

## Mucormicosis Rino-Orbito Cerebral de origen Dental Asociada a complicación Post- Covid 19: Estudio de caso

*Rhino-Orbito Cerebral Mucormycosis of Dental Origin Associated with Post-Covid 19 Complication: Case Study*

<https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0195>

**Zulay Margarita Palima González<sup>1\*</sup>**  
<https://orcid.org/0000-0003-3343-0691>  
[zpalima@unerg.edu.ve](mailto:zpalima@unerg.edu.ve)

**Alejandra Nohemy Díaz Merchan<sup>1</sup>**  
<https://orcid.org/0009-0003-3230-9379>  
[alejandranohed@gmail.com](mailto:alejandranohed@gmail.com)

**Fabiola Nohelia Hernández Silva<sup>1</sup>**  
<https://orcid.org/0009-0001-2349-2285>  
[fabiolahs1337@gmail.com](mailto:fabiolahs1337@gmail.com)

**Recibido:** 11/01/2022

**Aceptado:** 12/04/2023

### RESUMEN

**Introducción:** La mayoría de las enfermedades y patologías bucales están enlazadas y conllevan factores de riesgo comunes, es por esto que, visto de forma general, estos casos deben correlacionarse. A finales del año 2019, específicamente en la ciudad de Wuhan, China, se inició lo que sería la pandemia del COVID-19, considerada así por la OMS. Después de dos años, se puede notar como la pandemia ha ido disminuyendo su impacto, sin embargo, hay diferentes situaciones que han dejado al descubierto nuevas interrogantes en el ámbito de la salud mundial. En el caso que se presenta a continuación, se observa como el COVID-19 y el uso inapropiado de su tratamiento ocasionó el desarrollo de mucormicosis-rino-orbito-cerebral. **Objetivo:** Indagar sobre la patología bucal mucormicosis rino-orbito-cerebral de origen dental asociada a complicación post-covid 19 en paciente femenino de 57 años. **Materiales y métodos:** Se enmarcó en el paradigma positivista, siendo un estudio de campo-descriptivo, no experimental-longitudinal en la modalidad de caso clínico único. donde se usó como método la historia clínica, consentimiento informado, radiografías periapicales, exámenes pre-operatorios y cámara radiográfica para la recolección de datos y obtención de estos. La población y muestra está conformada por un paciente femenino de 57 años **Resultados:** Obteniendo de la investigación que La mucormicosis y el Covid- 19 se enlazan de la siguiente manera: los pacientes que padecen Covid-19 presentan una desregulación de las respuestas inmunitarias, consumo de Corticoesteroides de forma indiscriminada (mayor a 10 días), el uso inadecuado de cilindros de oxígeno, y la terapia con toxilizumab de forma alargada. **Conclusiones:** La principal patogenia de las complicaciones de esta infección viral se debe a la excesiva respuesta inmunológica que conduce al daño de los propios tejidos del huésped. Esto ha resultado en el uso de medicamentos inmunosupresores en forma de corticosteroides, antagonistas de las interleucinas y varios anticuerpos para contrarrestar las citocinas inflamatorias generadas por el Covid-19.

**Palabras Claves:** Mucormicosis, Covid-19, Corticoesteroides, Hongo, Patología bucal, complicación.

1. Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallego (UNERG)- Venezuela

\* Autor de correspondencia: [zpalima@unerg.edu.ve](mailto:zpalima@unerg.edu.ve).

## SUMMARY

**Introduction:** Most oral diseases and pathologies are linked and have common risk factors, which is why, seen in a general way, these cases must be correlated. At the end of 2019, specifically in the city of Wuhan, China, what would be the COVID-19 pandemic began, considered as such by the WHO. After two years, it can be seen how the pandemic has been decreasing its impact, however, there are different situations that have revealed new questions in the field of global health. In the case presented below, it is observed how COVID-19 and the inappropriate use of its treatment caused the development of rhino-orbito-cerebral mucormycosis. **Objective:** To inquire about the oral pathology rhino-orbito-cerebral mucormycosis of dental origin associated with a post-covid 19 complications in a 57-year-old female patient. **Materials and methods:** It was framed in the positivist paradigm, being a field-descriptive study, not experimental-longitudinal in the modality of a single clinical case. where the clinical history, informed consent, periapical radiographs, pre-operative examinations and radiographic camera were used as a method for data collection and obtaining them. The population and sample is made up of a 57-year-old female patient **Results:** Obtaining from the research that Mucormycosis and Covid-19 are linked as follows: patients suffering from Covid-19 present deregulation of immune responses, consumption indiscriminate use of corticosteroids (more than 10 days), inappropriate use of oxygen cylinders, and long-term therapy with toxilizumab. **Conclusions:** The main pathogenesis of the complications of this viral infection is due to the excessive immune response that leads to damage to the host's own tissues. This has resulted in the use of immunosuppressive drugs in the form of corticosteroids, interleukin antagonists, and various antibodies to counteract the inflammatory cytokines generated by Covid-19.

**Keywords:** Mucormycosis, Covid-19, Corticosteroids, Fungus, Oral pathology, complication.

## INTRODUCCIÓN

La odontología es una especialidad de la medicina que se encarga de la prevención, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que afectan a cualquier parte del sistema estomatognático, que incluye: dientes, encías, periodonto, articulación temporomandibular, paladar y todo el conjunto del sistema muscular y nervioso.

La mayoría de las enfermedades y patologías bucales están enlazadas y conllevan factores de riesgo comunes, es por esto que, visto de forma general, estos casos deben correlacionarse.

A finales del año 2019, específicamente en la ciudad de Wuhan, China, se inició lo que sería la pandemia del COVID-19, considerada así por la OMS. Ha sido conjeturada como una amenaza global, debido a su alta rapidez de propagación y contagio, además de su sintomatología, que produce afecciones graves al sistema respiratorio y crónicas en pacientes con enfermedades de base, siendo la población de mayor riesgo en cuanto a

síntomas y complicaciones las personas con edades correspondidas entre 65 a 80 años. LA OMS define El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) como una enfermedad respiratoria vírica provocada por un nuevo coronavirus (el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio o MERS-CoV) que fue detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012. Los coronavirus son una extensa familia de virus causantes de enfermedades que van desde el resfriado común al síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (1).

El material genético del SARS CoV-2 es ARN (virus de ARN monocatenario de sentido positivo + SSRNA). Pertenece al género beta coronavirus, y la familia correspondiente es coronaviridae (2). El coronavirus utiliza la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2), un receptor en células, tejidos y órganos, para acceder a las células y comenzar su replicación utilizando la maquinaria del huésped (3).

