

**Universidad de Costa Rica**

**Sede Rodrigo Facio**

**Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado de  
Licenciatura en Microbiología y Química Clínica**

**Mucormicosis en pacientes con heridas traumáticas por accidentes automovilísticos en  
el periodo del 2000-2021**

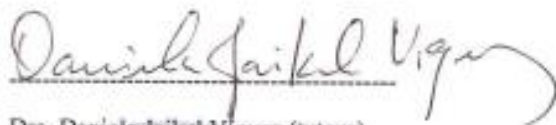
**Daniela Patricia Venegas Montero**

**B47552**

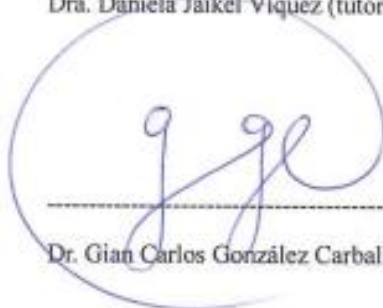
**Julio, 2023**

### Aprobación

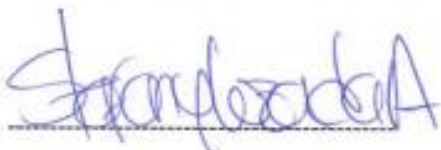
Los que aquí firmamos damos fe de que este trabajo posee todas las correcciones indicadas el día de la presentación oral de este Trabajo Final de Graduación



Dra. Daniela Jaikel Viquez (tutora)



Dr. Gian Carlos González Carballo (lector)



Dra. Betty Stefany Lozada Alvarado (lectora)



Dra. Ingrid Salas Campos (Presidente del tribunal)



Dra. Daniela Aguilar Orozco (Profesora designada)

### **Dedicatoria**

A mis papás, Cristina y Rogby, quienes con su paciencia, amor y esfuerzo me acompañaron y dieron la oportunidad de continuar con mi sueño. Gracias por todo lo que me han enseñado, por siempre apoyarme y creer en mí. Estaré por siempre agradecida.

A Dios por darme salud, fortaleza y por cada acontecimiento que me permitió llegar hasta aquí.

### **Agradecimientos**

A la Dra. Daniela Jaikel, Dra. Stefany Lozada y Dr. Gian Carlos González, por guiarme en este proceso, les agradezco por su tiempo, atención y aporte a mi proyecto.

Le agradezco al personal docente de la carrera de Microbiología y Química Clínica por todo el conocimiento transmitido a través de mis años de estudio.

## Tabla de contenidos

Dedicatoria.....	iii
Agradecimientos.....	iii
Tabla de contenidos.....	iv
Lista de figuras.....	vii
Lista de cuadros.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Justificación.....	1
Objetivo general.....	2
Objetivos específicos.....	2
Metodología.....	3
Resumen.....	5
Capítulo I. Mucormicosis cutánea primaria.....	6
1. Definición.....	6
2. Sinonimia.....	6
3. Antecedentes históricos de las mucormicosis.....	7
4. Epidemiología de las mucormicosis.....	8
4.1 Distribución geográfica.....	8
4.2 Datos demográficos.....	9
4.3 Factores predisponentes.....	9
4.4 Hábitat y formas de transmisión de los mucorales.....	11
5. Presentaciones clínicas de la mucormicosis.....	11
5.1. Mucormicosis rino-órbito-cerebral (ROCM).....	11
5.2. Mucormicosis pulmonar.....	11
5.3. Mucormicosis gastrointestinal.....	12

5.4. Mucormicosis diseminada .....	12
5.5. Mucormicosis cutánea (MC) .....	13
5.5.1 Formas clínicas de la MC: primaria y secundaria .....	13
A. Mucormicosis cutánea primaria (MCP).....	13
B. Mucormicosis cutánea secundaria (MCS) .....	13
5.5.2 Clasificación según extensión de la MC.....	14
5.5.3 Localización de la MC.....	14
5.5.4 Síntomas de la MC .....	14
5.5.5 Periodo de incubación y evolución de la MC.....	15
5.5.6 Etiología de la MC.....	16
5.5.7 Patogénesis de la MC .....	17
5.5.8 Diagnóstico de laboratorio de la MC.....	19
A. Tipo de muestra .....	20
B. Examen directo .....	20
C. Histología.....	22
D. Cultivo: medios y morfología macroscópica.....	25
D.1 Condiciones de cultivo .....	25
D.2 Morfología macroscópica .....	26
D.2 Morfología microscópica en montaje azul de lactofenol.....	29
E. Técnicas no convencionales.....	35
F. Diagnóstico diferencial de la MC.....	36
5.5.9 Patrones de susceptibilidad antifúngica.....	37
5.5.10 Tratamiento de la MC.....	39
A. Limpieza quirúrgica.....	40
B. Terapia antifúngica .....	41

B.1 Tratamiento profiláctico.....	41
B.2 Tratamiento empírico.....	42
B.3 Tratamiento basado en el diagnóstico.....	42
C. Duración del tratamiento .....	44
D. Tratamientos no convencionales.....	44
Capítulo II: Descripción de los casos clínicos de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito .....	46
1. Datos demográficos de los pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito .....	46
2. Historial clínico de los pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito .....	49
3. Tiempos relevantes del paciente.....	50
4. Diagnóstico de laboratorio, agentes etiológicos y tipo de infección. ....	51
5. Tratamiento.....	57
6. Evolución.....	57
Capítulo III: Análisis de casos clínicos de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito. ....	60
Capítulo IV: Conclusiones.....	75
Bibliografía.....	77

### Lista de figuras

Figura 1. Examen directo con KOH que presenta hifas anchas, hialinas, espaciadamente septadas, con ramificación en ángulo recto (Tomado y modificado de Xia et al., 2015). ...	21
Figura 2. Examen directo con KOH de tejido del cuero cabelludo desbridado de paciente con infección de <i>R. oryzae</i> , se observan hifas anchas espaciadamente septadas, con ramificaciones en ángulo recto (Tomado y modificado de Zaman et al., 2015). .....	21
Figura 3. Microscopía de fluorescencia directa en tejidos extirpados con <i>Rhizopus arrhizus</i> , se observan hifas anchas y ramificación irregular con tinción con blanco de calcoflúor (Tomado y modificado de Chow et al., 2015). .....	22
Figura 4. Tejido extirpado infectado con <i>R. arrhizus</i> , teñido con hematoxilina y eosina, se observan hifas anchas y con ramificaciones irregulares (Tomado y modificado de Chow et al., 2015). .....	23
Figura 5. Examen histopatológico de biopsia de tejido que revela hifas anchas, irregulares y espaciadamente septadas, teñido con PAS (Tomado y modificado de Xia et al., 2015). .....	23
Figura 6. Examen histopatológico de paciente con mucormicosis, con tinción de Grocott (Obtenido y modificado de Rogers et al., 2010). .....	24
Figura 7. Tinción periódica de Schiff ácida (PAS) que demuestra angioinvasión por mucorales (señalado con flechas), A) ampliación original x40 y B) ampliación x400 (Obtenido y modificado de Hubbard et al., 2021). .....	24
Figura 8. Placa con agar Sabouraud Dextrosa (Emmons) con <i>L. corymbifera</i> A) anverso B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017) y C) tubo de agar Sabouraud Dextrosa con cultivo de 4 días a 30 °C (Tomado y modificado de Walsh et al., 2018). .....	27
Figura 9. Placa con agar Sabouraud Dextrosa (Emmons) con <i>C. bertholletiae</i> A) anverso, B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017) y C) tubo de agar Sabouraud Dextrosa con cultivo de 4 días a 30 °C (Tomado y modificado de Walsh et al., 2018). .....	27
Figura 10. Placa con agar de Papa Dextrosa con <i>Rhizopus</i> spp. A) anverso, B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017) y C) tubo de agar Sabouraud Dextrosa con cultivo de 4 días a 30 °C (Tomado y modificado de Walsh et al., 2018). .....	28
Figura 11. Placa con agar Sabouraud Dextrosa con <i>Mucor circinelloides</i> de 4 días a 25 °C, A) anverso y B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017). .....	28

Figura 12. Placa con agar Sabouraud Dextrosa con <i>Rhizomucor</i> de 4 días a 25 °C , A) anverso y B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017).....	29
Figura 13. Esporangióforos no ramificados, ligeramente ahusados, que terminan en apófisis en forma de embudo, con rizoides presentes de <i>A. elegans</i> (Tomado y modificado de Ferguson et al., 2007). .....	30
Figura 14. A) Esporangióforo en verticilo con ramas laterales cortas en la región apical y pedicelos en sus vesículas, B) Esporangióforos rectos con vesículas y esporangiolos de <i>Cunninghamella bertholletiae</i> (Tomado y modificado de Vieille & Cruz, 2020). .....	31
Figura 15. Esporangio esférico con columelas subglobosa de <i>Mucor</i> (Tomado y modificado de Agrawal et al., 2020).....	31
Figura 16. Esporangióforos con apófisis cónica, columelas y esporangiosporas de <i>L. corymbifera</i> (Tomado y modificado de Sciortino et al., 2017). .....	32
Figura 17. Zigosporas globosas de color marrón dorado con espinas estrelladas de <i>R. homothallicus</i> en caso de mucormicosis pulmonar (Tomado y modificado de Chakrabarti et al., 2010). .....	33
Figura 18. Esporangióforo de <i>Rhizopus</i> que presenta esporangióforos saliendo de los rizoides (Tomado y modificado de Sciortino, 2017).....	33
Figura 19. Esporangios con esporangiosporas <i>Rhizomucor pusillus</i> en caso de mucormicosis diseminada (Tomado y modificado de Pozo et al., 2015). .....	34
Figura 20. Esporangióforo de <i>Saksenaea erythrospora</i> que presenta rizoides laterales, un tallo marrón y recto; la columela en la base del esporangio; y el esporangio con su largo cuello lleno de esporangiosporas, obtenido de caso de MCP (Tomado y modificado de Hospenthal et al., 2011).....	35



### Lista de cuadros

Cuadro 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito reportados en la literatura entre 2000 al 2021, según grupo etario ( $n = 61$ ).....	46
Cuadro 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito reportados en la literatura entre el 2000 y 2021, por localización geográfica ( $n = 61$ ). .....	47
Cuadro 3. Distribución de los pacientes diagnosticados con mucormicosis cutánea primaria post-trauma por accidente de tránsito reportados entre el 2000 y 2021, según historial clínico inicial ( $n = 61$ ). .....	49
Cuadro 4. Técnicas de diagnóstico utilizadas en los casos clínicos consultados de pacientes con mucormicosis cutánea primaria post-trauma por accidente de tránsito, reportados entre el 2000 y el 2021 ( $n = 61$ ). .....	52
Cuadro 5. Agentes etiológicos reportados en los casos clínicos consultados de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito, entre el 2000 y el 2021 ( $n = 61$ ).....	53
Cuadro 6. Agentes etiológicos de infecciones mixtas, causadas por mucorales y bacterias, reportados en los casos clínicos consultados de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito, entre el 2000 y el 2021 ( $n = 61$ ).....	55

### Lista de abreviaturas

- AmB-L: Anfotericina B liposomal
- AmB: Anfotericina B
- AOS: Apnea obstructiva del sueño
- APP: Antecedentes patológicos personales
- BT-MCR: Breakthrough mucormycosis
- CMI: Concentración mínima inhibitoria
- CotH: Homólogos proteicos de la cubierta de esporas
- DAMPS: Patrones moleculares asociados al daño
- EDS: Somnolencia diurna excesiva
- FTR1: Permeasa de hierro de alta afinidad de *Rhizopus oryzae*
- G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos
- GMS: Metanamina-plata de Grocott
- GRP78: Proteína regulada por glucosa 78
- H&E: Hematoxilina y eosina
- HRE: Elementos de respuesta de las hormonas nucleares
- HTA: Hipertensión arterial
- IFN- $\gamma$ : Interferón gamma
- IL: Interleucina
- IRF5: Factor regulador de interferón
- ITS: Espaciador interno transcrito
- IV: Intravenosa
- KOH: Hidróxido de potasio
- MAMPS: Patrones moleculares asociados a microbios
- MC: Mucormicosis cutánea
- MCS: Mucormicosis cutánea secundaria
- MPC: Mucormicosis cutánea primaria
- NK: Natural Killer cell
- PAS: Ácido peryódico de Schiff

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones

ROCM: Mucormicosis rino-órbito-cerebral

VCA: Cierre asistido por vacío

## **Justificación**

La mucormicosis cutánea primaria (MCP) es una de las presentaciones clínicas de la mucormicosis en la piel, se origina por traumatismos que inoculan al hongo directamente a nivel cutáneo o subcutáneo; sin embargo, puede diseminarse a capas más profundas. Esta infección representa una importante causa de morbilidad en los pacientes politraumatizados, entre las causas importantes y comunes de politrauma se encuentran los accidentes automovilísticos. Es común que al infectarse estas heridas traumáticas se considere únicamente agentes causales de origen bacteriano, dejando de lado las infecciones fúngicas. Se debe tener en cuenta que estos pacientes pueden presentar contaminación ambiental, por lo que representan un grupo de riesgo de infecciones polimicrobianas, las cuales pueden incluir mucorales. La MCP suele ser subdiagnosticada, su diagnóstico es complicado y generalmente se realiza de forma tardía, de modo que el paciente no se recibe a tiempo el tratamiento adecuado. Ante dicha problemática se quiere concientizar al personal de salud sobre la naturaleza de este tipo de infecciones y sus agentes etiológicos, así como el grupo etario predominante, factores de riesgo, medidas preventivas, diagnóstico y tratamiento que se deben tomar en cuenta. El objetivo de esta investigación fue determinar los factores que intervienen en el pronóstico de los pacientes que han sufrido heridas traumáticas por accidentes automovilísticos infectadas por mucorales, para lo cual se realiza una revisión bibliográfica que incluye la búsqueda y análisis de un compendio de casos clínicos y meta-análisis para establecer las características principales relacionadas con la evolución de los pacientes a partir de una mucormicosis de una lesión traumática.

### **Objetivo general**

Determinar a partir de la recopilación y estudio de casos clínicos los factores que intervienen en el pronóstico de los pacientes que han sufrido heridas traumáticas por accidentes automovilísticos infectadas por mucorales.

### **Objetivos específicos**

1. Describir los datos demográficos y características clínicas de los pacientes (antecedentes patológicos, diagnóstico de laboratorio, agente etiológico, tiempo de presentación de síntomas, tratamiento, tipo de herida y evolución) que sufrieron mucormicosis como consecuencia de heridas traumáticas causadas por accidentes automovilísticos.
2. Describir las especies de mucorales y sus factores de virulencia, reportados en pacientes con heridas causadas por accidentes automovilísticos.
3. Analizar los factores que intervienen en los pacientes que han sufrido mucormicosis como consecuencia de una herida traumática por accidentes automovilísticos.

## Metodología

Se realizó y analizó un compendio de casos clínicos entre 2000 y 2021, para establecer los factores que intervienen en el pronóstico de los pacientes que han sufrido heridas traumáticas por accidentes automovilísticos infectadas por mucorales. Se utilizó las siguientes palabras clave, todas en inglés y en español: “mycotic infection and trauma”, “fungal infection and trauma”, “accidents and fungal infection”, “traffic accident and mycotic infection”, “car accident and mycotic infection”, “mucormycosis and trauma”, “mucormycosis and immunocompetent”, “zygomycosis and trauma”, “*Absidia* and trauma”, “*Lichtheimia* and trauma”, “*Mucor* and trauma”, “*Rhizopus* and trauma”, “*Rhizomucor* and trauma”, “*Apophysomyces* and trauma”, “*Saksenaea* and trauma”, “*Actinomucor* and trauma” y “*Cunninghamella* and trauma”. De los resultados de la búsqueda se realizó una selección de casos de forma manual, siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

**Criterios de inclusión:** Casos de pacientes con heridas traumáticas producto de accidentes de tránsito que involucren automóviles, motociclistas, atropello de peatones, ciclistas en carretera, en las cuales hubo inoculación de mucorales que dieron origen a una infección fúngica. Se incluyeron los pacientes que presenten una mucormicosis cutánea primaria (inoculación traumática), que pueden dar paso a mucormicosis diseminadas, se incluye las infecciones mixtas por mucorales en conjunto con otro tipo de hongos o bacterias.

**Criterios de exclusión:** Casos de pacientes de accidentes de tránsito que cumplan con lo siguiente: 1. pacientes solamente con Aspergilosis, Dermatofitosis, Micetomas, Esporotricosis, Cromoblastomicosis, Feohifomicosis, Hialohifomicosis u otra infección diferente a las Mucormicosis que puedan darse por traumas; 2. pacientes con heridas post-operatorias infectadas (nosocomial); 3. pacientes con traumas cerrados (no heridas traumáticas abiertas) y que presenten infección; 4. pacientes con mucormicosis cuya vía de entrada no haya sido traumática, sino por ingestión, aspiración, inhalación del hongo o de fuente desconocida por el autor.

Se excluyen también los casos que presentaron de forma primaria las siguientes clínicas: 1. mucormicosis rinocerebral (aspiración de esporas); 2. mucormicosis pulmonar (aspiración de esporas); 3. mucormicosis gastrointestinal (ingestión de esporas).

