmol* 2023;43:2363–70. <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02634-0>.
59. Rudramurthy SM, Singh S, Kanaujia R, Chaudhary H, Muthu V, Panda N, et al. Clinical and mycologic characteristics of emerging mucormycosis agent *Rhizopus homothallicus*. *Emerg Infect Dis* 2023;29:1313–22. <https://doi.org/10.3201/eid2907.221491>.
60. Kumari S, Pandey S, Verma M, Rana AK, Kumari S. Clinicopathological challenges in tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: our experience. *Cureus* 2022;14(9):e29128. <https://doi.org/10.7759/cureus.29128>.
61. 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* 2024. <https://doi.org/10.1002/wjo2.162>.
62. Shaikh Z, Mishra A, Chadaram S, Preetam C, Biswas R, Adhikari A, et al. To evaluate the efficacy of topical anti-fungal therapy in postoperative cases of COVID Associated Mucormycosis (CAM): A single-blinded randomized control trial. *Am J Otolaryngol* 2023;44. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103702>.
63. Yadav H, Sen S, Nath T, Mazumdar S, Jain A, Verma P, et al. Analysis of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis patients in a tertiary care center in Northern India. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:2163–8. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_340_22.
64. 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* 2022;187:271–89. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8>.
65. Khanam A, Hithamani G, Naveen J, Pradeep SR, Barman S, Srinivasan K. Management of invasive infections in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Biologics* 2023;3. <https://doi.org/10.3390/biologics3010004>.
66. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma D, Das K, Kaur H, Prajapat M, et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: a systematic review. *Indian J Pharmacol* 2021;53:317–27. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_419_21.

67. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
68. Alejandra Quintero Bauman, Lugo Machado JA, Sainz Fuentes N, Arellano Rodríguez IC, 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 Int Méx* 2023;39:734–42. <https://doi.org/10.24245/mim.v39i5.8443>.
69. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D, Advani S, Soni A, Duberkar D, et al. Rhino-orbito-cerebral mycosis and COVID-19: From bad to worse? *Ann Indian Acad Neurol* 2022;25. https://doi.org/10.4103/aian.aian_463_21.
70. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *J Fungi* 2021;7. <https://doi.org/10.3390/jof7040298>.
71. Das D, Bajaj M, Modaboyina S, Agrawal S. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in COVID 19 patients: understanding the pathophysiology. *Kerala J Ophthalmol* 2021;33. https://doi.org/10.4103/kjo.kjo_152_21.
72. Kumar S, Kumar H, Mali M, Meena BL. A study of rhino-orbito-cerebral mucormycosis with COVID-19: a new challenge in North West of Rajasthan. *Ann Afr Med* 2022;21(4):383-389. https://doi.org/10.4103/aam.aam_129_21.

MUCORMICOSIS RINO-ÓRBITO-CEREBRAL ASOCIADA CON COVID-19 Y FACTORES RELACIONADOS A LA MORTALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA

LUGO MACHADO J.A, ESPINOZA MORALES D.I, SERRANO ARMENTA J ET AL.