Después de dos años, se puede notar como la pandemia ha ido disminuyendo su impacto, sin embargo, hay diferentes situaciones que han dejado al descubierto nuevas interrogantes en el ámbito de la salud mundial. Tomando en cuenta que la evolución de la infección viral por SARS-CoV-2 se complica cuando se manifiestan infecciones secundarias, afecciones preexistentes, el uso indiscriminado de fármacos antimicrobianos y glucocorticoides y las deficiencias en las prácticas de control de las infecciones secundarias contribuyen a la aparición de micosis sistémicas en los pacientes graves, como lo es el caso de la mucormicosis.

La mucormicosis incluye a un grupo de infecciones letales causadas por hongos del orden Mucorales del subfilo Mucoromycotina (conocido antes 29 como la clase Zygomycetes). La infección por Mucorales se ha referido como mucormicosis, aunque en algunos textos aún se utiliza el término zigomicosis.

La mucormicosis es un trastorno invasor y con una evolución implacable, con el cual surgen tasas muy altas de morbilidad y mortalidad en comparación con otras infecciones. Sin embargo, estudios recientes han señalado que ha disminuido la cifra de mortalidad por tal entidad patológica con los nuevos tratamientos. El médico debe sospechar la posibilidad de que exista un cuadro de este tipo y se requiere comenzar de manera oportuna el tratamiento (antes de confirmar el diagnóstico) para llevar los resultados a un nivel óptimo (4)

Por otro lado, la OMS define la Mucormicosis como 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* (5)

Su etiología (a) Los hongos de la orden Mucorales pertenecen a siete familias importantes en clínica; todas ellas ocasionan mucormicosis. (b) Entre los Mucorales, *Rhizopus oryzae* (de la familia Mucoraceae) es la causa más común de infección en países del hemisferio occidental. (c) Entre las especies aisladas con menor frecuencia que componen la familia Mucoraceae que provocan un espectro similar de infecciones figuran *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Lichtheimia corymbifera* (antes *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* y *Mucor* (que, a pesar de su nombre, rara vez produce mucormicosis) (4)

Muchos de los pacientes reciben como tratamiento al Covid-19, esteroides, donde en la mayoría de los casos han tomado el tratamiento de manera impropia: recibiendo dosis excesivamente elevadas, exageradamente prolongadas o cuando no corresponde clínicamente, como es el caso de la dexametasona (esteroides), que solo debería emplearse en casos inexorables o críticos. Entre los efectos adversos de esta, se encuentra la hiperglicemia, por lo que aplicar este tratamiento a las personas diabéticas aumenta su riesgo de descompensación. La dexametasona sólo se justifica en covid-19 en pacientes severos y críticos y con un tratamiento no mayor de 10 días. Si la persona está mejor puede recibir incluso menos de 10 días, y no más de 6 miligramos de dexametasona una vez al día. (6)

Es por ello, que dicho artículo, tiene como objetivos: detallar la mucormicosis y resumir su asociación con el SARS-CoV-2, su diagnóstico su tratamiento y la importancia de identificación oportuna evolución de la lesión, a través de un caso clínico donde se observa cómo, el COVID-19 y el uso inapropiado de su tratamiento ocasionó el desarrollo demucormicosis-rino-orbita-cerebral en un paciente femenino de 57 años en Venezuela. Edo. Aragua. Durante la COVID-19, el uso intermitente de esteroides, el oxígeno de apoyo de los cilindros y los ventiladores (en pacientes en estado crítico) han jugado un papel crucial en la adquisición de una infección oportunista secundaria como la mucormicosis, también conocida como hongo negro.

La mucormicosis es una infección fúngica grave angioinvasiva que se propaga muy rápido a otras partes del cuerpo. Resulta pertinente esta investigación puesto que conlleva a una clínica poco usual, de rápida y agresiva evolución que, si no se diagnostica y maneja en un tiempo estipulado, puede tener repercusiones graves y letales para los pacientes afectados. Además, También tiene importancia para la comunidad educativa y científica asociada con la cirugía bucal, patología bucal, para la observación, estudio, tratamiento y diagnósticos de posibles casos.

La Patología bucal es una disciplina que tiene la finalidad de diagnosticar e identificar a nivel histológico y clínico, así como el control de las diversas lesiones o alteraciones que se presentan en la cavidad bucal. Dentro de estas patologías bucales se encuentran infecciones tipo fúngicas provenientes de Hongos oportunistas que debilitan la calidad de vida de los pacientes un ejemplo de ello es la Mucormicosis.

Para Bascones la Mucormicosis es Infección oportunista a menudo mortal, producida por *Rhizopus oryzae* o *R. arrhizus*, presenta 4 formas clínicas: pulmonar, gastrointestinal, diseminada y rinoencefálica. La última es la más frecuente y provoca una necrosis de tejidos nasales, senos paranasales y perforación del paladar con extensa destrucción ósea, debido a que provoca infarto en los tejidos del huésped, que resulta de la invasión de los vasos por las hifas (7)

La mucormicosis tiene una larga historia que se remonta a 1885, cuando Palatuf la describió como facomicosis o zigomicosis. El término mucormicosis fue posteriormente acuñado por Baker en 1957. La mucormicosis es una infección fúngica rara pero posiblemente mortal desencadenada por un grupo de mohos llamados colectivamente mucormicetos. Los hongos del moho pertenecen a *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella* y *Absidia*. (8)

Su etiología destaca en que Los hongos de la orden Mucorales pertenecen a siete familias importantes en clínica; todas ellas ocasionan mucormicosis. Entre los Mucorales, *Rhizopus oryzae* (de la familia Mucoraceae) es la causa más común de infección en países del hemisferio occidental. Entre las especies aisladas con menor frecuencia que componen la familia Mucoraceae que provocan un espectro similar de infecciones figuran *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Lichtheimia corymbifera* (antes *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* y *Mucor* (que, a pesar de su nombre, rara vez produce mucormicosis). (4).

Se cree que la razón principal detrás de las infecciones por hongos invasivos 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. síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (9).

El diagnóstico precoz de la mucormicosis es de suma importancia, ya que puede mejorar el resultado. Los estudios han demostrado que aumenta la supervivencia y también puede reducir la necesidad o el alcance de la resección quirúrgica, la desfiguración y el sufrimiento (10). El diagnóstico consiste en el reconocimiento de los factores de riesgo, la evaluación de las manifestaciones clínicas, el uso temprano de modalidades de imagen y el pronto inicio de métodos de diagnóstico basados en histopatología, cultivos y técnicas moleculares avanzadas: (a) El enfoque clínico para el diagnóstico tiene baja sensibilidad y especificidad. El sello distintivo de la mucormicosis es la necrosis tisular resultante de la angiainvasión y la trombosis; sin embargo, la ausencia de una escara necrótica no excluye el diagnóstico. Las lesiones cutáneas necróticas en pacientes inmunocomprometidos pueden deberse a mucormicosis, pero el diagnóstico diferencial incluye otros patógenos, como especies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria* y *Scedosporium Pseudomonas aeruginosa* causando ectima gangrenosa también puede producir un cuadro similar (11).