La búsqueda de la información se realizó en las bases de datos en línea del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI), American Society for Microbiology (ASM Journals), PubMed, NCBI, ProQuest, Springer, Scielo, Ovid, Inbiomed, SAGE journals, y de revistas como Nature, Science, International Journal of Microbiology, Mycophatología, Mycoses, International journal of infectious diseases, International Medical Case Reports Journal, Current Fungal Infection Reports and trauma, Indian Journal of Medical Microbiology entre otras, para la obtención de publicaciones con temáticas relacionadas con esta revisión. Para cada artículo, libro y/o publicación seleccionada se procedió a su lectura, análisis e incorporación dentro de la revisión bibliográfica.

## Resumen

La mucormicosis cutánea (MC) es una enfermedad poco frecuente, pero puede estar asociada a una alta mortalidad. Cuando la MC se origina por traumatismos, que permiten la entrada del hongo directamente a nivel cutáneo o subcutáneo, se denomina mucormicosis cutánea primaria (MCP). A pesar de ser una afectación en piel, si no es tratada con prontitud y de forma adecuada, puede diseminarse a capas más profundas, causando cuadros graves. En el presente estudio se realizó una revisión bibliográfica de casos de MCP en pacientes traumatizados por accidentes de tránsito del periodo 2000 - 2021. Todos los casos ( $n = 61$ ) fueron estudiados y analizados, se extrajeron las características clínicas clave, como: grupo étnico, factores de riesgo de los pacientes, diagnósticos microbiológicos, estrategias de tratamiento, resultados y evolución. La MCP de los casos estudiados se presentó principalmente en pacientes masculinos de edad media e inmunocompetentes, a diferencia de las otras formas clínicas de mucormicosis. A pesar de ser pacientes saludables, los múltiples traumas generan un estado de susceptibilidad ante infecciones microbianas, incluidas las mucormicosis. Las coinfecciones bacterianas son comunes en estos pacientes y pueden dificultar el diagnóstico y manejo terapéutico. Los agentes etiológicos más relevantes en número de casos y mortalidad asociada fueron *Mucor* spp., *Aposphysomyces* spp., *Rhizopus* spp. y *Saksenaea* spp. El diagnóstico se realizó a partir de biopsias, cultivo e histología, principalmente. Además, en muy pocos casos se realizó el examen directo con KOH, las pruebas de susceptibilidad antifúngica y técnicas de biología molecular. Las principales formas de tratamiento documentadas son la terapia antimicótica con anfotericina B y las limpiezas quirúrgicas, además, en estos pacientes se realizan desbridamientos múltiples y amputaciones. Finalmente, hubo un porcentaje de mortalidad del 34 %. Esta revisión ofrece información relevante para los profesionales de la salud, a fin de ayudar a identificar más eficientemente esta enfermedad y proporcionar un mejor manejo para los pacientes en el futuro. Ante la exposición de heridas al ambiente, se insta a considerar a los casos politraumatizados de accidentes de tránsito como grupo vulnerable a sufrir MCP.



## Capítulo I. Mucormicosis cutánea primaria

En el presente capítulo se detallan las generalidades de la mucormicosis cutánea primaria. Sin embargo, es importante recalcar que existen otras manifestaciones clínicas causadas por hongos del orden Mucorales que se incluyen en este capítulo.

### 1. Definición

El término mucormicosis comprende las infecciones causadas por hongos patógenos oportunistas del orden Mucorales, subfilo Mucoromycota; entre los cuales se encuentran, principalmente, *Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Mucor*. Se caracterizan por tener diferentes presentaciones clínicas según la localización (rino-órbito-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea o diseminada). Estas generalmente cursan con invasión tisular y trombosis (Bonifaz, 2020, p. 472; Guzmán, 2014, p. 270). Además, la mucormicosis es la tercera infección fúngica invasiva de mayor importancia después de la candidiasis y la aspergilosis, en pacientes con trasplantes de células madre (Petrikos et al., 2012).

La mucormicosis cutánea primaria (MCP) es una de las presentaciones clínicas de las mucormicosis en la piel, sin embargo, como se detalla más adelante, puede diseminarse a capas más profundas. Se clasifica como primaria debido a que se origina por traumatismos que inoculan al hongo directamente a nivel cutáneo o subcutáneo (Bonifaz, 2020, p. 472). Por otra parte, la mucormicosis cutánea secundaria se presenta tras la propagación de la infección desde un inóculo distante hasta la piel; de esta forma se producen lesiones cutáneas secundarias a la diseminación hematológica (Phen et al., 2021).

### 2. Sinonimia

A la mucormicosis también se le conoce como: ficomicosis, hifomicosis, rinoficomicosis, micosis destruens, zigomicosis y cigomicosis. Es muy común encontrar los últimos dos términos en la literatura, esto se debe a que anteriormente se utilizaba para hacer referencia a las mucormicosis y entomofotoromicosis en conjunto; sin embargo, estos términos se encuentran en desuso. Actualmente, los mucorales forman parte del filo Mucoromycota (Mohamed et al., 2021). En cuanto al término “mucormicosis cutánea primaria” suele abreviarse en sus siglas MCP o en inglés PCM (*Primary cutaneous mucormycosis*). En el presente trabajo se usará el término mucormicosis, para referirse a la

infección en general, la abreviatura MC al hablar de la mucormicosis cutánea y MCP para referirse a la presentación clínica de mucormicosis cutánea primaria.

### 3. Antecedentes históricos de las mucormicosis

Varios autores consideran que el primer reporte auténtico sobre un caso de mucormicosis en la literatura es el caso de una mucormicosis diseminada a mucosa gástrica y cerebro, reportado por Paltauf en 1885 (Bell & Mahoney, 2000; Bonifaz, 2020; Clark et al., 2021; Singh et al., 2021; Suganya et al., 2019). Después, en 1943 Gregory et al. describen la mucormicosis rino-órbital-cerebral y en 1955 Harris informa el primer sobreviviente conocido tras sufrir esta infección (Bell & Mahoney, 2000).

A lo largo de la historia, se ha demostrado la relación entre la mucormicosis y enfermedades, como la diabetes y linfomas, entre otras (Suganya et al., 2019). Sin embargo, también se ha observado en pacientes inmunocompetentes. Por ejemplo, Zeilender et al. reportan la primera infección pulmonar mortal causada por *Cunninghamella bertholletiae* en un paciente sin factores riesgo, que cursó con invasión vascular extensa o trombosis; difiriendo así con la mayoría de la literatura reportada inicialmente (Zeilender et al., 1990).

Con respecto a los primeros hallazgos, específicamente sobre la mucormicosis en piel, en 1874, Hiller describe el primer caso de mucormicosis cutánea por *Lichtheimia corymbifera* (anteriormente *Absidia corymbifera*) (Hutter, 1959; Tiong et al., 2006). Asimismo, Hutter (1959) tras una revisión de casos de mucormicosis en pacientes con cáncer incluye un informe en piel del año 1922, causado por el agente *Mucor racemosus*. Hasta el momento, en estas revisiones, no se considera al trauma como un factor riesgo de mucormicosis.

En cuanto a la MCP, Johnson et al., (1987) indican que es una enfermedad rara y poco común. En su revisión incluye casos post-trauma en cinco pacientes sanos y tres pacientes con antecedentes patológicos personales como diabetes y alcoholismo. Entre los agentes etiológicos se menciona a *Rhizopus arrhizus*, *Lichtheimia* sp. y *Mucor* sp. Además, entre estos destacan dos pacientes sanos que sufrieron un accidente automovilístico en 1982 y 1983, respectivamente. Estos están entre los primeros casos previos al año 2000, hallados tras esta revisión, de MCP luego de un accidente de tránsito.

En 1995, se reporta un caso de MCP periorbital por *Rhizopus* spp. en un paciente sano que sufrió un accidente de tránsito nueve días antes de presentar síntomas. En este reporte se indica que las lesiones traumáticas son la causa más común de mucormicosis en pacientes inmunocompetentes (Fortún et al., 1995). Seguidamente, en 1999 se presenta otro caso similar de MCP por *Rhizopus oryzae* tras un accidente de tránsito, aquí se considera a este hongo como el principal agente causal de MC (Song et al., 1999).

Con respecto a las otras especies de mucorales, Chakrabarti et al. (1997) presentan varios casos de mucormicosis por traumas, dentro de los cuales describen un caso del año 1977 por *Saksenaea vasiformis* y tres casos entre 1987-1994 de MCP debida a *Apophysomyces elegans*; estos cuatro casos ocurrieron luego de sufrir accidentes de tránsito.

Como se verá en el presente trabajo, a partir del 2000 se observa un aumento de reportes de casos de MCP luego de accidentes automovilísticos, lo que puede deberse a la mayor visibilidad de los pacientes politraumatizados, como un grupo de riesgo. Además, del aumento de este tipo de percance en los últimos años, y una mayor conciencia y competencia en la identificación de hongos, lo que incluye que los mucorales ya no se consideran sólo como contaminantes de laboratorio, sino como potenciales agentes patógenos.

#### **4. Epidemiología de las mucormicosis**

##### **4.1 Distribución geográfica**

La mucormicosis, de forma general, es una enfermedad cosmopolita. En una revisión de 600 artículos, se obtuvo una predominancia en Europa (34 %), seguida de Asia (31 %), América (28 %), África (3 %), Australia y Nueva Zelanda (3 %) (Jeong et al., 2019). En otro estudio similar pero más reciente, Mahalaxmi et al. estimaron las tasas de infección por mucormicosis por cada 100 mil individuos en todo el mundo. Se encontró que la tasa más alta pertenece a la India y Pakistán con 14 casos por cada 100 mil individuos, seguido de Portugal con nueve casos; estos tres países ocupan los primeros tres lugares. Asimismo, se observa una alta tasa en América del Norte y América del Sur (Mahalaxmi et al., 2021).

Datos actualizados demuestran un número creciente de mucormicosis en India, lo que a su vez está relacionado con el aumento de pacientes con COVID-19 (Mahalaxmi et al., 2021). Sin embargo, dado que estas micosis no son de reporte obligatorio, no es posible

conocer de momento la carga exacta de mucormicosis a nivel global (Prakash & Chakrabarti, 2019). En efecto, además de la predominancia de grupos riesgo, múltiples factores que conducen a un mayor o menor número de mucormicosis en un país (mayor conciencia, experiencia y competencia en el diagnóstico micológico) que pueden influir a tener una alta incidencia o una mayor tasa de reconocimiento (Skiada et al., 2022).

Específicamente sobre la mucormicosis cutánea, en un análisis de 693 casos se observó que gran parte (87 %) de los casos fue producto de un trauma. Skiada et al. (2022) describen que los pacientes provenían de América del Norte (36,9 %), Asia (31,2 %), Europa (21,5 %), América Central y del Sur (4,2 %), Australia (5,8 %) y África (0,4 %). De estas ubicaciones destacan tres países: Estados Unidos, India y España. Además, el mayor número de estos casos se diagnosticaron entre los años 2018 y 2020.

En cuanto a Costa Rica, actualmente no hay reportes publicados de casos de mucormicosis en pacientes, y son muy pocos los estudios realizados en el país sobre los mucorales, los cuales son principalmente sobre el hallazgo en el ambiente; por ejemplo, *Mucor circinelloides* en tierra (Farrow, 1954), *Mucor* sp., *Rhizopus* sp. y *Fusarium* spp. en cebollas (Granados & Wang, 2005). También existe un estudio sobre la producción de proteasas por mucorales, las cuales son enzimas de interés en la industria (Jiménez, 2010).

#### **4.2 Datos demográficos**

De forma general la mucormicosis se presenta principalmente en hombres de mediana edad (Skiada et al., 2011; Petrikos et al., 2012; Jeong et al., 2019; Bonifaz, 2020, p. 273). Sin embargo, en estudios hechos únicamente con población infantil se ha visto que la forma cutánea es la más común (Zaoutis et al., 2007; Jeong et al., 2019). En efecto, la mucormicosis cutánea en general predomina principalmente en pacientes masculinos menores de edad, en un rango que va desde neonatos hasta los 17 años. En cuanto a la población adulta se encuentra mayoritariamente en personas de mediana edad (Skiada et al., 2022).

#### **4.3 Factores predisponentes**

Se ha visto que los factores predisponentes de las mucormicosis en general varían según la región. En la India, por ejemplo, predomina en pacientes diabéticos no controlados, mientras que en países de Europa y Estados Unidos se observa más en personas con

neoplasias hematológicas malignas y en los pacientes con trasplantes (Jeong et al., 2019; Prakash et al., 2019; Prakash & Chakrabarti, 2019).

Varios estudios han demostrado, principalmente en pacientes con trasplantes de órganos sólidos, que el uso de inmunosupresores y dosis altas de esteroides, predispone aún más a sufrir esta infección (Almyroudis et al., 2006; Petrikkos et al., 2012; Acosta et al., 2014; Prakash & Chakrabarti, 2019). Recientemente, esto también se ha visto en pacientes con infecciones graves por SARS-CoV-2, que han sido tratados con altas dosis de corticosteroides (Phen et al., 2021).

Además, otros factores de riesgo mencionados en la literatura son la neutropenia, hiperglucemia, acidosis metabólica, falla renal o hepática, la desnutrición, abuso de drogas, alcoholismo crónico, enfermedades inmunosupresoras y el uso de inhibidores de calreticulina, entre otros (Acosta et al., 2014; Jeong et al., 2019; Prakash & Chakrabarti, 2019).

Por otro lado, es importante recordar que las mucormicosis también pueden presentarse en personas sin enfermedades de fondo. En varios estudios se observa que la infección a nivel de piel predomina en los pacientes descritos como inmunocompetentes o saludables; la gran proporción de estos son pacientes que presentaron algún tipo de traumatismo (Roden et al., 2005; Skiada et al., 2012; Lelievre et al., 2014; Guinea et al., 2017; Jeong et al., 2019; Skiada et al., 2022) . Tras una revisión global, Prakash & Chakrabarti (2019) determinaron que el principal factor predisponente para la mucormicosis cutánea es el trauma penetrante ((23-88) %). Otros factores de riesgo incluyen inyección intramuscular (42 %), traumatismos de heridas abiertas (21 %), accidentes automovilísticos ((3-33) %), cirugía ((8-30) %), apósitos contaminados ((8-15) %), quemaduras ((5-11) %), desastres naturales (5 %), mordeduras y arañazos de animales (9 %).

En cuanto a pacientes inmunocompetentes, se ha reportado una serie de casos de mucormicosis asociados con deferoxamina, la cual es una sustancia utilizada cuando hay sobrecarga de hierro, como en pacientes multitransfundidos; por ejemplo, pacientes con politraumas (Almyroudis et al., 2006; Boelaert et al., 1993; Bonifaz, 2020, p. 474; Daly et al., 1989; Guzmán, 2014, p. 271). Asimismo, se ha visto que los pacientes de trauma que

desarrollan esta infección tienen un alto riesgo de muerte a pesar de ser una población más joven y saludable (Clark et al., 2021).

#### **4.4 Hábitat y formas de transmisión de los mucorales**

Los mucorales son hongos ubicuos, termotolerantes y se encuentran en la materia orgánica en descomposición. La vía de entrada de las esporangiosporas puede darse por inhalación, ingestión o por trauma con inoculación directa, que pueden llevar a una forma diseminada (Roden et al., 2005; Petrikkos et al., 2012; Prakash & Chakrabarti, 2019; Bonifaz, 2020, p. 472).

### **5. Presentaciones clínicas de la mucormicosis**

Las presentaciones clínicas de la mucormicosis se dan según el sitio anatómico de afectación. Entre estas están la rino-órbito-cerebral (ROCM), pulmonar, gastrointestinal, cutánea, diseminada y otras formas misceláneas menos comunes, a nivel de riñón, hígado, corazón, oído, glándula parótida, útero, vejiga urinaria y ganglios linfáticos (Jeong et al., 2019; Prakash & Chakrabarti, 2019; Reid et al., 2020).

#### **5.1. Mucormicosis rino-órbito-cerebral (ROCM)**

La ROCM presenta una alta mortalidad, además es la forma más común de mucormicosis y está más asociada a *Rhizopus* (Roden et al., 2005; Jeong et al., 2019; Prakash & Chakrabarti, 2019). Esta presentación ocurre tras la inhalación de esporangiosporas y su establecimiento en los senos paranasales, extendiéndose hasta las órbitas oculares y el cerebro (Petrikkos et al., 2012; Prakash & Chakrabarti, 2019). Cursa con síntomas como secreción nasal, epistaxis, sinusitis, hemiplejía, ulceración nasal, escara palatina, parálisis del nervio facial, afectación del estado mental y ocular. El diagnóstico se apoya en tomografías computarizadas y resonancia magnética, en donde se puede observar sinusitis, celulitis orbitaria, neuritis óptica, infiltración de tejidos blandos y abscesos intracraneales en el cerebro (Prakash & Chakrabarti, 2019).

#### **5.2. Mucormicosis pulmonar**

Esta es la segunda presentación más común y la segunda en cuanto a mortalidad (76 %), además, es causada con mayor frecuencia por el género *Cunninghamella* (Jeong et al.,

2019). Tras la inhalación e instauración del hongo en pulmones se presentan síntomas como fiebre prolongada, tos persistente y no productiva, dolor torácico pleurítico, disnea y hemoptisis (Petrikkos et al., 2012; Prakash & Chakrabarti, 2019). Su diagnóstico es complicado, se utiliza el estudio de imágenes como apoyo; sin embargo, los hallazgos pueden ser inespecíficos y similares a la aspergilosis pulmonar. Se suele presentar infiltración, cavitaciones y atelectasias, entre otros (Petrikkos et al., 2012; Prakash & Chakrabarti, 2019). Entre los principales hallazgos que pueden ayudar a distinguir la mucormicosis pulmonar de una aspergilosis pulmonar se mencionan: derrame pleural, más de diez nódulos pulmonares, signo del halo inverso y una lesión solitaria (Reid et al., 2020).