ANEXO 1

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Estudio	Título	Año	Objetivo del estudio	Entorno del estudio	Detalles de los participantes	Diseño del estudio	Resultados	Fortalezas y limitaciones	Calificación Escala Newcastle-Ottawa
Aditya Moorthy et al. [48]	COVID-associated rhinocerebral mucormycosis a retrospective analysis of presentation and outcomes	2023	Analizar la presentación clínica y mortalidad de la mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM)	Tres centros terciarios en la India	202 pacientes tratados entre abril y julio de 2021	Análisis retrospectivo observacional	Tasa de mortalidad del 18.31 %; factores predictores negativos: edad avanzada, HbA1c elevado, extensión intraorbital	Limitaciones: análisis retrospectivo, datos faltantes en algunos casos. Fortalezas: cohortes grandes y multidisciplinarias	Puntaje total:5/9 puntos (Calidad moderada)
Ameet Dravid et al. [49]	Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India	2022	Evaluar la epidemiología, presentación clínica y manejo de la mucormicosis asociada a COVID-19	Hospital terciario en Pune, India	59 pacientes con CAM diagnosticados entre abril de 2020 y agosto de 2021	Estudio de cohorte retrospectivo	Tasa de mortalidad del 25.4 %; predictores de mortalidad: índice de gravedad de pulmonar, ketoacidosis diabética, complicaciones cerebrales	Limitaciones: análisis de un solo centro, datos faltantes. Fortalezas: enfoque multidisciplinario, seguimiento post-tratamiento	Puntaje total:6/9 (Calidad moderada-alta)
Amit Keshri et al. [50]	Is mucormycosis the end? A comprehensive management of orbit in COVID-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis preserving the salvageable	2023	Diseñar un protocolo quirúrgico mínimamente invasivo para manejar casos de mucormicosis orbitaria asociada a COVID-19	Hospital de referencia en India	184 ojos de 148 pacientes, edad media: 51.7 años, predominio masculino (70 %), todos con antecedentes de infección por COVID-19	Retrospectivo	Mortalidad del 22 %. Indicaciones y protocolos basados en anatomía para procedimientos quirúrgicos como extenteración, TRAMB y desbridamiento endoscópico	Protocolo sistemático; falta de directrices previas claras	Puntaje total:5/9 (Calidad moderada)

(continúa)

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Anup Singh et al. [38]	Factors affecting clinical outcome in COVID- associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis (CAROM) patients –An ambispective, single-arm, observational study	2023	Analizar los factores que afectan la mortalidad en pacientes con CAROM durante el seguimiento intermedio.	Hospital terciario en India	189 pacientes, 93.6 % con diabetes, 45 % mortalidad total, 25 % mortalidad específica por CAROM, edad media 50 años	Ambispectivo, observacional	Mortalidad asociada con edad avanzada, niveles altos de IL-6, bilateralidad; la desbridación quirúrgica redujo la mortalidad	Análisis multivariable sólido; posible sesgo en pacientes perdidos en seguimiento	Puntaje total:7/9 (Calidad alta)
Hamed Fakhima et al. [51]	Features and evaluation of mucormycosis in COVID-19 patients from two referral hospitals in Iran	2024	Evaluar las características clínicas y diversidad de especies en pacientes con mucormycosis asociada a COVID-19	Dos hospitales de referencia en Irán	65 pacientes con COVID-19 y mucormycosis, edad media 51.7 años, 72.3 % hombres. Prevalencia de diabetes (50.8 %), uso de corticosteroides (72.3 %)	Descriptivo, transversal	Mortalidad general del 24.6 %. La mayoría de los casos fueron tratados con terapia antifúngica y cirugía combinada, logrando una supervivencia del 78.7 % en este grupo	Alta especificidad en identificación micológica; falta de aleatorización	Puntaje total:5/9 (Calidad moderada)
Krishna S. Nair et al. [53]	Clinical Profile and Factors Associated with Adverse Outcomes in COVID-19-associated Mucormycosis	2023	Identificar factores asociados con resultados adversos en mucormycosis asociada a COVID-19	Centro único: PSG Institute of Medical Sciences and Research, India	104 pacientes hospitalizados, edad promedio 53.7 años, 88 hombres, 97 con diabetes	Estudio retrospectivo descriptivo con análisis multivariante	Mortalidad del 16.35 %. Factores asociados: niveles altos de HbA1c, CKD, admisión en UCI y visceración orbitaria	Fortalezas: análisis detallado; Limitaciones: muestra única, ausencia de comparación controlada	Puntaje total:6/9 (buena calidad para estudio observacional)

(continúa)

MUCORMICOSIS RINO-ÓRBITO-CEREBRAL ASOCIADA CON COVID-19 Y FACTORES RELACIONADOS A LA MORTALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA

LUGO MACHADO J.A, ESPINOZA MORALES D.I, SERRANO ARMENTA J ET AL.