Aunque los signos y síntomas clínicos son inespecíficos, algunos de ellos pueden tener un valor predictivo potencialmente alto. (b) el enfoque en diagnóstico de laboratorio incluye histopatología, examen directo de preparaciones húmedas y cultivo. En la Histopatología se refiere a la biopsia, procedimiento mediante el cual se obtiene un fragmento de tejido de un ser vivo, con el objetivo de someterlo a estudio morfológico o estructural (macro y microscópico), llegando a conclusiones diagnósticas, resulta uno de los métodos diagnósticos más rigurosos y confiables sobre los que descansa la terapéutica a aplicar en un paciente y sirve también, a su vez, para evaluar la acción terapéutica. Cuando el fragmento de tejido obtenido mediante la biopsia es adecuado, suficiente y técnicamente bien elaborado, permite un diagnóstico de gran importancia para el enfermo. De esta forma, se identifican los característicos elementos de hifas sin tabiques (aceptadas), acintadas y de pared gruesa y ancha ( $\geq 6$  a  $30 \mu\text{m}$ ) que se ramifican en ángulo recto entre sí.

Otros hongos, como *Aspergillus*, *Fusarium* y *Scedosporium*, tienen tabiques, son más delgados y su ramificación se produce en ángulo agudo. La Microscopia directa por su parte es utilizada para un diagnóstico presuntivo rápido de mucormicosis, se puede utilizar preparaciones húmedas con KOH.

Se puede aplicar a todos los materiales enviados al laboratorio clínico, preferiblemente usando blanqueadores fluorescentes como Blankophor y Calcofluor White junto con KOH, que mejoran la visualización de las hifas características del hongo, en este caso requiriendo un microscopio fluorescente. Por otro lado, el cultivo de especímenes es esencial para el diagnóstico de mucormicosis, ya que permite la identificación a nivel de género y especie y, eventualmente, las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos (11). Se puede establecer por medio de cultivo del material obtenido de un sitio no estéril (p. ej., esputo o material de lavado broncoalveolar), si el paciente tiene factores apropiados de riesgo y también manifestaciones clínicas y radiográficas de la enfermedad. Sin embargo, ante la urgencia por iniciar el tratamiento desde fase temprana, es preciso tratar al paciente mientras llegan los datos confirmatorios del diagnóstico (4).

Un cultivo es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como lo son bacterias en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado. Un cultivo es empleado como un método fundamental para el estudio de las bacterias y otros microorganismos que causan enfermedades en medicina humana y veterinaria

Por desgracia, en menos de 50% de los casos de mucormicosis hay positividad de cultivos, es decir, se identifica el microorganismo patógeno en ellos. En esta situación hay que recomendar al laboratorio las precauciones adecuadas cuando se sospecha la posibilidad de mucormicosis y hacer cortes de tejido y colocarlos en el centro de las placas de cultivo y no homogeneizarlos. Se advierte una enorme variabilidad de los microorganismos en cuanto a temperatura de proliferación óptima, de tal forma que es recomendable cultivarlos a temperatura ambiente y a 37°C. (12)

La mucormicosis rinoorbitocerebral es todavía la modalidad más frecuente del padecimiento. La mayor parte de los episodios se observa en diabéticos, aunque dichos casos (tal vez por el uso de glucocorticoides) se han descrito con frecuencia cada vez mayor en personas sometidas a trasplantes, muchas veces junto con diabetes mellitus inducida por corticoides.

Los síntomas iniciales de la mucormicosis rinoorbitocerebral son inespecíficos y comprenden dolor ocular o facial e insensibilidad facial, seguidos de congestión conjuntival y visión borrosa. Incluso en 50% de los casos no se detecta fiebre, en tanto que de manera típica aumenta el recuento de leucocitos, en la medida que el paciente tenga médula ósea funcional. Sin tratamiento, la infección suele propagarse del seno etmoidal a la órbita, con lo cual disminuye la función de los músculos extraoculares y aparece proptosis, de manera característica con quemosis. Un dato ominoso es que los síntomas y los signos aparezcan en el ojo contrario y, como consecuencia, que en ambos lados haya proptosis, quemosis, pérdida de la visión y oftalmoplejía, lo cual sugiere la aparición de trombosis del seno cavernoso. (4)

Dicho de otra manera, Las características clínicas dependen de la forma de compromiso, siendo las más frecuentes:(13) (14)

- A. Sistémicas: fiebre.
- B. Rinosinusal: rinorrea, obstrucción nasal, epistaxis, sinusitis (usualmente no responden a la terapia antimicrobiana y los pacientes se deterioran rápidamente), perforación de tabique nasal, ulceración y necrosis nasal, septal, palatina y gingival.
- C. Oftálmica: dolor periorbitario, anestesia corneal, proptosis, disminución o pérdida de la visión (en caso de trombosis retiniana), quemosis, celulitis orbitaria, edema periorbitario y facial, defectos pupilares, paresia de músculos extraoculares, oftalmoplegia.
- D. Neurológicas: cefalea, diplopía, algia facial, dolor maxilar unilateral, parestesias faciales, parálisis de nervios craneales, obnubilación, La disfunción de nervios craneales, especialmente el V y VII, ocurre de manera tardía manifestando ptosis y midriasis, lo cual es un factor pronóstico grave.
- E. Óseas: erosión y destrucción ósea.

En cuanto a la evolución clínica, la forma aguda fulminante se caracteriza por progresión rápida de la enfermedad debido a diseminación vascular del hongo.

La forma invasiva crónica, de evolución indolente, puede presentar acumulación de hifas simulando un micetoma. Los signos radiológicos más frecuentes son la osteolisis, engrosamiento nodular de la mucosa del seno y ausencia del nivel del líquido sinusal (15).

La tomografía axial computarizada de cráneo, revela extensión y profundidad del daño con lesiones orbitales, senos maxilares y etmoidales, con engrosamiento de músculos extraoculares y proptosis, hipertrofia de cornetes, perforación de septum nasal y sinusitis. Además, la presencia de abscesos cerebrales o trombosis de seno cavernoso

En la actualidad, se informan muchos casos de infección por hongos en huéspedes de COVID-19, incluidas candidiasis y aspergilosis pulmonar. Existen varios mecanismos por los cuales la mucormicosis afecta a los pacientes con COVID-19. En la infección por COVID-19 se produce un alto impacto en el sistema inmunológico a través de la inflamación, aumento del número de células neutrófilas, disminución del número de células linfocitarias, y principalmente por su efecto sobre las células TCD4 + y CD8 +. En la infección por SARS-CoV-2, aumenta el número de neutrófilos. Los linfocitos T CD4 + y CD8 + desempeñan un papel esencial en la infección por mucormicosis en huéspedes de COVID-19 a través de IL-4, IL-10, IL-17 e interferón (16)

El tratamiento consta de tres puntos importantes: terapia antifúngica temprana, cirugía y manejo de las comorbilidades (17)

Terapia Antifúngica temprana: El tratamiento primario contra la mucormicosis debe basarse en el uso de poliénicos antimicóticos, excepto tal vez en el caso de pacientes con funciones inmunitarias normales con una infección circunscrita y de poca intensidad, (a) La Anfotericina B, El desoxicolato de anfotericina B (AmB) es todavía el único antimicótico para tratar la enfermedad. Sin embargo, las presentaciones lipídicas de tal fármaco son mucho menos nefrotóxicas, se pueden administrar en dosis mayores y son más eficaces para ese fin que el desoxicolato de anfotericina B.