### **5.3. Mucormicosis gastrointestinal**

La mucormicosis gastrointestinal es poco común, el diagnóstico es complicado y sólo el 25 % de los casos se realiza antes de la muerte del paciente, por lo que la tasa de mortalidad es alta (Petrikkos et al., 2012). Se presenta a nivel de intestino, incluyendo intestino grueso y delgado, estómago y el esófago (Reid et al., 2020). Entre los síntomas están dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, distensión abdominal y diarrea (Prakash & Chakrabarti, 2019).

### **5.4. Mucormicosis diseminada**

Al igual que la forma pulmonar, se ha aislado mayoritariamente *Cunninghamella* spp., de pacientes con la forma diseminada. Esta presenta la mortalidad más alta (95 %) entre las formas de mucormicosis (Jeong et al., 2019). El 13 % de los casos de mucormicosis progresa a una forma diseminada, lo que se debe a la predilección por invadir el sistema vascular, por lo que la infección puede propagarse por vía hematogena (Prakash & Chakrabarti, 2019; Reid et al., 2020). Es común que se realice el diagnóstico de manera tardía, hasta después de la muerte del paciente. Esto se debe a que la presentación de la enfermedad es variable; los síntomas y la evolución dependen de: la ubicación, el estado del paciente y el grado de invasión vascular. Entre estos, las lesiones cutáneas metastásicas pueden ser un factor relevante para diagnóstico temprano (Petrikkos et al., 2012).

## **5.5. Mucormicosis cutánea (MC)**

Anteriormente, se habló de forma general sobre la mucormicosis, incluyendo todas las formas clínicas vistas, ahora, las siguientes secciones serán enfocadas en los aspectos más importantes de la MC. Esta es la presentación clínica de la mucormicosis en tejido cutáneo y subcutáneo, la cual corresponde a la tercera forma más común de esta micosis (Jeong et al., 2019).

### **5.5.1 Formas clínicas de la MC: primaria y secundaria**

#### **A. Mucormicosis cutánea primaria (MCP)**

La MCP puede presentar variaciones según el estado inmunológico del paciente; de forma general la vía de entrada de las esporangiosporas se da a partir de la inoculación traumática en piel. En pacientes inmunosupresos (neoplasias hematológicas malignas y pacientes con terapia inmunosupresora) con estancias hospitalarias prolongadas, la vía de entrada se da por la inoculación a través de cintas adhesivas, sitios de inserción e inyección de catéteres, sondas nasogástricas, apósitos, depresores de lengua o ropa de cama de hospital. En pacientes inmunocompetentes la MCP surge después de la implantación traumática de hongos por accidentes, como accidentes automovilísticos y en actividades agrícolas, también puede estar relacionado con desastres naturales, accidentes domésticos, mordeduras de animales e insectos, explosiones y quemaduras (Petrikos et al., 2012; Bonifaz et al., 2015).

#### **B. Mucormicosis cutánea secundaria (MCS)**

Como se mencionó anteriormente, la MCS se presenta tras la propagación de la infección desde un inóculo distante hasta la piel (Phen et al., 2021). La vía de entrada generalmente es respiratoria, a través de la mucosa nasal y palatal (Bonifaz et al., 2015).

En comparación a la MCP, la MCS representa una minoría de los casos (Phen et al., 2021). En un estudio del 2022 se reportó una frecuencia de diseminación a piel de un 18 %, principalmente desde pulmón; pero también está relacionada con la forma rino-órbito-cerebral y la gastrointestinal (Skiada et al., 2022). La MCS se observa principalmente en pacientes inmunosupresos o con enfermedades de fondo (Bonifaz et al., 2015).



### **5.5.2 Clasificación según extensión de la MC**

La MC también se puede clasificar según la extensión de la infección en: localizada, profunda y como parte de la infección diseminada. La infección localizada involucra únicamente al tejido cutáneo y subcutáneo sin invadir los sitios adyacentes. La extensión profunda ocurre cuando se da la invasión de músculos, huesos y tendones. La mucormicosis cutánea como parte de la infección diseminada se refiere a una infección que involucra otro sitio (órgano) no contiguo (Petrikos et al., 2012; Prakash & Chakrabarti, 2019; Skiada et al., 2022).

En la revisión más reciente de MC (2022) la mayoría eran infecciones localizadas, seguida de las profundas, y por último, la forma diseminada. Con respecto a las diseminadas, en la mayoría (74 %) se determinó que la vía de entrada fue la piel (MCP), mientras que el 18 % hubo diseminación a la piel desde un órgano interno (MCS). En un 8 % de los casos, la vía de entrada no se pudo determinar pues se diagnosticaron de mucormicosis cutánea y pulmonar al mismo tiempo (Skiada et al., 2022).

### **5.5.3 Localización de la MC**

De forma general, las extremidades superiores e inferiores son los sitios más comunes de MC, sin embargo cualquier área de la piel podría verse afectada (Skiada et al., 2022). En los casos de MCP en pacientes inmunosupresos, el sitio más común es la punta y ala nasal, asociado a la colocación de cinta adhesiva y sonda nasogástrica, y miembros superiores en donde se colocan vías. En pacientes inmunocompetentes, una gran proporción de los casos de MCP se da en extremidades inferiores, seguido de extremidades superiores, tórax, abdomen y finalmente, en cara. Por otro lado, la MCS se encuentra mayoritariamente en cara (párpados) (Bonifaz et al., 2015).

### **5.5.4 Síntomas de la MC**

El signo clínico clásico de la MC es la presentación de escara necrótica. No obstante, la presentación clínica de la MC varía dependiendo de la enfermedad subyacente y la extensión de la infección. La descripción de las lesiones incluye necrosis, coloración oscura de la piel, celulitis y abscesos. En otros casos, se indica la presentación de un nódulo pequeño, vesículas, úlceras con crecimiento algodonoso, ampollas, pápulas duras, masa o hinchazón

indurada, entre otros. Además, la gravedad del dolor puede variar desde leve a muy intenso (Petrikkos et al., 2012; Skiada et al., 2022).

Generalmente, en pacientes inmunosupresos, la MCP surge como placas eritematosas, con una rápida progresión hacia necrosis central, eritema periférico y ulceración, que puede alcanzar capas más profundas. Se puede presentar fascitis necrotizante, necrosis en músculo y hueso. Además, en este tipo de pacientes, la presentación de una mácula eritematosa inespecífica, pequeña y poco relevante, puede indicar la manifestación cutánea de una infección diseminada (MCS) (Petrikkos et al., 2012).

Por otro lado, en los pacientes sin enfermedades de fondo, la presentación de la MCP suelen ser placas eritematosas y violáceas que progresan gradualmente a necrosis y ulceración. Se puede dar progresión rápida hacia el tejido profundo y desencadenar una fascitis necrosante. Entre la variedad de presentaciones se incluye: lesiones exudativas o secas, nódulos drenantes, pápulas y vesículas, abscesos, lesiones similares al eritema-nodoso, paniculitis, placas verrugosas, placas eritematosas crónicas y escamosas (en casos crónicos), y lesiones de apariencia mohosa (Bonifaz et al., 2015).

### **5.5.5 Periodo de incubación y evolución de la MC**

Aún no existe un consenso sobre el período de incubación de las mucormicosis en general. Sin embargo, en el casos de la MCP, algunos autores consideran que es de siete a diez días después del trauma (Mishra et al., 2021). Otros autores, indican que la infección tiene un desarrollo subagudo de siete hasta 25 días, esto después de sucesos como accidentes automovilísticos, excoriaciones con tierra, quemaduras extensas y profundas (Bonifaz, 2020, p. 479).

En cuanto a la evolución, aunque depende del tamaño del inóculo fúngico y del estado inmunológico del huésped, se sabe que en su mayoría progresa rápidamente, conduciendo a gangrena y diseminación hematogena. A excepción de algunos casos de progreso lento, esto incluye a las especies: *Mucor irregularis*, *Saksenea vasiformis*, *Mucor hiemalis* y *Rhizopus microsporus* (Skiada et al., 2022).

La MCP generalmente se da en tres etapas: indolente, intermedia y gangrenosa definitiva. Al inicio se presenta con pocos o ningún síntoma, con eritema y/o edema. En este

punto es común confundir la lesión con una infección de origen bacteriano; sin embargo, la progresión de la lesión, aun aplicando antibióticos, puede indicar la presencia de un hongo. Conforme progresa, se presentan lesiones de apariencia oscura y con un crecimiento profuso del mucoral. Finalmente, se forma un foco de tejido necrótico que, si no se desbrida inmediatamente, puede provocar diseminación y ser fulminante (Zahoor et al., 2016).

### 5.5.6 Etiología de la MC

El orden Mucorales posee 261 especies en 55 géneros; 38 de estas especies se han asociado con infecciones humanas. Su taxonomía ha cambiado ampliamente en los últimos años debido a los estudios filogenéticos moleculares, por lo que el orden ha sido asignado al filo Mucoromycota, subfilo Mucoromycotina, en donde Mucoraceae es la familia más importante (Walther et al., 2019; Skiada et al., 2020).

Los mucorales son holomórficos, porque presentan fase teleomorfa (reproducción sexual) y anamorfa (reproducción asexual). La reproducción sexual se da por zigosporas (razón por la que antes se atribuía al filo Zygomycota), que son cigotos de paredes gruesas, pigmentados y a menudo ornamentados, formados por la fusión de dos extremos hifales provenientes de dos cepas, donde también se da la fusión del citoplasma y los núcleos. Por otra parte, la reproducción asexual se lleva a cabo por esporangiosporas, producidas en un esporangióforo (Walther et al., 2019; Bonifaz, 2020).

La especie más común causante de mucormicosis (de forma general) en todo el mundo es *R. arrhizus* (anteriormente *R. oryzae*). Otros hongos aislados pertenecen a los géneros *Actinomucor*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces*, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Saksenaea* y *Rhizomucor* (Chakrabarti & Singh, 2014; Bonifaz et al., 2015; Skiada et al., 2020).

En cuanto a la presentación clínica MC (MCP y MCS), la frecuencia varía según la región. *Rhizopus* spp. son las más comunes en Europa, América del Norte y América del Sur. Sin embargo, la mayoría de los casos de *Lichtheimia* spp. son de Europa. En Australia predomina *Saksenaea* spp., *Rhizopus* spp. y *Apophysomyces* spp, mientras que, en Asia, *Apophysomyces* es el género más frecuentemente reportado seguido de *Rhizopus* y *Saksenaea* (Skiada et al., 2022).

Otra especie, que se encontró casi exclusivamente en Asia (China e India), fue *Mucor irregularis*. Sin embargo, dado que la especie *Rhizomucor variabilis* se renombró como *M. irregularis*, es posible que existan más casos en otras partes del mundo y no sólo en Asia. Este cambio se dio tras la secuenciación del espaciador transcrito interno (ITS) del ADNr, que mostró una distancia filogenética más cercana a las especies de *Mucor*. Por ende, se puede decir que los casos de *Rhizomucor variabilis* reportados, antes de este cambio, en Europa y América del Norte, eran de hecho *M. irregularis* (Walther et al., 2019; Skiada et al. 2022).

En efecto, todas las especies mesófilas de *Rhizomucor* (*R. chlamydosporus*, *Rm. endophyticus*, *R. regularior* y *Rm. variabilis*) fueron transferidas a *Mucor* con base en análisis moleculares. En su clasificación actual, *Rhizomucor* sólo alberga especies termófilas con temperaturas máximas de crecimiento superiores a 50 °C y temperaturas mínimas de crecimiento inferiores a 20 °C. Estas especies son: *R. miehei*, *R. pusillus*, *R. nainitalensis* y *R. pakistanicus* (Walther et al., 2019).

En cuanto a la MCP, *Apophysomyces* spp. y *Saksenaea* spp., en este orden, son los principales causantes de este cuadro, particularmente en áreas tropicales y subtropicales (Skiada et al., 2022). Las especies más importantes en este cuadro son *Apophysomyces trapeziformis*, *A. elegans* (Reid et al., 2020) y *S. vasiformis* (Chakrabarti & Singh, 2014). Otras especies menos comunes son: *L. corymbifera* (Walsh et al., 2019) y *R. oryzae* (Zahoor et al., 2016). Por otra parte, entre los principales agentes que causan la MCS están *R. arrhizus*, *Rhizopus* spp., *L. corymbifera*, *M. circinelloides*, *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. y *A. elegans* (Bonifaz et al., 2015).

### 5.5.7 Patogénesis de la MC

Muchas especies de mucorales son termotolerantes o termófilas, por lo que pueden crecer a la temperatura del cuerpo humano y causar infecciones potencialmente mortales, en particular, en pacientes con enfermedades de fondo (Walther et al., 2019). Factores predisponentes como la neutropenia, la alteración de los mecanismos de defensa, la cetoacidosis, la hiperglucemia y la presencia de hierro libre, son de gran importancia para entender la patogénesis. Por otra parte, a pesar de no estar muy bien definida aún, la

patogénesis de la MCP en personas sanas presenta características diferentes y su desarrollo está determinado por otras variables (Walsh et al., 2019; Giacobbe et al., 2020).

En primera instancia, en este tipo de pacientes, una lesión traumática en el cuerpo puede llevar a una serie de procesos inflamatorios graves que causen una regulación “compensatoria” de las respuestas inmunes, lo que hace que sea susceptible a las infecciones o incapaz de eliminar las infecciones existentes (Leliefeld et al., 2016).

En este contexto de inflamación aguda relacionado con el trauma, se encuentran varios factores que afectan la funcionalidad de los neutrófilos, entre estos la quimiotaxis deteriorada, el control disfuncional del pH de los fagolisosomas y la escisión proteolítica de serina o paracrina por proteasas de serina derivadas de neutrófilos (Walsh et al., 2019). Por otra parte, el trauma puede evocar la liberación de grandes cantidades de componentes de las células necróticas del huésped, llamados patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), los cuales son proinflamatorios. Asimismo, en presencia de patógenos, se produce un proceso mediado por componentes microbianos conocidos como patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs), que son similares a los DAMPs y comparten receptores de reconocimiento de patrones (PRR) similares en el neutrófilo. Los DAMPs producen una regulación negativa de muchos de estos receptores por desensibilización hetero y homóloga, lo que causa que los neutrófilos no puedan montar una respuesta adecuada a un microbio (MAMP), en este caso el mucoral (Leliefeld et al., 2016).

También, en pacientes con sepsis postraumática se ha descrito la desregulación de Th1/Th2, donde se demostró niveles elevados de IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$  y bajos niveles de IL-2 e IFN- $\gamma$ . Además, se encontró que los pacientes tenían células T reguladoras elevadas y células Th17 disminuidas. Estos hallazgos en los pacientes pueden contribuir aún más a la inmunosupresión neta de pacientes que sufren mucormicosis asociada a traumatismos (Walsh et al., 2019).

Además, los individuos que sufren un traumatismo pueden experimentar hiperglicemia inducidas por el estrés, lo que aumenta el riesgo de desarrollar mucormicosis postraumática (Giacobbe et al., 2020). Un estudio demostró que las concentraciones elevadas de glucosa y hierro aumentan la expresión de la proteína regulada por glucosa 78 (GRP78), el cual es un receptor que media la invasión y daño de las células endoteliales por *R. oryzae* (Liu et al., 2010). Por ende, se estimula la rápida angiоinvasión por las hifas de este hongo.

Los altos niveles de hierro en sangre de estos pacientes se presentan por varias razones. Una de estas es la acidosis (inducida por rabdomiólisis o necrosis tisular), la cual aumenta la disociación del hierro de las proteínas del suero de pacientes (Liu et al., 2010; Giacobbe et al., 2020). La disminución de pH también activa una enzima llamada cetona reductasa que facilita el rápido crecimiento de *R. oryzae*. Otro factor importante son las transfusiones múltiples por hemorragias, debido a la sobrecarga de hierro en el paciente (Zahoor et al., 2016).

Walsh et al. (2019) plantean una hipótesis sobre la secuencia de eventos en el contexto de una MCP después de accidentes. Tras la ruptura de la barrera endotelial se da el ingreso de material extraño contaminado con mucorales y la formación de un *nidus* para la posible formación de biopelículas. Este *nidus* corresponde al sitio de origen donde el hongo puede crecer y expandirse. Seguidamente, las lesiones en tejidos blandos, que resultan en necrosis local, causan un flujo sanguíneo deteriorado al tejido dañado. Finalmente, se establece infección local y profunda por el mucoral, con una posible interacción sinérgica con bacterias y otros hongos. Así, a medida que las hifas destruyen aún más el tejido, se obstruye la afluencia capilar de glóbulos blancos y se limita la penetración de la terapia antifúngica efectiva en los tejidos afectados, lo que permiten una mayor proliferación del organismo, y por ende, el aumento de la carga de la enfermedad (Walsh et al., 2019; Zahoor et al., 2016).

#### **5.5.8 Diagnóstico de laboratorio de la MC**

El enfoque del diagnóstico para las infecciones postraumáticas por mucorales consiste en microscopía, cultivo e histopatología de tejidos infectados (Giacobbe et al., 2020), es de suma importancia tener en cuenta la clínica del paciente. Para la determinación del género y especie se puede utilizar cultivo, identificación a nivel microscópico y técnicas no convencionales (Guzmán, 2014), las que se verán más adelante.