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Manjul Muraleedharan et al. [54]	As the virus sowed, the fungus reaped! A comparative analysis of the clinico-epidemiological characteristics of rhino-orbital mucormycosis before and during COVID-19 pandemic	2022	Analizar características epidemiológicas y clínicas de mucormicosis antes y durante la pandemia de COVID-19	PGIMER, Chandigarh, India	477 casos, divididos en tres periodos: pre-pandemia, pandemia pre-epidemia y epidemia	Estudio retrospectivo comparativo	Incremento significativo en casos durante la pandemia, reducción de mortalidad durante la fase epidémica (10 %)	Fortalezas: enfoque comparativo en múltiples periodos; Limitaciones: falta de seguimiento a largo plazo	Puntaje total: 7/9 (alta calidad para estudio observacional)
Manouchehr Avatef Fazeli et al. [55]	Increased incidence of rhino-orbital mucormycosis in an educational therapeutic hospital during the COVID-19 pandemic in western Iran	2021	Analizar la frecuencia, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico de mucormicosis asociada a COVID-19	Hospital educativo en Kermanshah, Irán	12 pacientes con COVID-19 y mucormicosis	Estudio observacional retrospectivo	66.7 % de mortalidad; diabetes y uso de corticosteroides como factores de riesgo dominantes	Limitado a un solo centro; pequeño tamaño muestral	Puntaje total: 6/9
Mohammad Taher Rajabi et al. [56]	COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis, risk factors and outcome predictors	2023	Evaluar factores de riesgo, síntomas y desenlaces de mucormicosis asociada a COVID-19 en Irán	7 centros de tercer nivel en Irán	132 pacientes tratados por COVID-19	Estudio retrospectivo multicéntrico	Diabetes en 94.7 %, severidad de COVID-19 y uso excesivo de esteroides asociados a peores desenlaces	Diseño multicéntrico; limitado a datos retrospectivos; variabilidad en prácticas clínicas entre centros	Puntaje total: 8/9

(continúa)

MUCORMICOSIS RINO-ÓRBITO-CEREBRAL ASOCIADA CON COVID-19 Y FACTORES RELACIONADOS A LA MORTALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA

LUGO MACHADO J.A, ESPINOZA MORALES D.I, SERRANO ARMENTA J ET AL.

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Mohammadmaeil Kordjazi et al. [57]	Manifestations of Mucormycosis and Its Complications in COVID-19 Patients: A Case Series	2022	Analizar síntomas, factores de riesgo y complicaciones de mucormicosis en pacientes con COVID-19	Hospital Loghman Hakim en Teherán, Irán	47 pacientes	Estudio de serie de casos	Diabetes y hiperglucemia incontrolada en todos los casos; mortalidad del 40 %; asociación de ventilación mecánica e infección con mayor severidad y mortalidad	Limitado a un solo centro; tamaño muestral pequeño; evaluación retrospectiva	Puntaje total: 6/9
Nazish Fatima et al. [58]	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis during Covid-19 pandemic	2023	Evaluar los factores de riesgo, diagnóstico y resultados de la mucormicosis durante la pandemia de COVID-19	Tercer nivel en el norte de India	51 pacientes con sospecha clínica de mucormicosis; 45 casos probados (edad media: 48.69 años; 26 hombres, 19 mujeres). La mayoría tenía antecedentes de COVID-19 (91 %) y diabetes mellitus (87 %)	Estudio prospectivo observacional	DM, COVID-19 y corticoides son factores de riesgo principales. Mortalidad del 17 %. Diagnóstico temprano y manejo combinado (médico y quirúrgico) mejora supervivencia	Muestra pequeña y localizada; baja tasa de positividad en grupo control para evaluar asociación causal de factores de riesgo	Puntaje total: 6/9 (calidad moderada)
Nitin M. Nagarkar et al. [28]	Mortality and determinants after outbreak of post-COVID-19 mucormycosis	2022	Evaluar tasas de mortalidad y determinantes asociados a mucormicosis post-COVID-19	Centro de referencia en India central	211 pacientes (70 % hombres, edad media 50.7 años); 82 % con diabetes, 74 % habían recibido esteroides. 55 % requerían oxígeno durante COVID-19	Retrospectivo	Mortalidad acumulada: 4.8 % al día 10, 18.4 % al día 60. La extensión al SNC incrementó el riesgo de muerte (HR: 6.71). La cirugía y anfotericina B reducen mortalidad	Análisis detallado de factores de riesgo, pero dependiente de registros retrospectivos. No se evaluó en pacientes sin manejo estándar	Puntaje total: 7/9 (calidad moderada-alta)