Se prefiere la anfotericina B en liposomas (LAmB) que el complejo de anfotericina B en complejo lipídico (ABLCL, amphotericin B lipid complex) para tratar la infección de SNC, con base en datos retrospectivos de supervivencia y penetración superior del encéfalo. Tiene un mecanismo de acción donde Aproximadamente ocho moléculas de AmB interaccionan a través de la cadena hidrofóbica (cadena poliénica) con un número similar de moléculas de ergosterol, lo que genera la aparición de poros en la membrana de la célula fúngica.

Las cadenas hidrofílicas (cadena polihidroxílica) se sitúan en la cara interna de los poros. La presencia de estos poros facilita la salida rápida de iones de potasio, que termina afectando la glucólisis intracelular con el consiguiente movimiento de magnesio y entrada

de hidrogeniones, que generan la acidificación del citoplasma y, finalmente, la muerte celular. (18). La anfotericina B en su formulación lipídica es la terapia de elección y es más efectiva que el deoxicolato, siendo la dosis 3 a 5 mg/kg/día, por tiempo prolongado, continuando 2 a 3 semanas después de la curación clínica o la dosis sugerida de 5-10mg/kg/día en infección del sistema nervioso central. (17)

Además, existen otros medicamentos antimicóticos contra la mucormicosis que son los polienos como los triazoles (isavuconazol y posaconazol). El posaconazol se administra como tratamiento de rescate al paciente que muestra intolerancia a la AmB. (19). Se han utilizado combinaciones de L -AmB con posaconazol, L -AmB con equinocandinas y posaconazol con equinocandinas para tratar la mucormicosis en un estudio de cohorte retrospectivo.

El posaconazol y el isavuconazol son azoles de amplio espectro y son altamente efectivos contra la mucormicosis en formulaciones orales y parenterales. (20)

En la terapia de rescate, en la que a los pacientes que no responden a AmB se les administra posaconazol o isavuconazol por vía intravenosa a una dosis de 300 mg/kg cada 12 h, seguida de 300 mg cada 24 h después. (20)

Cirugía: practicar la resección y el desbridamiento quirúrgico es crucial y según sea el caso debe realizarse con urgencia y de forma amplia para limitar la propagación de la infección. El debridamiento quirúrgico tiene el objetivo de disminuir la invasión vascular, eliminar tejidos necróticos y facilitar la penetración de antimicóticos. En ROCM, la atención quirúrgica implica el drenaje de los senos paranasales y puede requerir la escisión del contenido orbitario de la región cerebral afectada. (21)

Hussain et al. realizó un estudio que incluía un mapeo basado en la evidencia de pacientes con CAM y observó un porcentaje más alto (64,96 %) de supervivencia en los que se sometieron a procedimientos quirúrgicos junto con la terapia antimicótica (22). Por lo tanto, el momento de la intervención quirúrgica es crucial para detener la propagación de la infección a los tejidos y órganos cercanos.

Manejo de las comorbilidades: El tratamiento antifúngico y quirúrgico agresivo combinado se asocia con una disminución de la tasa de mortalidad a los 90 días; si se administra anfotericina B en forma tardía se evidencia incremento de la mortalidad hasta 83%.

Los factores para un mal pronóstico incluyen afección intracraneal, hemiplejía, hemiparesia, afección de senos paranasales bilateral, úlceras palatinas, necrosis facial e invasión orbitaria (21).

#### *Relación entre mucormicosis y COVID -19*

A fines de 2019, el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19), se asoció por primera vez con la enfermedad humana. El SARS-CoV-2 fue identificado en China el 12 de diciembre de 2019 convirtiéndose en una importante amenaza para la salud en todo el mundo, siendo declarado por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 como el agente etiológico de la pandemia en curso. Al igual que en otras enfermedades virales, las infecciones secundarias son complicaciones importantes de la COVID-19, que pueden ser causadas por otros virus, bacterias, protozoos y hongos.

Al comienzo de la pandemia, se informó que aproximadamente el 1 % de las infecciones secundarias en pacientes con COVID-19 fueron causadas por patógenos fúngicos, y se cree que varios factores contribuyen a esto. Las condiciones de salud preexistentes del paciente, como la diabetes, el uso indebido de agentes inmunosupresores y antimicrobianos, y una larga estancia en el hospital pueden contribuir al desarrollo de infecciones secundarias. Cabe destacar que, En el año 2021, se enfrentaron múltiples desafíos al tratar las infecciones por Covid-19, incluida la Mucormicosis (hongo negro). La mucormicosis es una infección fúngica oportunista, rara pero grave y eventualmente fatal que generalmente afecta a pacientes con inmunidad alterada. (23).

Es decir, estos hongos no son patógenos en pacientes inmunocompetentes, pero en el caso de pacientes inmunocomprometidos por esteroides o cualquier otra comorbilidad como diabetes, cánceres sólidos, los trastornos malignos y hematológicos pueden convertirse en una amenaza para la vida. Otros factores de riesgo, como el trasplante de órganos y los altos niveles de hierro en el suero, pueden aumentar el riesgo de mortalidad por hongos negros.

*Principales motivos, acciones y condiciones que relaciona La mucormicosis y el covid 19*

1: Inmunidad: Para Carnero et al. Al “En pacientes con covid-19, especialmente aquellos que necesitan apoyo de oxígeno, el sistema inmunológico puede debilitarse debido a una tormenta inflamatoria o al uso de esteroides. Esto puede allanar el camino para infecciones oportunistas, incluida la mucormicosis”. (24)

Según la literatura, está claro que los animales/humanos con un número reducido de fagocitos o con una función fagocítica alterada tienen un mayor riesgo de infección por hongos negros. Por lo tanto, los pacientes con neutropenia severa tienen mayor riesgo de desarrollar la infección (25).