Tras un estudio de casos de MC se determinó que la forma más frecuentemente utilizada para su diagnóstico es por histología, en conjunto con el cultivo. En algunos casos se realizó por medio de histología y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Skiada et al., 2022). En adición, el uso de imagenología del área afectada puede dar indicios sugestivos que aporten al diagnóstico (Cornely et al., 2019).

El diagnóstico oportuno es de suma importancia para el buen manejo o tratamiento de la MC, sin embargo, a menudo no se realiza con prontitud y resulta en un retraso de cuatro a diez días en el inicio del tratamiento adecuado para esta infección. Esto se debe a discordancias en el examen histopatológico, al sesgo del operador en la obtención de cultivos y en la observación de las tinciones fúngicas, así como de cultivos falsos negativos y una mala manipulación de las muestras (Zahoor et al., 2016).

### **A. Tipo de muestra**

La estrecha colaboración entre los médicos y el laboratorio de microbiología es esencial para garantizar el manejo adecuado de la muestra (Walsh et al., 2012). En el caso de las MC, se utilizan biopsias de piel o el tejido infectado desbridado (Guzmán, 2014; Skiada et al., 2022). Para el diagnóstico de otras presentaciones clínicas se utilizan muestras como biopsias, exudados y secreción nasal (Bonifaz et al., 2015).

Las biopsias normalmente se maceran y homogenizan antes de realizar los exámenes micológicos (Gross & Salas, 2012). Sin embargo, se ha visto que, para los mucorales, la tasa de recuperación del hongo en cultivo aumenta si el tejido se corta en trozos pequeños en lugar de triturarse (Walsh et al., 2012; Cornely et al., 2014; Ajeel, 2021). A partir de esta preparación se realiza el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) al 10 o 20% o con tinciones para hongos, a fin de buscar las formas parasitarias (Gross & Salas, 2012).

### **B. Examen directo**

La morfología parasitaria consiste de micelio en forma de cinta, cenocítico o espaciadamente septado, con pocas ramificaciones en ángulo de 90 ° y bifurcadas. Se describen como hifas anchas de aproximadamente 5 µm de ancho y (20-50) µm de largo. Asimismo, algunos autores describen que poseen contornos irregulares, paredes gruesas, y en algunos casos, se podrían ver deformadas (Cornely et al., 2014; Guzmán, 2014; Antonov et al., 2015; Bonifaz et al., 2015; Giacobbe et al., 2020;). Esta morfología puede observarse en un examen directo con hidróxido de potasio (KOH) (Figura 1 y 2) al 10%, el cual proporciona un diagnóstico presuntivo rápido, y es sumamente recomendado, junto con la histopatología, para brindar el diagnóstico. Sin embargo, este se realiza sólo en un 31 % de los casos de MC reportados (Skiada et al., 2022).



Figura 1. Examen directo con KOH que presenta hifas anchas, hialinas, espaciadamente septadas, con ramificación en ángulo recto (Tomado y modificado de Xia et al., 2015).

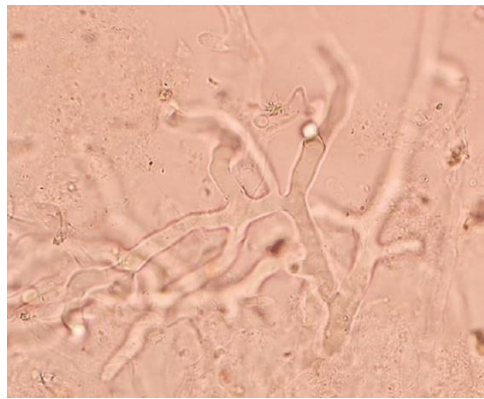


Figura 2. Examen directo con KOH de tejido del cuero cabelludo desbridado de paciente con infección de *R. oryzae*, se observan hifas anchas espaciadamente septadas, con ramificaciones en ángulo recto (Tomado y modificado de Zaman et al., 2015).

Asimismo, se puede hacer uso de montajes con blanco de calcoflúor (Figura 3) para identificar rápidamente organismos, esta técnica podría tener una sensibilidad subóptima, pues se reportado que hasta el 11% de las muestras histopatológicas de heridas con cultivos positivos pueden no mostrar evidencia de infección en el montaje con blanco calcoflúor (Walsh et al., 2019; Giacobbe et al., 2020).



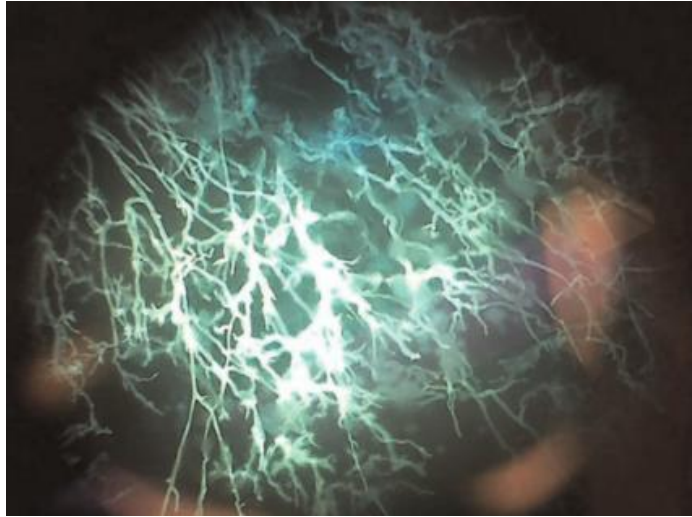


Figura 3. Microscopía de fluorescencia directa en tejidos extirpados con *Rhizopus arrhizus*, se observan hifas anchas y ramificación irregular con tinción con blanco de calcoflúor (Tomado y modificado de Chow et al., 2015).

### **C. Histología**

El examen histológico posee una sensibilidad del 84 % y es el estándar de oro para el diagnóstico (Bonifaz et al., 2015; Zahoor et al., 2016). Se realiza utilizando tinciones como la de hematoxilina y eosina (H&E) (Figura 4), ácido peryódico de Schiff (PAS) (Figura 5), metanamina-plata de Grocott (GMS) (Figura 6), Wright o Giemsa (Antonov et al., 2015; Bonifaz et al., 2015; Zahoor et al., 2016). El resultado entre estas puede variar, se ha visto que la GMS y PAS pueden ayudar a resaltar la pared fúngica, aunque PAS brinda una mejor visualización del tejido circundante en comparación con GMS. También se utiliza H & E, donde se pueden apreciar sólo la pared celular (Skiada et al., 2020).

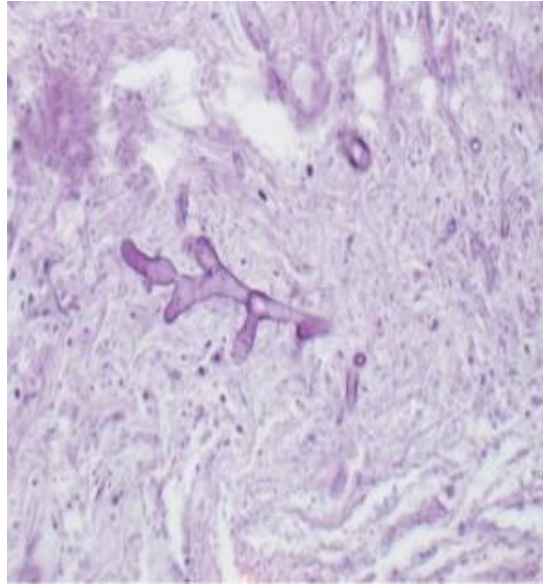


Figura 4. Tejido extirpado infectado con *R. arrhizus*, teñido con hematoxilina y eosina, se observan hifas anchas y con ramificaciones irregulares (Tomado y modificado de Chow et al., 2015).

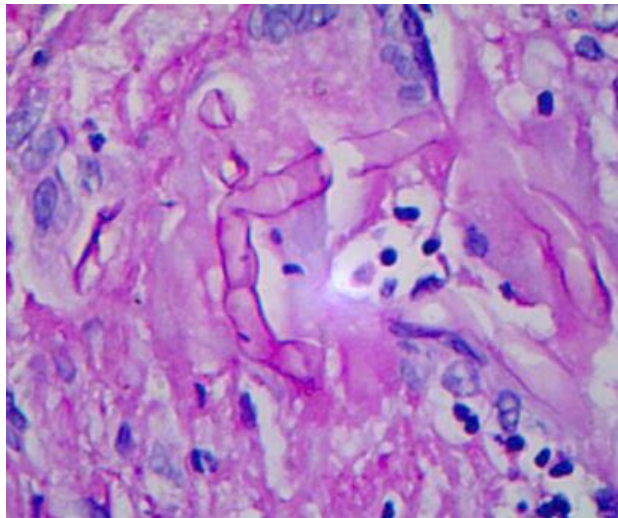


Figura 5. Examen histopatológico de biopsia de tejido que revela hifas anchas, irregulares y espaciadamente septadas, teñido con PAS (Tomado y modificado de Xia et al., 2015)

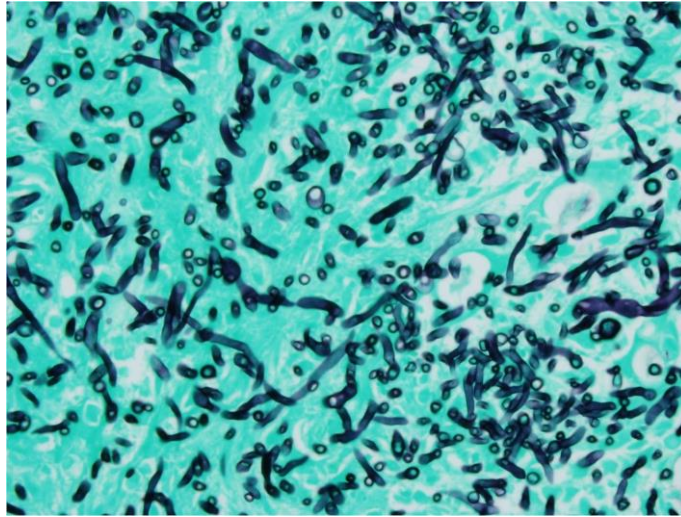


Figura 6. Examen histopatológico de paciente con mucormicosis, con tinción de Grocott (Obtenido y modificado de Rogers et al., 2010).

En la histología también es posible observar reacción inflamatoria y otros hallazgos más específicos de cada subtipo de la MC. En los casos de MCS las hifas se observan típicamente en el endotelio venoso y arterial, por la invasión vascular (Figura 7) y su propagación, además presentan edema, necrosis, polimorfonucleares, células plasmáticas, eosinófilos, trombosis y necrosis (Bonifaz et al., 2015).

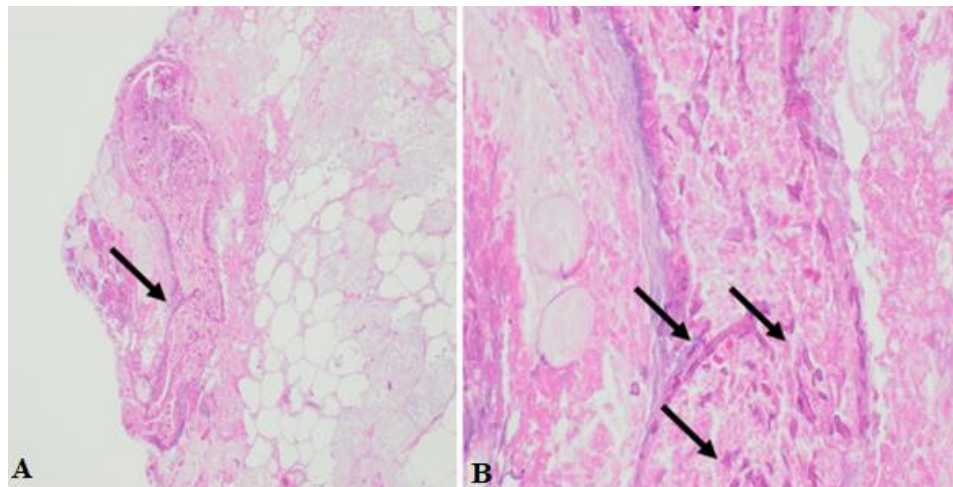


Figura 7. Tinción periódica de Schiff ácida (PAS) que demuestra angioinvasión por mucorales (señalado con flechas), A) ampliación original x40 y B) ampliación x400 (Obtenido y modificado de Hubbard et al., 2021).

En la MCP, a diferencia de la MCS, las hifas son escasas, particularmente en inmunocompetentes. Además, se pueden encontrar grandes áreas necróticas e infiltrado granulomatoso mixto constituido por linfocitos, neutrófilos y células gigantes multinucleadas. También se han reportado patrones granulomatosos y supurativos (Bonifaz et al., 2015).

La histopatología es muy importante, esta puede revelar si en la infección hay invasión de vasos sanguíneos y presencia de un mucoral patógeno, por lo que permite además descartar contaminantes en los cultivos. Por ejemplo, Skiada et al. reportan un caso de un paciente con MCP en donde se aisló *A. elegans* y *Fusarium* sp., sin embargo, la histopatología reveló que *Fusarium* era solo un colonizador y no estaba invadiendo los tejidos (Skiada et al., 2020, 2022).

Por otro lado, hasta el 11 % de las muestras histopatología de heridas con cultivos positivos pueden no mostrar evidencia de infección por mucorales, por lo que el diagnóstico definitivo se realiza con la combinación de histopatología y cultivo (Giacobbe et al., 2020).

#### **D. Cultivo: medios y morfología macroscópica**

El cultivo es esencial para el diagnóstico de mucormicosis, permite la identificación del mucoral a partir de la interpretación de la morfología colonial y microscópica (Skiada et al., 2020; Walsh et al., 2012). Es importante recordar que debido a que los mucorales pueden ser contaminantes, siempre se debe correlacionar el crecimiento obtenido con la clínica del paciente y la morfología observada en el examen directo (Gross & Salas, 2012). Además, se sugiere realizar aislamientos repetidos o seriados, o detectar la presencia del hongo en varios medios para confirmar la patogenicidad del mucoral (Bonifaz et al., 2015; Guzmán, 2014).

##### **D.1 Condiciones de cultivo**

La mayoría de los mucorales médicamente importantes son termotolerantes y pueden crecer de 25 a 28 °C, pero crecen más rápidamente a temperaturas de 37 °C. El crecimiento se da dentro de las 24 a 48 horas, y en unos pocos días (3 a 5) cubren toda la placa (Cornely et al., 2014; Skiada et al., 2020). No obstante, usualmente se necesita más tiempo para encontrar estructuras reproductivas (Bonifaz et al., 2015).

Estos hongos crecen en prácticamente cualquier medio con sustrato de carbohidratos, como el agar Sabouraud glucosado, el agar dextrosa de papa, agar extracto de malta o Czapek. Sin embargo, no se deben utilizar medios suplementados con antibióticos como cicloheximida, ya que se inhibe el crecimiento de los mucorales (Bonifaz et al., 2015; Cornely et al., 2014; Guzmán, 2014; Walsh et al., 2012).

Es importante tener en cuenta que incluso cuando el análisis histopatológico resulta positivo, los cultivos fúngicos presentan crecimiento del patógeno sólo en el 50 % de los casos, lo que puede deberse a un incorrecto procesamiento de la muestra. Como se mencionó anteriormente, la manipulación de las muestras pueden dañar las hifas, ya que son de naturaleza friable (Skiada et al., 2018). Además, se debe considerar que especies como *Apophysomyces* spp. y *Saksenaea* sp., deben cultivarse en medios nutricionales deficientes (como el Czapeck-2) para estimular el crecimiento de la estructura reproductiva fúngica (Bonifaz et al., 2015).

## **D.2 Morfología macroscópica**

La apariencia morfológica de las colonias de los mucorales de forma general es descrita como “moho de pan”, con apariencia esponjosa y de color variado (Zahoor et al., 2016). Otros autores indican que son colonias blancas o grisáceas, peludas y algodonosas (Bonifaz et al., 2015). Además, las colonias se separan fácilmente de la superficie del agar, y a los días se puede observar un micelio aéreo de color blanco grisáceo con una textura lanosa (Walsh et al., 2012). A continuación, se pueden observar algunos ejemplos de colonias de mucorales (Figura 8-12).

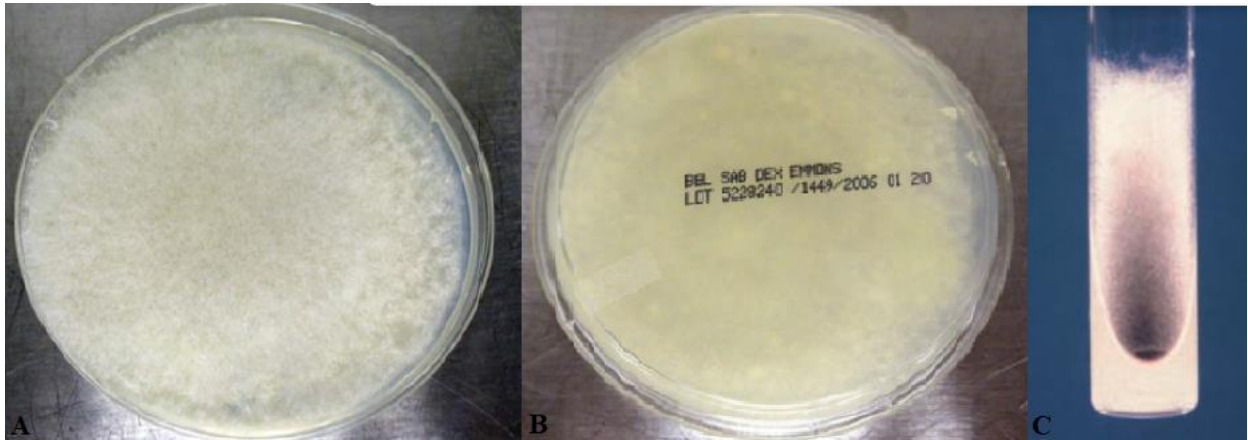


Figura 8. Placa con agar Sabouraud Dextrosa (Emmons) con *L. corymbifera* A) anverso B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017) y C) tubo de agar Sabouraud Dextrosa con cultivo de 4 días a 30 °C (Tomado y modificado de Walsh et al., 2018).