(continúa)

MUCORMICOSIS RINO-ÓRBITO-CEREBRAL ASOCIADA CON COVID-19 Y FACTORES RELACIONADOS A LA MORTALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA

LUGO MACHADO J.A, ESPINOZA MORALES D.I, SERRANO ARMENTA J ET AL.

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Shivaprakash M. Rudramurthy et al. [60]	Clinical and Mycologic Characteristics of Emerging Mucormycosis Agent	2023	Caracterizar infecciones por Rhizopus homothallicus comparado con R. arrhizus	Centro terciario en Chandigarh, India	631 casos analizados 43 atribuibles a R. homothallicus. La mayoría de los pacientes con diabetes y mucormicosis post-COVID-19	Retrospectivo	R. homothallicus asociado a menor mortalidad (9.8 %) en comparación con R. arrhizus (39.1 %). Identificación molecular mostró diferencias significativas en las características micológicas	Limitado al análisis retrospectivo y a un solo centro. Evaluación extensiva de resistencia antifúngica y características moleculares	Puntaje total: 7/9 (calidad moderada-alta)
Surendra Kumar et al. [72]	A study of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis with COVID-19: A New Challenge in North West of Rajasthan	2022	Crear conciencia sobre la detección temprana y tratamiento de mucormicosis asociada a COVID-19	S.P Medical College, Rajasthan, India	34 pacientes con mucormicosis invasiva aguda; media de edad: 50.92 años; predominio masculino (70.5 %); mayoría con diabetes mellitus (67.64 %)	Estudio longitudinal prospectivo	Mortalidad total del 20.58 %. Se destaca la importancia del diagnóstico temprano para mejores resultados	Fortalezas: Datos detallados sobre comorbilidades y factores de riesgo. Limitaciones: Tamaño de muestra pequeño y diseño limitado a un único hospital	Puntaje total: 6/9 (calidad moderada)
Vishav Yadav et al. [62]	Outcomes of COVID-19-associated mucormycosis epidemic in India: A prospective 2-year follow-up study	2023	Evaluar la morbilidad y mortalidad asociadas a la mucormicosis por COVID-19 a lo largo de 2 años de seguimiento	Government Medical College, Patiala, India	107 pacientes; media de edad: 50.56 años; proporción hombres/mujeres: 60/47; 95.33 % con diabetes mellitus y 34.58 % con hipertensión	Estudio prospectivo	Mortalidad global del 47.66 % en 2 años. Morbilidad incluye pérdida de ojo (15.89 %), ofthalmoplejía residual (11.21 %) y depresión (52.34 %)	Fortalezas: Seguimiento de 2 años. Limitaciones: Solo en un hospital, sesgo de selección, falta de control adecuado para comorbilidades adicionales	Puntaje total: 7/9 (calidad moderada-alta)
Zaid Shaikh et al. [63]	To evaluate the efficacy of topical antifungal therapy in postoperative cases of COVID Associated Mucormycosis	2023	Comparar la eficacia de tres tratamientos tópicos en la prevención de cirugía de revisión en casos postoperatorios de mucormicosis	AIIMS Bhubaneswar, India	45 pacientes; media de edad: 48.7 años; todos con diabetes mellitus; distribuidos equitativamente entre tres grupos de tratamiento	Ensayo controlado aleatorizado, ciego único	El gel de anfotericina B redujo significativamente la necesidad de cirugía de revisión en comparación con los otros tratamientos	Fortalezas: Ensayo controlado. Limitaciones: Tamaño de muestra pequeño, duración limitada del estudio, enfoque en una sola institución	Puntaje total: 8/9