Anexándole a esto que, En la condición de cetoacidosis diabética, los fagocitos son disfuncionales y tienen una quimiotaxis alterada y una muerte intracelular defectuosa por mecanismos oxidativos. Uno de los elementos esenciales para el crecimiento y desarrollo celular es el hierro. Por lo tanto, los patógenos utilizan algunos procesos para obtener hierro del huésped. La transferrina, la ferritina y la lactoferrina son las proteínas transportadoras a las que se une el exceso de hierro en los huéspedes y evitan el efecto tóxico del hierro libre al reducir los niveles de exceso de hierro libre en el suero. Este es el único mecanismo de defensa del huésped contra bacterias, virus e incluso hongos, especialmente mucorales porque no pueden crecer en suero normal a menos que se agregue hierro de forma exógena oxidativos. (25)

2: Abuso de esteroides: La OMS (2022) recomienda enfáticamente que “los corticosteroides se administren por vía oral o intravenosa para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave y crítico una vez al día durante 7 a 10 días y recomienda que no se administren a pacientes con COVID-19 no grave.”<sup>1</sup>. Los esteroides son un tratamiento admirable, si se usan juiciosamente y en las condiciones apropiadas. Los expertos creen que el uso inadecuado de corticosteroides (es decir, dexametasona, hidrocortisona o prednisona) en pacientes con Covid-19 es la razón principal de la infección por hongos negros. Aunque los esteroides son agentes muy buenos para reducir muchos tipos de inflamaciones como la artritis reumatoide y enfermedades pulmonares como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el uso crónico o la sobredosis de esteroides

suprimirá la respuesta inmunológica del cuerpo y hará que el paciente sea más propenso a otras infecciones como mucormicosis o infección por hongos (26), (27).

3: Hiperglicemia a causa de esteroides: La capacidad de los GC para producir resistencia a la insulina periférica es de vital importancia para explicar su impacto en la homeostasis de la glucosa. Es bien conocido que cualquier reducción en la sensibilidad periférica a la insulina, por ejemplo, cuando se administran GC, es adaptativamente compensada por la función pancreática aumentada de células  $\beta$ . Esta compensación de los islotes pancreáticos cumple con el principio del índice de disposición, el producto de la secreción de insulina y la sensibilidad periférica a la insulina. Cuando las células  $\beta$  no se ajustan a la demanda de insulina impuesta por el tratamiento con GC, pueden surgir hiperglicemia posprandial y/o en ayuno (27)

4: Uso inadecuado de cilindros de oxígeno: Otra razón probable del aumento de la mucormicosis post-COVID es el suministro antihigiénico de oxígeno o el sistema de tubos de baja calidad a estos pacientes en las UCI de los hospitales, los cilindros de oxígeno con máscaras sucias o el uso de agua contaminada/del grifo en los humidificadores y el uso prolongado de los mismos. máscara para más de dos pacientes. los brotes de mucormicosis también se han relacionado con la contaminación de dispositivos médicos, sistemas de ventilación y materiales hospitalarios desechables como vendas, ropa de hospital, etc (28).

5: Terapia con Tocilizumab: La infección por COVID-19 induce una producción dependiente de la dosis de citocina proinflamatoria IL-6 a partir de células epiteliales bronquiales. Para controlar los niveles de IL-6 en estos pacientes en particular, se ha recetado tocilizumab, un medicamento aprobado por la FDA, junto con dexametasona. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de IL-6. El uso crónico de esta terapia para controlar la inflamación provocada por el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) debilita la respuesta inmune del paciente. De esta forma, tocilizumab aumenta el riesgo de mucormicosis en pacientes post-COVID-19 (29).

## MATERIALES Y METODOS

La metodología empleada se enmarcó en el paradigma positivista, con enfoque cuantitativo, siendo un estudio de campo descriptivo, no experimental, diseño longitudinal, La población y muestra fue 1 paciente, en la modalidad de estudio de caso clínico único. La técnica de recolección de datos la entrevista, el instrumento guion de las preguntas para la historia clínica, su validez está dada por su legalidad dada por la MPPS.

Se trata de un paciente de 57 años, femenino, con antecedentes de odontalgia, historia clínica, consentimiento informado, exámenes de laboratorio, radiografía panorámica, tomografía axial computarizada y fotografías clínicas

### **Presentación del caso clínico:**

Edad: 57 años.

Sexo: Femenino.

Ocupación: Costurera.

### **Datos clínicos**

**Motivo de Consulta:** “Dolor en la boca insoportable”

**Enfermedad actual:** Paciente femenino de 57 años de edad, Natural del Estado Anzoátegui, procedente del Estado Aragua, con antecedentes patológicos, conocidos, de hipertensión arterial, tratada con amlodipina de 5mg orden diaria, e hipotiroidismo, tratada con eutirox 75mg. Quien ingresa a centro asistencial Hospital Cipriano Castro el día 16-09-2021, presentando, fiebre, artralgia, congestión nasal. Permanece ingresada durante 13 días recibiendo tratamiento de hidratación, antibioticoterapia. Al pasar 4 días luego de su alta médica, comienza a presentar cefaleas intensas, y una ligera inflamación facial. Acude al triaje respiratorio del Hospital Central de Maracay donde es valorada y dada de alta el mismo día, 4 días luego de este episodio, comenzó a presentar en combinación con cefalea, un dolor intenso donde se ubicaba la prótesis dental, con lesiones tipo aftas y sangrado espontáneo en zona gingival (figura 1).

Al anexarse el dolor orofacial, acude a consulta odontológica en Centro Profesional La ciencia a Tu Salud, donde es valorada, al examen físico se observa, lesión de aspecto necrótico que compromete hemi arcada superior izquierda, paladar con colonia micótica

de aspecto mohoso blanquecino, movilidad en los dientes remanentes en el maxilar superior (UD 23,21,11,), observándose secreción purulenta en orificio nasal izquierdo y tejido pseudomembranoso infiltrante (figura 2). Indicándole rayos x panorámico, tomografía facial, tomando muestra para cultivo microbiológico y biopsia de paladar. Refiriendo paciente al Hospital Central de Maracay.

**Historia familiar:** Paciente refiere, en sus antecedentes familiares, padre fallecido de Cancer de Pulmon y madre de Alzheimer,

**Antecedentes personales:** Refiere, presentar actualmente molestia en boca, tener sensibles algunos dientes y sangrado espontaneo en la encía, además, indica haberse realizado Rayos X anteriormente, sufrir de sinusitis desde hace 10 años, estar en control con Médico Internista por HTA, haber estado hospitalizada luego de una cirugía de extirpación de nódulos tiroideos, y además, haber estado hospitalizada recientemente por 13 días, debido a presentar infección respiratoria por Covid -19, se encuentra bajo tratamiento médico post Covid Moxifloxacina, y para control de tensión, además refiere padecer las siguientes enfermedades: Hipertension Arterial e Hipotiroidismo, por último, la paciente indica haber sufrido falta de aire mientras estuvo hospitalizada por Covid, y haber fumado cigarrillos durante 2 años

**Hallazgos clínicos:** al examen de los tejidos blandos se evidencia: lesión necrotizante proliferativa de coloración negra en hemiarcada izquierda del paladar, pérdida de características normales de encía, mucosa adyacente y al sondaje saco superior a 5 mm, en las Ud: 27, 28 y 37. Al examen de los tejidos duros presenta pérdida de sustancia calcificada en las Ud.: 27 y 36, restauraciones defectuosas en la Ud: 17. Alteración de posición: giroversión en la Ud: 43 hacia distal. El paciente tiene el hábito del Tabaquismo, presenta placa generalizada y cálculo a nivel de la zona antero y posteroinferior. Presenta lesión con áreas necróticas y blanquecinas, sin forma específica, sin bordes específicos de rápida evolución con gran proceso inflamatorio e infeccioso que compromete fosa nasal y orbita izquierda. Se sugiere toma de muestra para cultivo y Biopsia excisional, al examen de los tejidos duros perdida de sustancia calcifica en Ud 23,24.