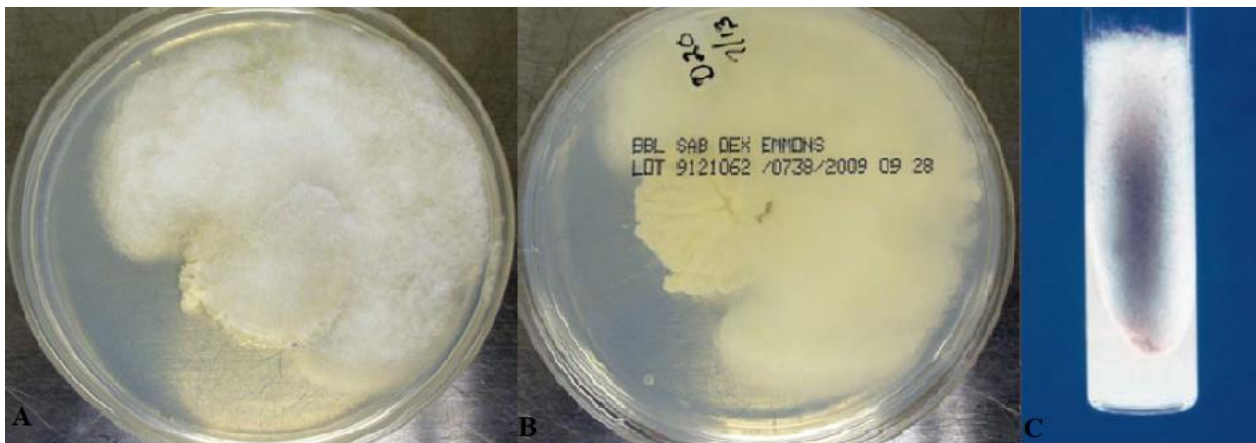


Figura 9. Placa con agar Sabouraud Dextrosa (Emmons) con *C. bertholletiae* A) anverso, B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017) y C) tubo de agar Sabouraud Dextrosa con cultivo de 4 días a 30 °C (Tomado y modificado de Walsh et al., 2018).

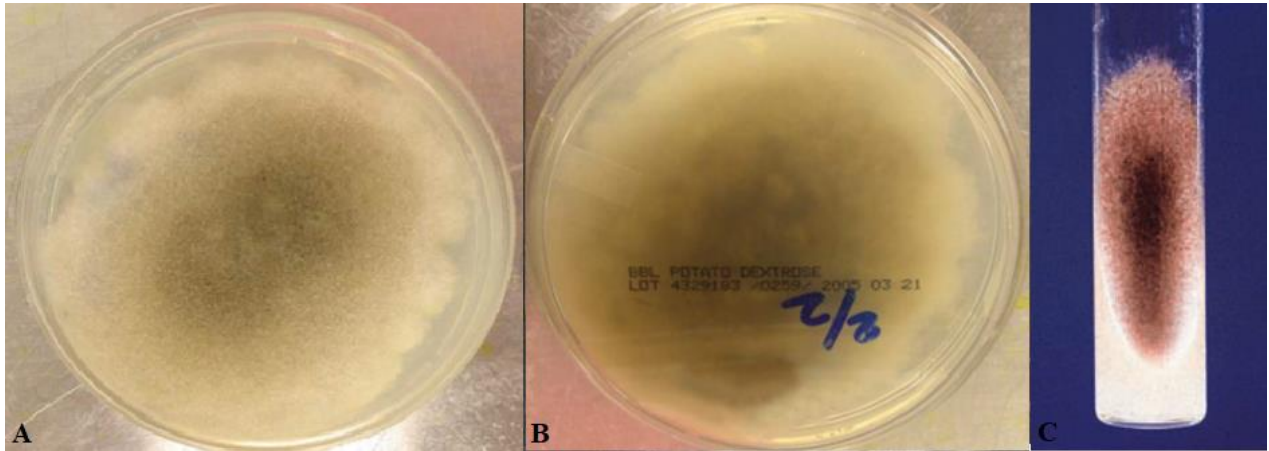


Figura 10. Placa con agar de Papa Dextrosa con *Rhizopus* spp. A) anverso, B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017) y C) tubo de agar Sabouraud Dextrosa con cultivo de 4 días a 30 °C (Tomado y modificado de Walsh et al., 2018).

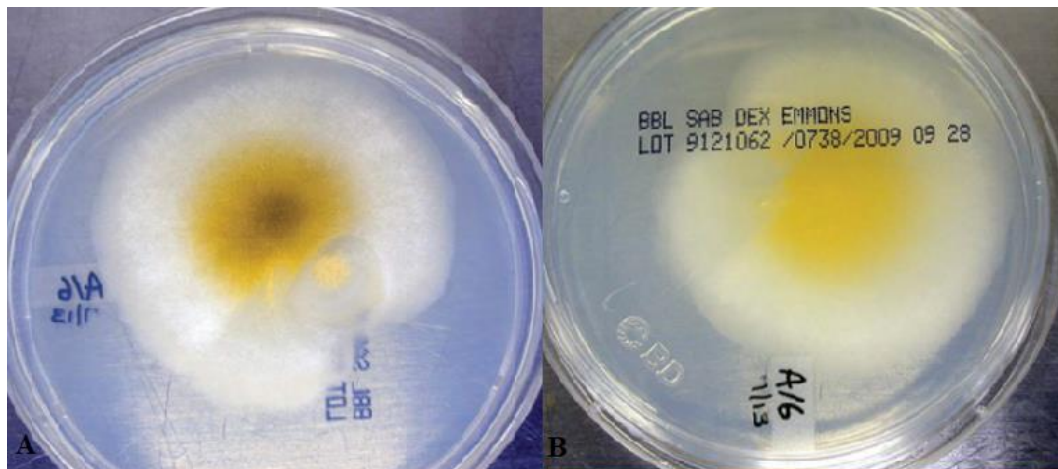


Figura 11. Placa con agar Sabouraud Dextrosa con *Mucor circinelloides* de 4 días a 25 °C, A) anverso y B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017).

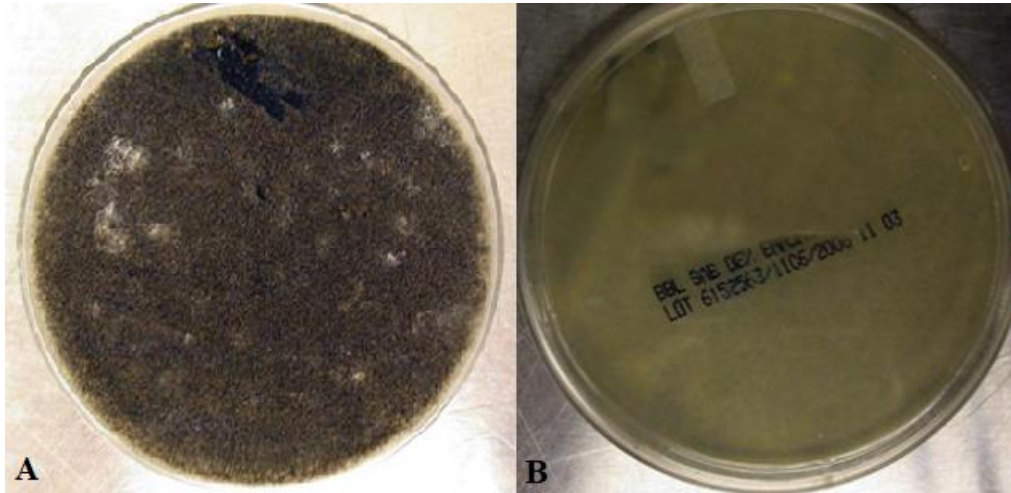


Figura 12. Placa con agar Sabouraud Dextrosa con *Rhizomucor* de 4 días a 25 °C , A) anverso y B) reverso (Tomado y modificado de Sciortino, 2017).

## D.2 Morfología microscópica en montaje azul de lactofenol

Los miembros del orden Mucorales se identifican a nivel de género o especies según la morfología colonial, la morfología microscópica y la temperatura de crecimiento (Walsh et al., 2012). La diferenciación de los diversos géneros según la morfología microscópica de la forma saprófita se basa en los siguientes puntos: 1. La presencia y ubicación (o ausencia) de rizoides, 2. Si el tallo del esporangióforo tiene o no ramificaciones, 3. La forma de la columela, 4. La apariencia de la apófisis, 5. El tamaño y la forma de los esporangios, 6. Presencia de vesícula y esporangiolos, y la forma de estos últimos (Gross & Salas, 2012; Walsh et al., 2018). La descripción de los géneros y especies más importantes se presenta a continuación:

### *Apophysomyces* spp.

Este hongo no esporula en los medios de rutina (sólo forma micelio cenocítico), por lo que se requiere de un medio especial, como el agar de infusión de cerebro y corazón para inducir su esporulación (Walsh et al., 2018). Los esporangióforos son largos (530  $\mu\text{m}$ ), sin ramificaciones y surgen individualmente de un segmento de hifa. La apófisis tiene forma de embudo o de campana, la columela es un semicírculo y los esporangios tienen forma de pera, se observa un pequeño collar en la base de la columela cuando se disuelve. Las esporangiosporas son lisas y en su mayoría oblongas (de 5 a 8  $\mu\text{m}$  de longitud) y pueden tener



un color marrón pálido, cuando están en masa. Los rizoides pueden estar entre los puntos de origen de los esporangióforos o frente al esporangióforo, según el medio (Figura 13) (Walsh et al., 2018).

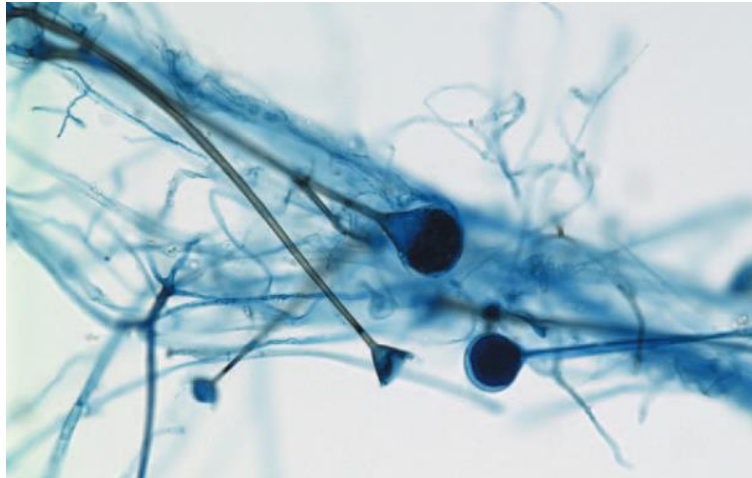


Figura 13. Esporangióforos no ramificados, ligeramente ahusados, que terminan en apófisis en forma de embudo, con rizoides presentes de *A. elegans* (Tomado y modificado de Ferguson et al., 2007).

### ***Cunninghamella bertholletiae***

Los esporangióforos son largos, ramificados y terminan en vesículas ((30–65)  $\mu\text{m}$  de diámetro) cubiertas con dentículos en forma de espinas, cada uno de los cuales soporta un esporangiolo redondo u ovalado, sus paredes pueden tener cristales con una forma similar a agujas. Además, se pueden ver rizoides, formar zigosporas y clamidosporas (Figura 14) (Walsh et al., 2018).

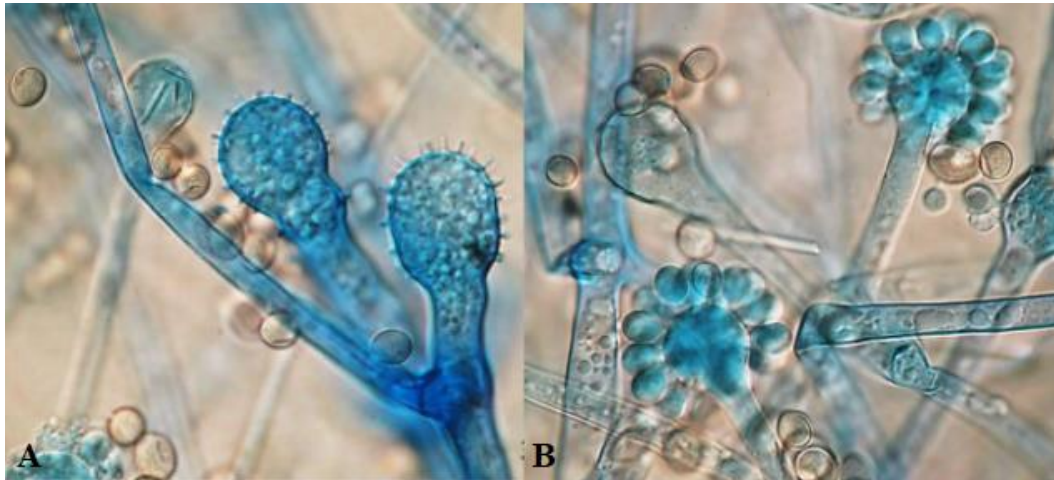


Figura 14. A) Esporangióforo en verticilo con ramas laterales cortas en la región apical y pedicelos en sus vesículas, B) Esporangióforos rectos con vesículas y esporangiolos de *Cunninghamella bertholletiae* (Tomado y modificado de Vieille & Cruz, 2020).

### ***Mucor* spp.**

Este hongo no produce rizoides, por lo que los esporangióforos salen directamente de la hifa, cuyo tallo es largo y suele ser ramificado. La bolsa del esporangio es redonda y mide entre (50-300)  $\mu\text{m}$  y las esporangiosporas son ovoides de (4-8)  $\mu\text{m}$ . La columela redondeada se extiende hacia los esporangios pero carece de apófisis. Cuando la pared del esporangio se rompe se observa la columela redonda y un collarite en la base. Las esporangiosporas son de redondas a ovaladas, hialinas, grises o parduscas y de paredes lisas o rugosas. A veces se producen clamidosporas y zigosporas (Figura 15) (Gross & Salas, 2012; Sciortino, 2017).



Figura 15. Esporangio esférico con columelas subglobosa de *Mucor* (Tomado y modificado de Agrawal et al., 2020).

### ***Lichtheimia corymbifera***

Los esporangióforos de esta especie salen en puntos del estolón que están entre los rizoides y no sobre estos; se ensanchan cerca de la parte superior, formando una apófisis cónica justo debajo de la columela, esta última tiene forma de semicírculo y una pequeña proyección en forma de cúpula en la parte superior. Los esporangios son relativamente pequeños ((20–90)  $\mu\text{m}$  de diámetro) y en forma de pera en lugar de redondos. Cuando la pared del esporangio se disuelve, a menudo queda un pequeño collar donde la pared se encuentra con el esporangióforo. Las esporangiosporas son redondas u ovaladas ((3–5)  $\mu\text{m}$  de diámetro) (Figura 16) (Walsh et al., 2018).

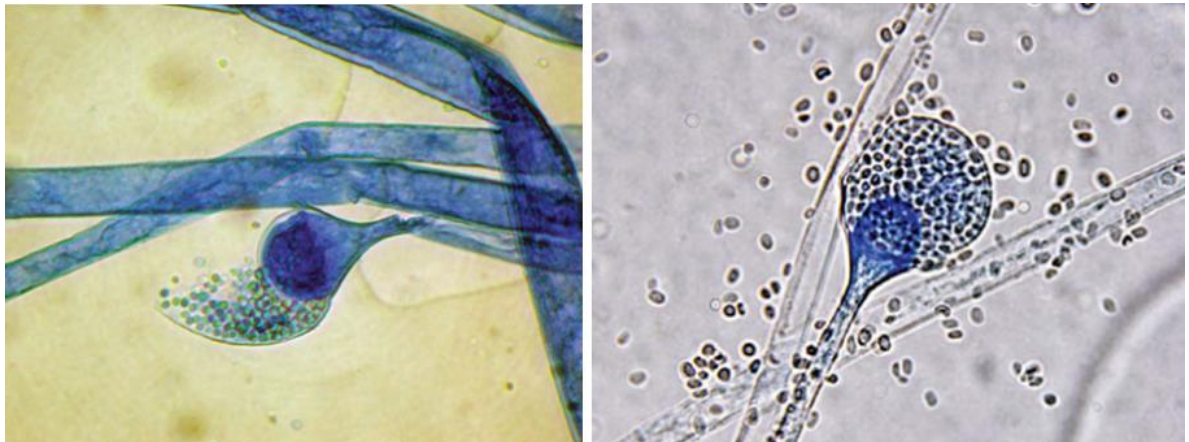


Figura 16. Esporangióforos con apófisis cónica, columelas y esporangiosporas de *L. corymbifera* (Tomado y modificado de Sciortino et al., 2017).

### ***Rhizopus spp.***

Los esporangióforos son largos (hasta 3  $\mu\text{m}$ ) y no ramificados. Terminan con un esporangio oscuro y redondo ((40–275)  $\mu\text{m}$  de diámetro) que contiene una columela y muchas esporangiosporas ovales, incoloras o marrones ((4–9)  $\mu\text{m}$  de diámetro). Cuando la pared del esporangio se disuelve no queda collarete. A veces se ven grandes clamidosporas. Produce estolones y rizoides (en el punto donde se unen los estolones y esporangióforos) (Gross & Salas, 2012; Walsh et al., 2018). También se puede observar abundantes zigosporas homotáticas de paredes gruesas de color marrón rojizo (40 a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro) con espinas (Figura 17-18) (Chakrabarti et al., 2010).

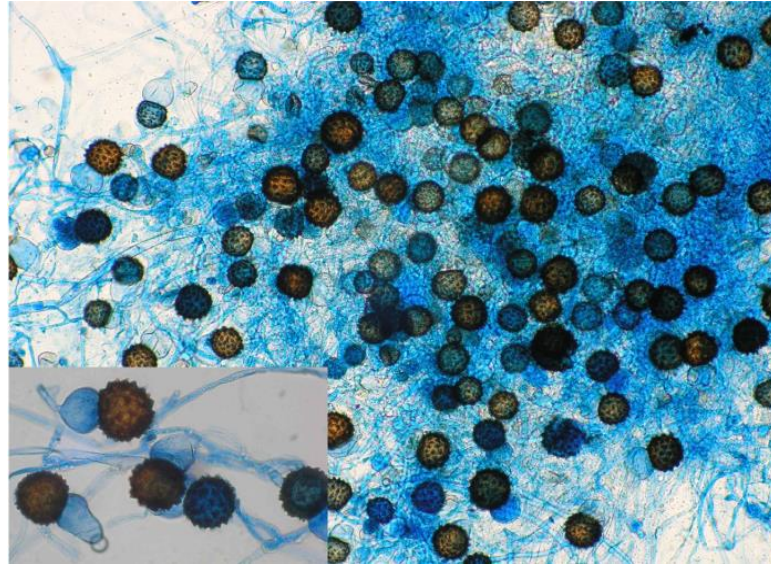


Figura 17. Zigosporas globosas de color marrón dorado con espinas estrelladas de *R. homothallicus* en caso de mucormicosis pulmonar (Tomado y modificado de Chakrabarti et al., 2010).



Figura 18. Esporangióforo de *Rhizopus* que presenta esporangióforos saliendo de los rizoides (Tomado y modificado de Sciortino, 2017).

***Rhizomucor spp.***

Los esporangióforos son largos y se ramifican de forma simpodial. Los esporangios son redondos (40-100  $\mu\text{m}$  de diámetro). Presenta una morfología intermedia entre *Rhizopus* y *Mucor spp.*, sin embargo, se diferencia de *Mucor spp.* por poseer pocos rizoides primitivos, cortos e irregularmente ramificados, y de *Rhizopus spp.* por tener esporangióforos ramificados, además tiene un pobre desarrollo y una diferente ubicación de los rizoides (pueden estar en la base del esporangióforo o en puntos entre los esporangióforos) (Figura 19) (Walsh et al., 2018).



Figura 19. Esporangios con esporangiosporas *Rhizomucor pusillus* en caso de mucormicosis diseminada (Tomado y modificado de Pozo et al., 2015).

***Saksenaea spp.***

Al igual que *Apophysomyces* este género no esporula en los medios comunes y requiere de medios especiales para estimular la esporulación. *Saksenaea* produce esporulación en agar Czapek después de siete días de incubación a 37 °C (Walsh et al., 2018).

Los esporangióforos (de 24 a 64  $\mu\text{m}$  de largo) tienen esporangios en forma de matraz (de 50 a 150  $\mu\text{m}$  de largo), cerca de la base es más hinchada y posee un cuello largo que se ensancha en el vértice. Las esporangiosporas son alargadas (3 a 4  $\mu\text{m}$  de largo) y lisas, se liberan por la parte superior del cuello. Los rizoides se forman cerca de la base del esporangióforo, se ramifican dicotómicamente y se oscurecen con el tiempo (Figura 20) (Walsh et al., 2018).

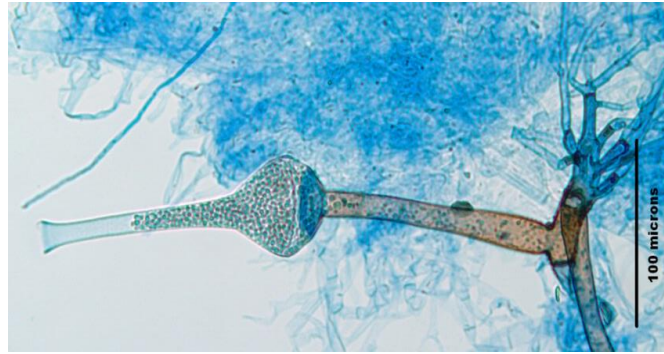


Figura 20. Esporangióforo de *Saksenaea erythrospora* que presenta rizoides laterales, un tallo marrón y recto; la columela en la base del esporangio; y el esporangio con su largo cuello lleno de esporangiosporas, obtenido de caso de MCP (Tomado y modificado de Hospenthal et al., 2011).

### E. Técnicas no convencionales

A pesar de que la morfología microscópica y macroscópica permiten la identificación presuntiva del género e inclusive especie, en algunos casos, las técnicas no convencionales pueden servir como complemento valioso para el diagnóstico de las mucormicosis (Walsh et al., 2019). El uso de técnicas moleculares permiten la identificación precisa de los mucorales (Prakash & Chakrabarti, 2019). Estas técnicas generalmente aumentan la sensibilidad y la prontitud del diagnóstico, lo que resulta en una terapia dirigida más temprana (Walsh et al., 2012). Sin embargo, no se suele recomendar como un enfoque único e independiente en el diagnóstico clínico de rutina debido a que la sensibilidad ((70-100) %) y la especificidad ha variado entre estudios realizados, y la eficiencia de estos ensayos internos no se ha estudiado ampliamente. En conclusión, estos métodos se consideran como herramientas adicionales pero valiosas para el diagnóstico (Skiada et al., 2018).

Entre estas se encuentran: la reacción en cadena de la polimerasa convencional (PCR), análisis de curva de fusión de productos de PCR (Cornely et al., 2019; Skiada et al., 2018), PCR Multiplex, en donde se utiliza como blanco la región 18s, ITS, 28s o ADNr (Cornely et al., 2019). También se tiene el análisis de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP) donde se utilizan enzimas de restricción para identificar específicamente la especie del mucoral, por ejemplo la enzima PpuMI específica para *Rhizomucor* sp. y la AFL II para *Mucor* sp., entre otras (Machouart et al., 2006). De forma

general, la mayoría de ensayos moleculares se dirigen al espaciador transcrito interno (ITS) o al 18s ARNr (Skiada et al., 2018).

El PCR permite la identificación a partir de tejido fresco y/o conservado en parafina (Bonifaz et al., 2015). Además, los estudios en otros tipos de muestra como suero y plasma han dado resultados prometedores, en especial para el seguimiento de la respuesta al tratamiento (Walsh et al., 2019). Se resalta su utilidad para la identificación más temprana (hasta 9-11 días antes del diagnóstico convencional de mucormicosis) (Giacobbe et al., 2020; Walsh et al., 2019). Asimismo, en años recientes se han desarrollado kits comerciales para la detección de mucorales. Un ejemplo es el kit PN-700 MucorGenius Multiplex PCR en tiempo real de PathoNostics. Esta compañía diseña kits de PCR para detectar infecciones fúngicas clínicamente relevantes, entre estas la mucormicosis. El kit detecta a *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* spp., *Cunninghamella* spp. y *Rhizomucor* spp., por lo que tiene un alto valor diagnóstico (PathoNostics, 2021). No obstante, a pesar de que ha brindado una buena sensibilidad, un diagnóstico rápido y no invasivo, se requiere de estudios con una población realista de casos y controles para investigar más a fondo el potencial diagnóstico de esta técnica (Mercier et al., 2019).

Por otra parte, el uso de ensayos rápidos para la detección de antígenos fúngicos en suero de pacientes con diseminación sistémica puede apoyar el diagnóstico. A partir de la detección de galactomanano y el 1,3-beta-D-glucano se puede sospechar de hongos como *Aspergillus* Spp. y *Fusarium* spp.; de modo que permite descartar una mucormicosis (Xipell et al., 2018; Cornely et al., 2019; Giacobbe et al., 2020).

Entre otros métodos evaluados con éxito variable están los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas, inmunoblots y pruebas de inmunodifusión. Además, el uso de células T específicas como marcadores de diagnóstico será objeto de más estudios para la detección de mucorales (Skiada et al., 2018).

## **F. Diagnóstico diferencial de la MC**

El diagnóstico diferencial de la MC incluye infecciones causadas por otros patógenos angioinvasivos, como las especies *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria* y *Scedosporium* (Walsh et al., 2012). Cuando se presenta el cuadro con escaras necróticas, las lesiones pueden simular al pioderma gangrenoso y gangrena bacteriana sinérgica (Bonifaz et al., 2015;

Petrikkos et al., 2012). En pacientes inmunosuprimidos, además de las anteriores, también se incluyen dentro del diagnóstico diferencial, múltiples enfermedades autoinmunes, reacciones a medicamentos y enfermedades infiltrativas (Bonifaz et al., 2015).

Un diagnóstico diferencial muy importante es la aspergilosis cutánea. Los mucorales pueden colonizar heridas desarrollando una apariencia mohosa, de manera similar a *Aspergillus* spp. (Bonifaz et al., 2015). Sin embargo, a nivel histológico es posible encontrar algunas diferencias importantes, las hifas de los mucorales son anchas ((5–20)  $\mu\text{m}$ ), en forma de cinta, generalmente no son pigmentadas, tienen paredes delgadas, tienen pocos o ningún septo y ramificación en ángulo recto, a diferencia de las especies de *Aspergillus* u otros mohos hialinos, que suelen tener de 3 a 5  $\mu\text{m}$  de ancho, con septos y ramificaciones en ángulo agudo (Skiada et al., 2020).

### 5.5.9 Patrones de susceptibilidad antifúngica

Los mucorales presentan susceptibilidades variables a los antifúngicos, esta variabilidad es intrínseca, ocurre entre y dentro de diferentes géneros y especies. Lo que apoya aún más la identificación a nivel de género de agentes etiológicos para el manejo adecuado de infecciones refractarias (Almyroudis et al., 2007). Por ejemplo, en un estudio *in vitro* con 216 aislamientos clínicos de mucorales se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a diversos antifúngicos, así se comprobó que la anfotericina B (AmB) es el antifúngico más activo, con la mayoría de las cepas presentando  $\text{CMI} \leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ . En segundo lugar de susceptibilidad se encuentra el posaconazol (Almyroudis et al., 2007). En cuanto a los otros antifúngicos se demostró que el itraconazol, el fluconazol, el voriconazol y la caspofungina tienen poca o nula actividad antifúngica contra los mucorales. Sin embargo, recientemente se observó una mejora en la supervivencia en un modelo animal al utilizar la equinocandina en combinación con el complejo lipídico B de anfotericina (Almyroudis et al., 2007).

En la guía clínica de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas en conjunto con la Confederación Europea de Micología Médica para el manejo y tratamiento de las mucormicosis, se refuerza que el fluconazol, voriconazol, equinocandinas y flucitosina carecen de actividad *in vitro* significativa contra los mucorales, y que en general, la AmB y el posaconazol son los fármacos más activos a nivel *in vitro*. Sin



embargo, como se mencionó al inicio, las actividades comparativas de AmB y posaconazol pueden variar según el género y la especie de la cepa infectante (Cornely et al., 2014). Por ejemplo, se ha reportado que *R. oryzae* tiende a exhibir resistencia *in vitro* al posaconazol (Walsh et al., 2012); además, que *Rhizopus* ha presentado CMI altas frente a la AmB (Skiada et al., 2018). La especie *M. circinelloides*, en cambio, presenta altas CMI frente al posaconazol (Skiada et al., 2018) y bajas para la AmB (Cornely et al., 2014).

Sobre *C. bertholletiae*, la mayoría de los estudios indican que posee CMI más altas para la AmB en comparación a las otras especies de mucorales (Almyroudis et al., 2007; Walsh et al., 2012; Skiada et al., 2018). Sin embargo, las CMI contra el posaconazol suelen ser más bajas. Por otro lado, para cepas de *Cunninghamella echinulata* se han informado CMI altas tanto de AmB como de posaconazol (Cornely et al., 2014). Algunos aislados de *Apophysomyces* también han aumentado la CMI contra la AmB (Skiada et al., 2018)

A pesar de la falta de preferencia por su uso en el tratamiento de la mucormicosis, las CMI de itraconazol son relativamente bajas para varios géneros, incluidos *Rhizomucor* y *Lichtheimia* (Cornely et al., 2014). Además, en varios estudios se ha visto que las especies de *Lichtheimia* pueden ser las especies más susceptibles a la AmB y al posaconazol (Almyroudis et al., 2007).

En cuanto a la correlación entre la CMI generada y el resultado clínico se encuentran pocos estudios (Cornely et al., 2014); donde parece haber cierta correlación entre el grado de susceptibilidad de los aislamientos de mucorales a la AmB y la eficacia del tratamiento (Skiada et al., 2018). En un análisis retrospectivo de 16 pacientes infectados con *A. elegans*, una CMI de AmB de  $<1 \mu\text{g/mL}$  se correlacionó con una buena recuperación. De los infectados con cepas con una CMI de AmB de  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ , el 43 % no respondió (Cornely et al., 2014). En otro estudio, según los resultados obtenidos se sugiere que una CMI  $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$  para la AmB se asocia significativamente con un mejor resultado a las 6 semanas (Lamoth et al., 2016).

Por otro lado, en estudios con modelos murinos con *Rhizopus microsporus* y *R. oryzae*, el posaconazol fue más eficaz ante cepas con una CMI de  $0,25 \mu\text{g/mL}$ , en comparación con aquellas con una CMI de  $2 \mu\text{g/mL}$ . Específicamente, para *R. oryzae*, una CMI de  $0,5 \mu\text{g/mL}$  de posaconazol se asoció con una buena respuesta y valores de  $>16 \mu\text{g/mL}$ , se correlacionaron con el fracaso clínico (Cornely et al., 2014). Por lo que se observa

que la eficacia de posaconazol es mayor ante cepas de *R. oryzae* con CMI más bajas (Skiada et al., 2018).

Es importante recalcar que esta información debe de interpretarse con precaución, ya que los datos suficientes todavía limitados para indicar una correlación de lectura clara entre los valores de CMI y el resultado clínico, además de que aún no están establecidos puntos de corte clínicos para los mucorales. Por ende, se recomienda el uso de pruebas de susceptibilidad antimicótica para guiar el tratamiento en la mucormicosis solo con una concentración marginal (Cornely et al., 2014).

#### **5.5.10 Tratamiento de la MC**

La sospecha o confirmación de mucormicosis representa una urgencia médica y quirúrgica, requiere de una acción rápida por parte del personal (Almyroudis et al., 2007; Bonifaz et al., 2015; Cornely et al., 2019; Zahoor et al., 2016). En una iniciativa de la Confederación Europea de Micología Médica en cooperación con el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis, Cornely et al. establecieron en el 2019 una guía mundial para el diagnóstico y manejo general de la mucormicosis.

En cuanto a guías sobre el manejo y diagnóstico de la MCP específicamente, en dos artículos del 2019 y 2020 se indica que aún no hay estudios controlados para guiar el manejo de la MCP asociada a trauma. La mayoría de los datos al respecto provienen del equipo médico que atiende a los soldados heridos que desarrollan MC (Giacobbe et al., 2020; Walsh et al., 2019). Por lo tanto, en esta sección se verán los aspectos más importantes de la guía mundial para el manejo y diagnóstico de las mucormicosis por Cornely et al. (2019), complementando con información específica sobre la MC encontrada en la literatura.

En los pacientes con MC el control de los factores predisponentes, (Almyroudis et al., 2007; Bonifaz et al., 2015; Zahoor et al., 2016), sumado a la combinación de desbridamiento quirúrgico y tratamiento antifúngico, constituyen el pilar de la terapia y en conjunto permiten obtener un mejor pronóstico (Almyroudis et al., 2007; Zahoor et al., 2016; Giacobbe et al., 2020).

Zahoor et al (2016) resumen los principales objetivos del tratamiento en la MCP son el diagnóstico rápido, la eliminación de los factores predisponentes, el desbridamiento

quirúrgico y la farmacoterapia antifúngica sistémica dirigida. Todo esto con el fin de evitar la forma diseminada de esta infección.

### **A. Limpieza quirúrgica**

En los casos de mucormicosis, los procedimientos quirúrgicos pueden clasificarse en: desbridamiento de la piel y tejidos blandos, desbridamiento de mucormicosis rino-órbito-cerebral, exenteración orbitaria, resección pulmonar, desbridamiento de hueso y resecciones viscerales (hígado, bazo, estructuras peritoneales u órganos trasplantados) (Cornely et al., 2019).