### Examen Radiológico

Al examen radiológico se observa imagen radiolúcida circunscrita, de aproximadamente 3cm x 2cm, en zona antero superior izquierda la cual limita con los huesos propios de la nariz. Aumento del ligamento periodontal. (figura 5)

### Diagnostico Presuntivo

1. Caries dental avanzada ud 23; 2. Enfermedad Periodontal; 3. Mucormicosis Rino-orbito-cerebral, Hipertension arterial, hipotiroidismo.

### Diagnóstico Definitivo

1-Hipertension arterial (enfermedad de base);2- Hipotiroidismo (enfermedad de base).3- Mucormicosis Rino-orbito-cerebral de origen dental;4-Sobre infección con pseudomona aeruginosa;5- Osteomielitis del Ala mayor del esfenoides;6-Pansinusopatia.

### Diagnostico Histopatológico

Mucormicosis, se observa microscópicamente, abundantes hifas grandes, no segmentadas, ramificadas con aspecto de cintas, además de esporas. (figura 7)

### Pronostico:

**General:** Reservado debido a la agudización de la condición sistémica de hipertensión arterial e hipotiroidismo de la paciente; **Individual:** Reservado para el maxilar superior debido a la necrosis proliferativa presente. (figura 2)

### Desenlace del caso clínico

Paciente femenino de 57 años, que, es atendida por odontólogo tratante fue interconsultada de inmediato por Medico Oftalmólogo quien indica que aparentemente todo estaba normal, su visión borrosa se debía a la potencial infección que estaba padeciendo y con Médico internista, quien indica tratamiento con Vancomicina 1gr (Amp.) + Clindamicina 600 mg (Amp.) y también refiere al Hospital Central De Maracay Con alteraciones en paraclínicos en hemoglobina (anemia), (figura 4) aumento de glóbulos blancos y aumento considerable en su glicemia, se dirige al Hospital Central de Maracay (sistémicamente descompasada), ya presentaba según el resultado del cultivo de secreción una sobre infección con Pseudomona Aeruginosa + una Osteomielitis en el ala mayor del esfenoides según resultado de tomografía anexo a esto la patología inicial que es la lesión con aspectos blanquecino y zonas necróticas de proliferación evolutiva, de esta forma, es valorada por el servicio de Medicina Interna, servicio de infectologia y el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Central de Maracay

Siendo hospitalizada de forma inmediata, el día 22-11-2021, donde todas las especialidades tratantes concuerdan en la sospecha de la presencia Mucormicosis Rino-Orbito-Cerebral de origen dental, y se suministra de inmediato el tratamiento con

Anfotericina B, 50mg VEV 1 dosis diaria, más tratamientos correspondientes a sobreinfección por pseudomona y patología base. A pesar de contar con altos índices de glicemia, la paciente no fue diagnosticada con Diabetes Mellitus, ni tiene antecedentes de tal enfermedad. Verificado con Resultado de Hemoglobina Glicosilada Normal (figura 4).

Es llevada a mesa quirúrgica el día 26-11-2021 donde le realizan maxilectomía total secundaria de mucormicosis rino-orbito-cerebral de origen dental, enviando fragmento del maxilar a estudio Histopatológico, quien confirma el diagnóstico de Mucormicosis. Por reacción cardíaca, le suspenden luego de un mes la Anfotericina B, Pasa a cumplir por 45 días el posaconazol de 300mg VEV

Es egresada en condiciones aparentemente sanas, del Hospital Central de Maracay, el día 18-01-2022

Paciente realiza tomografía control donde no existe la presencia de reincidencia del hongo, más control de exámenes de laboratorios sin presencia de anomalía (figura 9)



Figura 1. Lesión inicial día 06-10-2021



Figura 2. Lesión necrótica con gran evolución 12-10-2021



Figura 3. Presencia de fistula más visión borrosa 14-10-2021



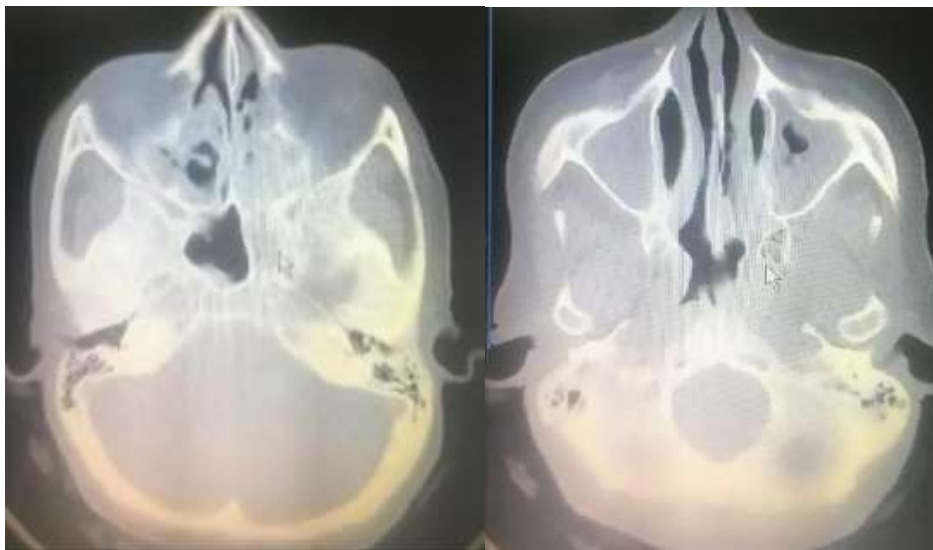
EXAMENES DE LABORATORIO			
FECHA	EXAMEN	EXAMEN	INTERPRETACION
10-09-2021 (Previo al padecimiento de Covid - 19)	<b>Hematología Completa</b>	<b>Glicemia:</b> 78 mg/dl	Valores dentro de los parámetros normales. Hemodinamicamente estable
	G.B: 6.20 mm <sup>3</sup> Hgb: 12.8gr/dl		
	Hto: 39.8%		
	- Plaquetas: 290.000/mm <sup>3</sup>		
21-10-2021	<b>Hematología Completa</b>	<b>Glicemia:</b> 179 mg/dl	Hemodinamicamente descompensada con presencia de Leucopenia *Anemia *Incremento considerable en glicemia en ayunas
	G.B.: 13.85mm <sup>3</sup> - Hgb:9gr/dl		
	Hto.: 28% - Plaquetas: 447.000/mm <sup>3</sup>		
25-10-2022	<b>Cultivo de secreción en Paladar</b>	Examen microbiológico que indica la presencia de bacteremia en el maxilar	
Pseudomonas Spp			
10-02-2022	<b>Hemoglobina Glicosilada</b> : 3.5 mgr/dl	Examen control para un posible diagnóstico de diabetes, donde se evidencio que su aumento de glicemia solo fue en el periodo de tiempo con mucormicosis	