Asimismo, para la MCP entre los métodos más utilizados para la limpieza quirúrgica se encuentra el desbridamiento quirúrgico de la piel y tejidos blandos, el cual consiste en una resección completa del tejido necrótico y materia extraña (Steed, 2004; Skiada et al., 2022). Desde la patogénesis de esta presentación clínica y la naturaleza angioinvasiva de estos hongos; que llevan a un deterioro del flujo sanguíneo de las zonas afectadas; se aprecia por qué el desbridamiento es fundamental para evitar la diseminación de la infección, en conjunto de la terapia antifúngica (Walsh et al., 2019).

Además, el desbridamiento permite la obtención de muestras para diagnóstico, el inicio rápido del tratamiento y el control de la enfermedad, principalmente en la forma localizada (Cornely et al., 2019). Se ha asociado a tasas altas de curación y supervivencia, mostrando una reducción del 49% en la mortalidad (Zahoor et al., 2016). Se sabe que pacientes traumatizados el desbridamiento quirúrgico temprano, radical y repetido puede llevar a una curación definitiva (Cornely et al., 2019).

Sin embargo, a pesar de ser bien conocido por los médicos y los cirujanos, no existe un acuerdo universal sobre cómo desbridar, cuándo desbridar o cuánto tejido tomar (Steed, 2004). Tampoco existen guías clínicas quirúrgicas para el tratamiento de la mucormicosis cutánea. Se sugiere que, aunque la mucormicosis superficial puede tratarse con escisión quirúrgica conservadora, la mucormicosis gangrenosa debe extirparse ampliamente (Losee et al., 2002).

Asimismo, un desafío importante es la necesidad de desbridamientos repetidos (Giacobbe et al., 2020). Es común encontrar casos donde se realicen desbridamientos múltiples (de 19 a 20) (Skiada et al., 2022). En casos más severos se pueden requerir hasta

38 intervenciones quirúrgicas (Bonifaz et al., 2015), y en casos de no resolver, son necesarias medidas más severas como la amputación de la extremidad afectada (Skiada et al., 2022; Zahoor et al., 2016). Por esto, la reevaluación minuciosa de la herida es fundamental para detectar infección restante y el seguimiento de su evolución (Skiada et al., 2022).

Por otra parte, si bien el desbridamiento quirúrgico debe ser radical hasta obtener márgenes libres de infección, actualmente no está claro cómo definir dichos márgenes. Se ha propuesto la guía mediante montajes con calcoflúor y microscopía fluorescente a partir de tejido resecaado, lo que permite evitar la eliminación de tejido sano (Cornely et al., 2019; Skiada et al., 2022; Walsh et al., 2019).

## **B. Terapia antifúngica**

### **B.1 Tratamiento profiláctico**

La profilaxis primaria comúnmente va dirigida contra una amplia gama de infecciones fúngicas, incluidas la candidiasis y la aspergilosis. Actualmente no hay evidencia de profilaxis primaria dirigida únicamente a la mucormicosis. Se han visto casos en donde ante el uso de tabletas de liberación retardada de posaconazol o las infusiones intravenosas se previene una mayor tasa de infección (Cornely et al., 2019).

Por otro lado, recientemente se han visto casos de mucormicosis irruptiva en pacientes de alto riesgo (neoplasia maligna y trasplante de órganos) después de la profilaxis con azoles y equinocandinas. La mucormicosis irruptiva o en inglés “*breakthrough mucormycosis*” (BT-MCR), es una infección que ocurre mientras un paciente recibe medicamentos antimicóticos profilácticos, que pueden ser activos contra mohos no mucorales o mucorales. Sin embargo, esta asociación aún no está clara y se requieren de más estudio (Petrikos et al., 2012; Prakash & Chakrabarti, 2019; Axell et al., 2021), pues los casos de BT-MCR son eventos raros (Cornely et al., 2019). Se ha visto que ocurre dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento, como la micafungina, y generalmente, en pacientes inmunocomprometidos (Louis et al., 2018).

Al igual que la profilaxis primaria, hay poca información para la toma de decisiones sobre la profilaxis secundaria y el cambio en la terapia antifúngica a futuro. Esta incluye, por ejemplo, la continuación de tratamiento en pacientes diagnosticados mucormicosis y que respondieron al tratamiento, o en casos de pacientes que sufrieron la infección, con un

resultado exitoso, pero que tienen programado un nuevo ciclo de inmunosupresión (Cornely et al., 2019).

## **B.2 Tratamiento empírico**

La anfotericina B (AmB) y sus formulaciones lipídicas, se han estudiado como agentes antifúngicos empíricos en pacientes con síntomas como fiebre persistente y neutropenia (Walsh et al., 2004). Asimismo, se ha visto como una estrategia aceptada utilizar anfotericina B liposomal (AmB-L) (Cornely et al., 2019; Giacobbe et al., 2020), esto en pacientes de alto riesgo, que presenten fiebre prolongada y neutropenia, lo cual también aplica para la mucormicosis (Cornely et al., 2019).

Sin embargo, son antifúngicos que debido a su toxicidad pueden causar cuadros adversos. Además, tienen un espectro limitado de actividad, biodisponibilidad errática, farmacocinética impredecible y eficacia limitada (Walsh et al., 2004). Consecuentemente, si la única evidencia de infección es la fiebre de origen desconocido, no se recomienda iniciar el tratamiento para la mucormicosis, a excepción de la estrategia mencionada anteriormente en pacientes de alto riesgo (Cornely et al., 2019). Por ende, se observa que aún existe una necesidad crítica de otras opciones para la terapia empírica en pacientes con infecciones fúngicas (Walsh et al., 2004).

## **B.3 Tratamiento basado en el diagnóstico**

Las vías de tratamiento óptimas para la mucormicosis en adultos varían según la ubicación geográfica, pues es posible que no todos los tratamientos recomendados tengan aprobación regulatoria para su uso en entornos clínicos, ni se tenga disponibilidad de los mismos. Por ende, en la guía global se establecen tres esquemas para la terapia antifúngica. El primero, cuando todas las modalidades de tratamiento y medicamentos antimicóticos estén disponibles; el segundo, cuando las formulaciones de lípidos de anfotericina B no estén disponibles, y finalmente, cuando no estén disponibles isavuconazol y posaconazol vía intravenosa, y tabletas de liberación retardada (Cornely et al., 2019).

Para iniciar, el tratamiento de primera línea de elección para la mucormicosis en general es la AmB-L, lo cual aplica también para la MCP (Bonifaz et al., 2015; Cornely et al., 2019; Giacobbe et al., 2020). La dosis recomendada es de 5 a 10 mg/kg, es importante recalcar que la dosis diaria completa debe administrarse desde el primer día de tratamiento y

no debe de aumentarse lentamente durante varios días. Esta dosis aplica para adultos, para neonatos y pacientes pediátricos se recomienda AmB-L de 5 y menos de 10 mg/kg/d (Cornely et al., 2019).

No obstante, es posible reducir la dosis si es necesario, como en caso de desarrollarse toxicidad renal importante. En caso de intolerancia se puede reducir, pero debe mantenerse en  $\geq 5$  mg/kg de peso corporal (Cornely et al., 2019).

Por otro lado, no se aconseja el uso de anfotericina B desoxicolato, o anfotericina B convencional, conocida como anfotericina B, que a pesar de haber sido la opción más utilizada como fármaco de elección durante décadas su uso está limitado por su toxicidad, más que todo en las mucormicosis por las dosis y duración del tratamiento. Por lo que la guía aconseja utilizar si es posible, otra alternativa diferente a la anfotericina B desoxicolato (Cornely et al., 2019), esto dado a que la AmB-L es más segura y ofrece mejores resultados que la anfotericina B convencional (Bonifaz et al., 2015).

En caso de que no se cuente con AmB-L, de que no se dé el resultado deseado o que se presente insuficiencia renal, se recomienda administrar posaconazol (Cornely et al., 2019; Ruiz & Salavert, 2018; Zahoor et al., 2016) de forma intravenosa (IV) (2 dosis de 300 mg el primer día, y 1 dosis de 300mg por día a partir del día 2), en conjunto de isavuconazol (IV) (3 dosis de 200mg en los días 1 y 2, y a partir del día 3, 1 dosis de 200mg), y si estos no están disponibles (ni la anfotericina B liposomal) se puede administrar el posaconazol oral (4 dosis de 200mg por día) (Bonifaz et al., 2015; Cornely et al., 2019), sin embargo este no se recomienda como primera opción si las otras están disponibles (Cornely et al., 2019).

Por ende, se observa que el posaconazol puede ser eficaz como tratamiento de primera línea o también como tratamiento de salvamento (*salvage treatment*) cuando la primera elección no resulta (Cornely et al., 2019; Ruiz & Salavert, 2018).

En el caso de los niños como tratamiento de salvamento, se recomienda una terapia combinada de formulación lipídica de anfotericina B más caspofungina, o formulación lipídica de anfotericina B más posaconazol para niños  $\geq 2$  años de edad con una baja concentración (Cornely et al., 2019).

### **C. Duración del tratamiento**

Sobre la duración del tratamiento antifúngico aún no está completamente clara y con frecuencia se individualiza. Para los pacientes con traumas se justifica la continuación del tratamiento al menos hasta la reparación quirúrgica completa de la herida (Giacobbe et al., 2020). De forma general para las mucormicosis, la duración suele depender de cada paciente, sin embargo, se recomienda continuar el tratamiento hasta que este se encuentre estable, con la reconstitución del estado inmune del mismo y la obtención de resultados negativos en imagenología. Además, se puede administrar isavuconazol o posaconazol como terapia de mantenimiento o continuación (Cornely et al., 2019).

### **D. Tratamientos no convencionales**

Otros tratamientos no convencionales pueden ser complementos adicionales que ofrecen una respuesta sinérgica en combinación con la terapia antifúngica. En primera instancia, el control del estado de hiperglucemia y la cetoacidosis es fundamental para mejorar la respuesta del paciente (Cornely et al., 2019). Se ha visto que la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), especialmente ante neutropenia, ha sido beneficioso en algunos casos (Zahoor et al., 2016).

Además, como se mencionó anteriormente, parte de los factores predisponentes de la mucormicosis corresponde a pacientes con exceso de hierro en sangre. Por ende, de ser posible, se debe evitar administrar hierro y multitransfusiones sanguíneas (Cornely et al., 2019, p. 2; Zahoor et al., 2016).

Asimismo, a pesar de seguir en estudio, la exposición al oxígeno hiperbárico con una intensidad moderada se ha descrito como un tratamiento beneficioso (Losee et al., 2002; Zahoor et al., 2016), este se puede utilizar para los pacientes diabéticos (Cornely et al., 2019). Otra opción beneficiosa encontrada en la literatura, es el uso de la terapia por cierre asistido por vacío (VCA) en la herida infectada (Giacobbe et al., 2020; Zahoor et al., 2016)

Otra opción para considerar son las terapias locales, principalmente en la MC debido a que se presenta una mala penetración tisular del tratamiento antifúngico. Varios autores recomiendan el uso tópico de la solución de Dakin al 0,025%, cuyo compuesto principal es el hipoclorito de sodio (Giacobbe et al., 2020; Walsh et al., 2019). Se sugiere también el uso de AmB-L tópica (Giacobbe et al., 2020; Zahoor et al., 2016) Si bien el uso de apósitos

locales se ha relacionado con una menor mortalidad en casos de MC, aún faltan estudios que prueben su verdadera eficacia (Giacobbe et al., 2020; Skiada et al., 2022).



## Capítulo II: Descripción de los casos clínicos de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito

### 1. Datos demográficos de los pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito

Se realizó una revisión de la literatura disponible del año 2000-2021 sobre casos de pacientes a los que se les diagnosticó una mucormicosis cutánea primaria tras un accidente automovilístico. De estos pacientes el 74 % ( $n = 45$ ) eran del género masculino, el 23 % ( $n = 14$ ) de género femenino y un 3 % ( $n = 2$ ) de los casos no se hizo referencia al género. Asimismo, el grupo etario más frecuente fueron los adultos jóvenes de 21 a 40 años, representando un 43 % ( $n = 26$ ) de los pacientes (Cuadro 1.). Con respecto a la localización geográfica, la mayoría de los pacientes provenían de Europa con un 43 % ( $n = 26$ ) y América con un 29 % ( $n=18$ ) (Cuadro 2.). En América, el país que presentó la mayor cantidad de casos fue Estados Unidos, con 11 casos en total (García et al., 2001; Ferguson et al., 2007; Kumbla et al., 2016; Smith et al., 2017; Stanistreet & Bell, 2017; Egge et al., 2018; Farraye et al., 2018; Badin et al., 2019; Kruse et al., 2020; Beaver et al., 2021; Hubbard et al., 2021). En Europa, España con nueve casos, fue el país con la mayor cantidad de casos (Gómez et al., 2003; Blazquez et al., 2010; Rodríguez et al., 2012; Mayayo et al., 2013; Sáez et al., 2014; Gómez et al., 2014; Viñuela et al., 2019) y en Asia, la India con siete casos en total (Lucas et al., 2003; Kindo et al., 2007; Loganathan et al., 2018).

Cuadro 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito reportados en la literatura entre 2000 al 2021, según grupo etario ( $n = 61$ ).

Grupo etario (años)	$n$ (%)
7- 20	11 (18 %)
21-40	26 (43 %)
41-56	16 (26 %)
58-81	8 (13 %)

Cuadro 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito reportados en la literatura entre el 2000 y 2021, por localización geográfica ( $n = 61$ ).

<b>Localización geográfica</b>	<b><i>n</i> (%)</b>	<b>Referencia</b>
Europa		
España	9 (15%)	(Gómez et al., 2003; Blázquez et al., 2010; Rodríguez et al., 2012; Mayayo et al., 2013; Gómez et al., 2014; Viñuela et al., 2019; Sáenz et al., 2020)
Alemania	1 (2 %)	(Volkmer et al., 2009)
Bélgica	1 (2 %)	(Decker et al., 2006)
Francia	2 (3 %)	(Slama et al., 2008; Lambert et al., 2014)
Grecia	4 (7 %)	(Kompoti et al., 2011; Bibashi et al., 2013; Kyriopoulos et al., 2015)
Inglaterra	5 (8 %)	(Moran et al., 2006; Stasiak et al., 2009; Marchetti et al., 2011)
Irlanda	1 (2 %)	(Tiong et al., 2006)
Italia	1 (2%)	(Corti et al., 2009)
Polonia	1 (2%)	(Sękowska et al., 2019)
República Checa	1 (2%)	(Tyll et al., 2016)
América		
Estados Unidos	11 (18 %)	(García et al., 2001; Ferguson et al., 2007;

---

		Kumbla et al., 2016; Smith et al., 2017; Stanistreet & Bell, 2017; Egge et al., 2018; Farraye et al., 2018; Badin et al., 2019; Kruse et al., 2020; Beaver et al., 2021; Hubbard et al., 2021)
México	4 (7 %)	(Ayala et al., 2010; Bonifaz et al., 2014)
Colombia	2 (3 %)	(Ruiz et al., 2004; Rodríguez et al., 2018)
Venezuela	1 (2 %)	(López et al., 2007)

---

Asia		
India	7 (11 %)	(Lucas et al., 2003; Kindo et al., 2007; Loganathan et al., 2018)
Arabia Saudita	4 (7 %)	(Faisal et al., 2004; Al Barrag et al., 2009; Rabie & Althaqafi, 2012; Elzein et al., 2020)
Estado de Qatar	2 (3 %)	(El et al., 2005; Almaslamani et al., 2009)
Pakistán	2 (3 %)	(Karim et al., 2001; Shakoor et al., 2011)

---

Oceanía		
Australia	2 (3 %)	(Ledgard et al., 2008; Zahoor et al., 2016)

---

## 2. Historial clínico de los pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito

En cuanto al historial clínico de los pacientes, se observó que el 80 % ( $n = 49$ ) eran individuos saludables, es decir que no tenían antecedentes patológicos personales (APP) previos al accidente. Por otro lado, el 20 % ( $n = 12$ ) sí presentaba APP, entre estos individuos, ocho eran diabéticos (Ferguson et al., 2007; Kindo et al., 2007; Gómez et al., 2014; Bonifaz et al., 2014; Egge et al., 2018; Kruse et al., 2020), de los cuales, uno también sufría de hipertensión arterial (HTA) (Elzein et al., 2020), otro tenía además hepatitis C, antecedentes de abuso de drogas intravenosas y tabaquismo (Stanistreet & Bell, 2017). Los cuatro pacientes restantes tenían otros antecedentes como: sobrepeso (Ruiz et al., 2004), alcoholismo (Badin et al., 2019), fumado (Gómez et al., 2003) e hipertensión (Rodríguez et al., 2012).

En el Cuadro 3. se puede observar los tipos de accidentes reportados; la mayoría de los autores describen el accidente de forma general como “accidente automovilístico”, el cual corresponde al 61 % ( $n = 37$ ) de los pacientes. Seguidamente, se tienen los accidentes en motocicleta con un 13 % ( $n = 8$ ), accidentes donde el paciente fue expulsado del vehículo en un 11 % ( $n = 7$ ); asimismo se presentaron atropellos, colisiones y vuelcos, estos tres últimos en un menor porcentaje de los casos.

Cuadro 3. Distribución de los pacientes diagnosticados con mucormicosis cutánea primaria post-trauma por accidente de tránsito reportados entre el 2000 y 2021, según historial clínico inicial ( $n = 61$ ).