Figura 4. Resumen de Paraclínicos

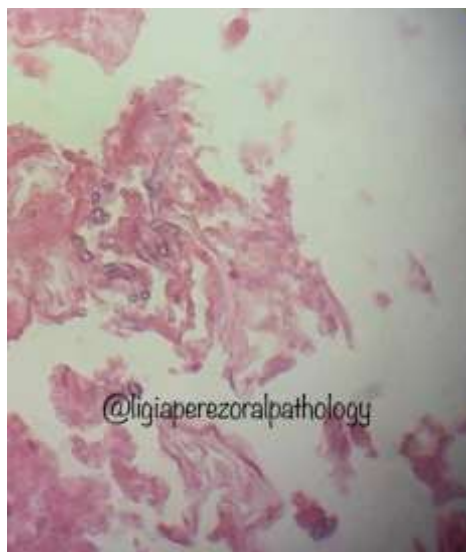




**Figura 5. Ortopantomografía 15-10-2022**



**Figura 6. TAC de Craneo Corte Axial 21 10-2021**



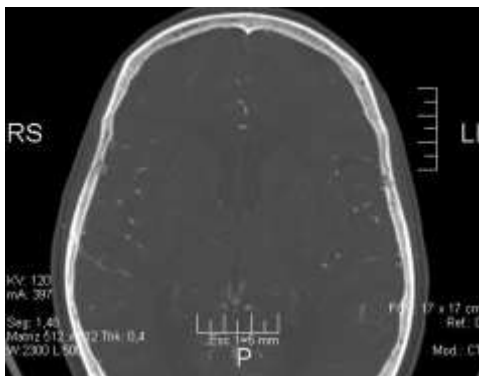
### Estudios Histopatológicos

**Figura 7.** Estudio Histopatológico Realizado por la Dra. Ligia Pérez. Observándose abundantes hifas grandes, no segmentadas, ramificadas, con aspecto de cintas, además de esporas y áreas extensas de necrosis

### Evaluación post Cirugía de la Paciente



**Figura 8.** Post Operatorio de Maxilectomia 27-06-2022



**Figura 9.** de TAC 30-06-2022 Corte Axial





**Figura 10. Corte Sagital de TAC 30-06-2022**

### RESULTADOS

Se concluye que la anamnesis y los exámenes complementarios adecuados, se logra identificar y describir la patología mucormicosis, en esta paciente tratada, quien resultó contar con grandes signos y síntomas específicos de mucormicosis, grandes complicaciones, y gran tiempo de evolución, donde una vez identificada la patología, logra recibir el tratamiento indicado y ser llevada a mesa quirúrgica de emergencia para preservar su vida.

De esta manera, al indagar en la revisión bibliográfica y grandes estudios del covid 19, se puede obtener que se ha asociado a infecciones oportunistas tipo fúngicas y bacterianas, debido al debilitado sistema inmune que deja en el paciente.

Resaltando que, la mucormicosis es una infección fúngica producida por hongos del orden Mucorales, que se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, caracterizada por producir invasión de vasos sanguíneos, con posterior trombosis e isquemia del área de lesión, en la actualidad con el resurgimiento del coronavirus, y situaciones como el uso desmedido de esteroides para tratarlo, la inmunodepresión que deja, factores inclusive como la elevación de la ferritina, (alta concentración de hierro), bajo nivel de oxígeno y actividad fagocítica reducida, al ser combinados, estimulan el crecimiento de patógenos oportunistas como el hongo mucorales quien es causante de la mucormicosis

## CONCLUSIONES

Durante el desarrollo de la presente investigación se procedió con la investigación de patología de baja incidencia Mucormicosis Rino-Orbita-Cerebral de origen dental Asociada a complicación Post Covid-19, se evidenciaron ciertas características que llevan al diagnóstico, para posteriormente ser documentadas.

Es por ello que en cuanto a las características clínicas presentadas por el paciente objeto de la investigación, estuvieron enmarcadas dentro de los parámetros odontológicos establecidos para diagnosticar A nivel de la cavidad bucal, lesión o ulceración en estado necrótico en el paladar acompañado de tumefacción periorbitaria y perinasal o hinchazón alrededor de ojos y nariz, escurrimiento nasal sanguinolento y lagrimeo abundante.

En cuanto a la relación entre Ambas patologías (Mucormicosis y Covid) se puede decir que, una suma de factores puede desencadenar mucormicosis en pacientes que hayan cursado el COVID-19. La razón principal que permite que las esporas de Mucorales se propaguen en personas con COVID-19 es un escenario perfecto de hipoxia. El Covid -19 también conduce a daño endotelial, trombosis, linfopenia y reducción de células T específicas de Mucorales (CD4+ y CD8+). Estas células T producen citocinas, incluidas IL-4, IL-10, IL-17 e IFN- $\gamma$ , que alteran las hifas fúngicas, por lo que su reducción predispone a una infección fúngica secundaria

Además, es importante recalcar que entre sus factores más importantes a desencadenar Mucormicosis se encuentra la terapia extensa con esteroides para tratar la Covid-19 debido a que estos disminuyen la actividad fagocítica de los glóbulos blancos y alteran la migración e ingestión de macrófagos broncoalveolares, producen un incremento de glucosa, porque aumentan la resistencia a la acción de la insulina en el organismo y disminuyen la secreción de insulina por el páncreas, lo que vuelve al paciente más susceptible a la mucormicosis, no obstante la hiperglucemia da como resultado la glicosilación de la transferrina y la ferritina, lo que disminuye la unión del hierro, lo que proporciona hierro libre disponible como recurso ideal para la mucormicosis.

Para el tratamiento de Covid-19 En pacientes adultos 7,2 mg de dexametasona fosfato (que equivalen a 6 mg de dexametasona base) por vía intravenosa, una vez al día hasta un máximo de 10 días, donde puede disminuirse si se observa mejoría en paciente, es decir, no extender este tratamiento puede evitar la incidencia de esta patología.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (2020). Información básica sobre La Covid-19. Ginebra
2. N. Chauhan , M. Jaggi , SC Chauhan , MM Yallapu. Revisión de expertos de la terapia antiinfecciosa COVID-19: luchando contra el enemigo invisible con microARN Resúmenes Expert Rev Anti Infect Ther , 19 ( 2021 ) , pp. 137 - 146 ,10.1080/14787210.2020.1812385
3. P. V'kovski , A. Kratzel , S. Steiner , H. Stalder , V. Thiel. Biología y replicación del coronavirus: implicaciones para el SARS-CoV-2/ Nat Rev Microbiol , 19 ( 2021 ) , págs. 155 – 170
4. Harrinson, T. (2013) Principios de Medicina Interna. Volumen II, 19ª Edic. Mexico: Siglo Veintiuno Editores S.A. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118&sectionid=268099959>
5. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2021) Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. 11 de junio de 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021\\_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
6. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2021) Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. 11 de junio de 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021\\_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
7. NE Palermo , AR Sadhu , ME McDonnell/ Cetoacidosis diabética en COVID-19: preocupaciones y consideraciones únicas/ J Clin Endocrinol Metab ( 2020 ) , pág. 105 ,10.1210/clinem/dgaa360
8. Antonio Bascones, Carlos Serrano, Julián Campo, Manifestaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la cavidad bucal, Medicina Clínica, Volume 120, Issue 11, 2003, Pages 426-434, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73726-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73726-9).
9. Roger D. Baker. mucormicosis; una nueva enfermedad? J Am Med Assoc , 163 ( 1957 ) , págs. 805 - 808 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/320257>
10. H. Mitaka , T. Kuno , H. Takagi , P. Patrawalla Incidencia y mortalidad de la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19: revisión sistemática y metanálisis/ Micosis , 64 ( 9 ) ( 2021 ) , págs. 993 - 1001 ,10.1111/myc.13292
11. Walsh, TJ; Gamaletsou, MN; McGinnis, MR; Hayden, RT; Kontoyiannis, DP Diagnóstico temprano clínico y de laboratorio de mucormicosis pulmonar invasiva, extrapulmonar y diseminada (zigomicosis). clin. Infectar. Dis. 2012, 54 , S55–S60. [https://academic.oup.com/cid/article/54/suppl\\_1/S55/285577](https://academic.oup.com/cid/article/54/suppl_1/S55/285577)
12. Julián A y Crespo P. Mucormicosis rinocerebral: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex Cir Bucal Maxilofac. 2020;16 (1): 22-26.
13. YK Yoon , MJ Kim , YG Chung , IY Shin Tratamiento exitoso de un caso con mucormicosis rino-orbitario-cerebral mediante la combinación de intervención neuroquirúrgica y el uso secuencial de anfotericina B y posaconazol [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2010/11270/Successful\\_Treatment\\_of\\_Cutaneous\\_Zygomycosis\\_With.18.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2010/11270/Successful_Treatment_of_Cutaneous_Zygomycosis_With.18.aspx)

14. Bertin H. Mucormicosis rinosinusal. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2003; 63: 122-126. [https://www.sochiorl.cl/uploads/07\(24\).pdf](https://www.sochiorl.cl/uploads/07(24).pdf)
15. Romero J, Bonifaz A, Sánchez C, Lagunas A, y Hidalgo H. Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos. Rev Med Hosp Gen Mex. 2000; 63 (3): 178-184
16. Lackner, M.; Caramalho, R.; Lass-Flörl, C. Diagnóstico de laboratorio de mucormicosis: estado actual y perspectivas futuras. Futuro Microbiol. 2014 , 9 , 683–695. <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fmb.14.23>
17. Acosta C, Lucio E, Uribe A y Gómez B. Mucormicosis rinocerebral de origen dental, reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2014;3 6(2):68-72.
18. M. Zheng , Y. Gao , G. Wang , G. Song , S. Liu , D. Sun , et al. Agotamiento funcional de linfocitos antivirales en pacientes con COVID-19 Cell Mol Immunol , 17 ( 2020 ) , págs. 533 - 535 ,10.1038/s41423-020-0402-2 <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0402-2>
19. Elguera-Falcón F., Cumpa-Quiróz R, Mucormicosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19. Rev Soc Peru Med Interna. 2020;33(4): 176-182. <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/568/640>
20. L. Ashkenazi-Hoffnung , E. Bilavsky , Y. Avitzur , J. Amir Tratamiento exitoso de zigomicosis cutánea con anfotericina B intravenosa seguida de posaconazol oral en un receptor de trasplante multivisceral Trasplante , 90 ( 2010 ) , págs. 1133 - 1135 ,[10.1097/TP.0b013e3181f86916](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f86916)
21. GR Thompson , NP Wiederhold Isavuconazol: una revisión exhaustiva del espectro de actividad de un nuevo triazol Mycopathologia , 170 ( 2010 ) , págs. 291 - 313 ,[10.1007/s11046-010-9324-](https://doi.org/10.1007/s11046-010-9324-)
22. Vargas Herrera N, Saavedra Velazco M, Contreras Calero E, Ramos Castillo W, Mendo Urbina F, Pichardo Rodríguez R. Mucormicosis diseminada en un paciente diabético: un reporte de caso. Acta Med Peru. 2019;36(4):287-90.
23. García-Vidal C.Sanjuán G. Moreno García E. Incidencia de coinfecciones y superinfecciones en pacientes hospitalizados con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo. Clin Microbiol Infect. 2020;( [Epub antes de la impresión] ) <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
24. Hussain , H. Baxi , A. Riad , J. Klugarová , A. Pokorná , S. Slezáková , et al. Mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM): un mapeo de evidencia actualizado Int J Environ Res Public Health , 18 ( 2021 ) , p. 10340
25. Carnero, L. Montes, H. Mucormicosis y mucormicosis asociada a COVID-19: Perspectivas de una micosis mortal pero desatendida (2022) <https://doi.org/10.3390/jof8050445>
26. Cerca E. Roilides , CA Lyman , P. Panagopoulou , S. Chanock Inmunomodulación de infecciones fúngicas invasivas Infect Dis Clin North Am , 17 ( 2003 ) , págs. 193 - 219 ,[10.1016/s0891-5520\(02\)00070-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(02)00070-3)
27. Bruno, F. Filartiga, E. Incidencia de hiperglicemia en pacientes con corticoterapia [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05\(02\)38-044](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05(02)38-044)
28. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced diabetes mellitus: An important but Overlooked problem. Endocrinol Metab (Seoul). 2017;32(2):180-9
29. Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pittrak D, Mueller J, et al. La inhibición de IL-6 en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 se asocia con un aumento de infecciones secundarias. Front Med (Lausana). 2020;7:583897.