<b>Dato clínico</b>	<b><i>n</i> (%)</b>
<b>Tipo de accidente</b>	
Accidente automovilístico	37 (61 %)
Accidente en motocicleta	8 (13 %)
Expulsión del vehículo	7 (11 %)
Atropello	3 (5 %)
Colisión	4 (7 %)
Vuelco	2 (3 %)

---

**Tipo de herida infectada**

Fractura abierta	26 (43 %)
Herida o lesión	20 (33 %)
Quemadura	6 (10 %)
Laceración	5 (8 %)
Abrasión	4 (7 %)

---

**Localización de herida infectada**

Extremidades inferiores	38 (62 %)
Cara	10 (16 %)
Extremidades superiores	5 (8 %)
Cuero cabelludo	4 (7 %)
Cuello	2 (3 %)
Extremidades superiores e inferiores	2 (3 %)

---

Con respecto al tipo de herida infectada con mucorales, predominaron las fracturas abiertas en un 43 % ( $n = 26$ ) de los casos. En el 33 % ( $n = 20$ ) de los casos, los autores describieron la presencia de una herida o lesión; y en una menor proporción, quemaduras ( $n = 6$ ), laceraciones ( $n = 5$ ) y abrasiones ( $n = 4$ ). En cuanto al sitio anatómico, se ubicaron heridas principalmente en las extremidades inferiores (62 %,  $n=38$ ) y la cara (16 %,  $n=10$ ), seguido de extremidades superiores (8 %,  $n=5$ ), cuero cabelludo (7 %,  $n=4$ ), cuello (3%,  $n=2$ ) y en pocos casos, en extremidades superiores e inferiores simultáneamente (3%,  $n=2$ ) (Cuadro 3.). Asimismo, los síntomas más frecuentes fueron: necrosis (75 %,  $n=46$ ), fiebre (33 %;  $n=20$ ) y leucocitosis (25 %,  $n=15$ ).

### 3. Tiempos relevantes del paciente

Se determinaron los intervalos de tiempos más importantes en el historial clínico de cada paciente, a fin de obtener el promedio y rango del total de casos. En cuanto al número de días que transcurrieron antes de la presentación de los síntomas de infección, se obtuvo un promedio de ocho, con un intervalo que va desde los tres hasta los 30 días. En cuanto al conteo de días; desde que se presentó el trauma hasta el momento en el que el paciente fue

diagnosticado con mucormicosis a partir de hallazgos de laboratorio y tratado con antifúngicos; se obtuvo un promedio de 15 días, con un intervalo que comprendía desde los tres hasta los 47 días. Finalmente, el promedio de días de internamiento fue de 60, con un intervalo que va desde los 8 hasta los 399 días; este último es el caso con más días de internamiento.

#### **4. Diagnóstico de laboratorio, agentes etiológicos y tipo de infección.**

En esta sección, se presentan los datos obtenidos sobre el diagnóstico de cada paciente. En primera instancia, se encontró que en el 79 % ( $n = 48$ ) de los casos se tomaron biopsias cutáneas para hacer el diagnóstico, siendo este el tipo de muestra predominante; seguido de hisopados con un 16 % ( $n = 10$ ) y en el 5 % ( $n = 3$ ) de los casos no se indicó la muestra que se utilizó.

En el Cuadro 4. se pueden observar los resultados de las técnicas utilizadas para el diagnóstico de las mucormicosis cutáneas. Entre estas, la más empleada fue el cultivo por hongos, en el 100 % de los casos ( $n = 61$ ), y la histología en el 66 % ( $n = 41$ ). Entre las menos utilizadas están el montaje en KOH, con sólo un 26 % ( $n = 16$ ) de los casos. En cuanto a los resultados de cada técnica, se obtuvo una positividad del 85 % ( $n = 52$ ) en cuanto al crecimiento de los mucorales en los medios de cultivo para hongos. Además, el 66 % ( $n = 40$ ) de los casos resultó positivo por histología y el 26 % ( $n = 16$ ) positivo por examen directo con KOH. En el resto de los casos no se mencionó el uso de estas técnicas. Finalmente, en el caso de la imagenología, en un 16 % ( $n = 10$ ) de los casos fue sugestiva de una infección, y en un 5 % no hubo hallazgos sugestivos, en el resto de los casos no se mencionó el uso de esta técnica. Por otro lado, en 27 casos se realizó cultivo en medios para el crecimiento de bacterias, donde hubo resultados positivos en el 43 % ( $n = 26$ ), en el 2 % ( $n = 1$ ) no hubo crecimiento, y en el resto no se mencionó la realización de este estudio por bacterias. Cabe destacar que los resultados positivos por bacterias se dieron en conjunto con resultados positivos por hongos en las otras técnicas mencionadas anteriormente.

Cuadro 4. Técnicas de diagnóstico utilizadas en los casos clínicos consultados de pacientes con mucormicosis cutánea primaria post-trauma por accidente de tránsito, reportados entre el 2000 y el 2021 ( $n=61$ ).

<b>Técnica de diagnóstico</b>	<b>Positivo/ sugestivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>N/I</b>
Examen directo con KOH	16 (26 %)	N/A	45 (74 %)
Histología	40 (66 %)	N/A	21 (34 %)
Cultivo por hongos	52 (85 %)	9 (15 %)	N/A
Cultivo por bacterias	26 (43 %)	1 (2 %)	34 (56 %)
Imagenología	10 (16 %)	3 (5 %)	48 (79 %)

N/A: no aplica; N/I: no indica (información no incluida en la descripción del caso); Sugestivo: aplica únicamente a la sección de imagenología.

En el Cuadro 5. se muestran los agentes etiológicos responsables de las mucormicosis de los pacientes. La identificación microscópica del mucoral con azul de lactofenol resultó positiva en el 30 % de los casos ( $n=18$ ). Además, se utilizaron técnicas de biología molecular sólo en ocho casos (13 %) (El et al., 2005; Bibashi et al., 2013; Bonifaz et al., 2014; Lambert et al., 2014; Gómez et al., 2014; Tyll et al., 2016; Rodríguez et al., 2018; Sękowska et al., 2019).

Cuadro 5. Agentes etiológicos reportados en los casos clínicos consultados de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito, entre el 2000 y el 2021 ( $n = 61$ ).

Agente etiológico (Mucoral, género)	n ( %)
<i>Mucor</i>	13 (21 %)
<i>Rhizopus</i>	12 (20 %)
<i>Apophysomyces</i>	10 (16 %)
<i>Lichtheimia</i>	9 (15 %)
<i>Saksenaea</i>	5 (8 %)
<i>Rhizomucor</i>	2 (3 %)
N/I	10 (16 %)

N/I: no indica

Es importante mencionar que, en la mayoría de los casos, solamente se reportó el género del mucoral; sin embargo, en algunas ocasiones sí se realizó la identificación hasta especie. Estas especies y los métodos de identificación descritos en los casos se presentan a continuación:

*A. elegans* ( $n = 8$ ) (García et al., 2001; Ruiz et al., 2004; Faisal et al., 2004; Ferguson et al., 2007; Kindo et al., 2007; Egge et al., 2018; Loganathan et al., 2018): esta especie fue identificada a partir de esporulación inducida y la observación de la morfología microscópica en montaje con azul de lactofenol.

*L. corymbifera* ( $n = 7$ ) (Tiong et al., 2006; Almaslamani et al., 2009; Blazquez et al., 2010; Shakoore et al., 2011; Lambert et al., 2014; Tyll et al., 2016; Viñuela et al., 2019): para esta especie se utilizaron varias técnicas de identificación que incluyen: examen directo al microscopio en montajes con tinción de azul de lactofenol, análisis con Vitek® MS MALDI-TOF (bioMérieux) y la secuenciación de la región ITS del ADNr.

*S. vasiformis* ( $n = 5$ ) (Gómez et al., 2003; López et al., 2007; Kompoti et al., 2011; Mayayo et al., 2013; Gómez et al., 2014): se identificó a partir de la secuenciación de la región ITS.

*Apophysomyces mexicanus* ( $n = 1$ ) (Bonifaz et al., 2014): en primera instancia se identificó como *Apophysomyces* sp. a partir de la morfología colonial y microscópica.



Seguidamente, a partir de secuencias de nucleótidos ITS, D1/D2 y H3, y el árbol filogenético inferido de estas, se demostró que la especie aislada estaba taxonómicamente separada de las otras especies de *Apophysomyces*. De esta forma se concluyó que el aislado correspondía a una nueva especie del género, y se le denominó *A. mexicanus*.

*M. circinelloides* ( $n = 1$ ) (Sękowska et al., 2019): la identificación se realizó con base en características morfológicas de las colonias a nivel macro y micro, en montajes con azul de lactofenol, además con técnicas moleculares a partir de la secuenciación de las regiones ITS se confirmó la especie.

*R. arrhizus* ( $n = 1$ ) (Slama et al., 2008): esta especie se identificó a partir de la morfología colonial y microscópica.

*R. microsporus* ( $n = 1$ ) (El et al., 2005): se identificó el género a partir de la morfología de las colonias y microscópica. Posteriormente se identificó la especie por técnicas de biología molecular.

*Apophysomyces variabilis* ( $n = 1$ ) (Rodríguez et al., 2018): las características macro y microscópicas permitieron la identificación de *Apophysomyces* sp. A partir de la secuenciación de ITS1, ITS4 e ITS5 se pudo identificar la especie.

*Lichtheimia ramosa* ( $n = 1$ ) (Bibashi et al., 2013): se identificó a partir de la secuenciación ITS de los genes del ARNr.

Por otro lado, en cuanto a la clasificación de la infección según la extensión, el 100 % fue de tipo profundo. En la categorización de la infección según el agente y presentación clínica, en el 95 % de los casos se trató exclusivamente de una mucormicosis cutánea primaria ( $n = 58$ ). En el resto de los casos ( $n = 3, 5 \%$ ) se presentó una infección fúngica mixta, con la presencia de un mucoral (MCP) pero en conjunto con otro hongo. Entre estas infecciones mixtas, el primer caso corresponde a una infección dada por *Mucor* spp. y *Trichosporon ovoides* (Decker et al., 2006), en el segundo caso se identificaron *Mucor* spp., *Fusarium* spp. y *Aspergillus* spp. (Volkmer et al., 2009), y finalmente, el tercer caso de infección mixta fue en un paciente del cual se aislaron cuatro especies: *L. corymbifera*, *Scedosporium boydii*, *Fusarium solani* y *Purpureocillium lilacinum* (Viñuela et al., 2019).

Finalmente, en el cuadro 6 se puede observar las infecciones mixtas causadas por mucorales y bacterias, cuyo crecimiento se observó a partir de muestras de la lesión infectada.

Se muestra en el cuadro una lista de las bacterias que fueron identificadas en conjunto a cada especie de mucoral.

Cuadro 6. Agentes etiológicos de infecciones mixtas, causadas por mucorales y bacterias, reportados en los casos clínicos consultados de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito, entre el 2000 y el 2021 ( $n = 61$ ).

<b>Mucoral</b>	<b>Bacteria</b>	<b>Referencia</b>
<i>Lichtheimia</i> spp.	<i>Enterobacter</i>	(Corti et al., 2009)
	<i>amnigenus</i>	
	<i>Leclercia</i>	(Corti et al., 2009)
	<i>adecarboxylata</i>	
<i>Lichtheimia</i> <i>corymbifera</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	(Tyll et al., 2016)
	<i>Staphylococcus</i> sp.	(Tiong et al., 2006)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Tyll et al., 2016)
	<i>Stenotrophomonas</i> sp.	(Almaslamani et al., 2009)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(Blázquez et al., 2010)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Almaslamani et al., 2009; Blazquez et al., 2010; Lambert et al., 2014)
<i>Apophysomyces</i> <i>elegans</i>	<i>Acinetobacter</i>	(Ruiz et al., 2004)
	<i>baumannii</i>	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	(Ruiz et al., 2004)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Ruiz et al., 2004)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(García et al., 2001; Ruiz et al., 2004)

<b><i>Mucor</i> sp.</b>	<i>Acinetobacter</i>	(Stasiak et al., 2009)
	<i>baumannii</i>	
	<i>Achromobacter</i>	(Stanistreet & Bell,
	<i>xylooxidans</i>	2017)
	<i>Enterococcus faecium</i>	(Stasiak et al., 2009)
	<i>Pseudomonas</i>	(Stanistreet & Bell,
	<i>aeruginosa</i>	2017)
<b><i>Mucor circinelloides</i></b>	<i>Enterococcus hirae</i>	(Sękowska et al., 2019)
<b><i>Rhizomucor</i> sp.</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Kyriopoulos et al., 2015)
<b><i>Rhizopus</i> sp.</b>	<i>Acinetobacter</i> sp.	(Al Barrag et al., 2009)
	<i>Acinetobacter</i>	(Kyriopoulos et al.,
	<i>baumannii</i>	2015)
	<i>Bacillus cereus</i>	(Kyriopoulos et al.,
		2015)
	<i>Pseudomonas</i> sp.	(Al Barrag et al., 2009)
	<i>Pseudomonas</i>	(Kyriopoulos et al.,
	<i>aeruginosa</i>	2015)
<b><i>Rhizopus arrhizus</i></b> ( <i>sin. Rhizopus oryzae</i> )	<i>Acinetobacter</i>	(Slama et al., 2008)
	<i>baumannii</i>	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	(Slama et al., 2008)
	<i>Prevotella</i> sp.	(Slama et al., 2008)
	<i>Pseudomonas</i>	(Slama et al., 2008)
	<i>aeruginosa</i>	
<b><i>Rhizopus microsporus</i></b>	<i>Enterobacter cloacae</i>	(El et al., 2005)
	<i>Pseudomonas</i>	(El et al., 2005)
	<i>aeruginosa</i>	

---

<i>Saksenaea vasiformis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	(Mayayo et al., 2013)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(Kompoti et al., 2011)
	<i>Serratia fonticola</i>	(Mayayo et al., 2013)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(Gómez et al., 2014)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Mayayo et al., 2013)
	<i>Prevotella buccae</i>	(Gómez et al., 2014)

---

## 5. Tratamiento

El tratamiento para la mucormicosis en el 100 % ( $n = 61$ ) de los pacientes incluyó la limpieza quirúrgica, requiriendo en el 41 % ( $n = 25$ ) la amputación de alguna extremidad. Asimismo, en el 93 % ( $n = 57$ ) se utilizó como antifúngico la anfotericina B. En dos (3 %) casos se indica que se administró antifúngico de forma empírica con anfotericina B y en un caso se administró tratamiento profiláctico con fluconazol. Sólomente en tres casos se indica la realización de pruebas de sensibilidad a antifúngicos (Almaslamani et al., 2009; Rodríguez et al., 2018; Viñuela et al., 2019). Es importante resaltar que, en 49 (80%) casos se administraron antibióticos. Entre otros tipos de tratamientos menos frecuentes están: VAC en un 10% ( $n = 6$ ), administración de esteroides en un 11% ( $n = 7$ ), oxigenoterapia hiperbárica en un 8 % ( $n = 5$ ) y en un 10 % ( $n = 6$ ) de los casos se indicó que el paciente fue transfundido.

## 6. Evolución

Con respecto a la evolución y resolución final de cada paciente, el 64 % ( $n = 39$ ) de estos se recuperaron. En el 34 % ( $n = 21$ ) de los casos el paciente fue declarado fallecido, y sólo en un caso se describe que el paciente fue trasladado, por lo que se desconoce la resolución.

En cuanto a las características predominantes en el total de pacientes fallecidos ( $n = 21$ ), se tiene que la mayoría son hombres ( $n = 14$ , 67 %) y con edades que van desde los 7 a los 58 años. Además, el 62 % ( $n = 13$ ) no presentaba antecedentes, mientras que el 38 % ( $n$

= 8) sí los tenía. Ahora, específicamente sobre el total de pacientes con diabetes mellitus ( $n = 8$ ), el 63 % ( $n = 5$ ), falleció. Asimismo, el 75 % ( $n = 3$ ) de los pacientes con otros antecedentes ( $n = 4$ ), fallecieron.

En adición, el 48 % ( $n = 10$ ) de los fallecidos tenían lesiones en las extremidades inferiores. Cabe destacar que los dos (Sáez et al., 2014; Bonifaz et al., 2014) pacientes cuya lesión se ubicaba en el cuello, fallecieron. Además, el tipo de herida predominante se describía únicamente como una “lesión”, el segundo tipo de herida que predomina en este grupo fue la fractura abierta, en el 29 % ( $n = 3$ ) de los casos. Es importante mencionar que tres (Lucas et al., 2003; Bonifaz et al., 2014; Kumbla et al., 2016) de los cuatro pacientes con abrasiones, fallecieron.

Con respecto a las infecciones mixtas por mucorales y bacterias, se reportó en el 43 % ( $n = 9$ ) del total de fallecidos, mientras que el 57 % ( $n = 12$ ) no hubo reporte de bacterias. Además, el total de fallecidos ( $n = 21$ ) presentó una mucormicosis dada por un solo agente causal, entre los que se encuentra: *Mucor* ( $n = 5$ , 24 %), *Apophysomyces* ( $n = 5$ , 24 %), *Saksenaea* ( $n = 4$ , 19 %), *Rhizopus* ( $n = 4$ , 19 %) y *Lichtheimia* ( $n = 1$ , 5%). En el caso de *Rhizomucor* todos sobrevivieron. Cabe resaltar que cuatro (López et al., 2007; Kompoti et al., 2011; Mayayo et al., 2013; Gómez et al., 2014) de los cinco pacientes con *Saksenaea* sp., fallecieron. Además, en cuanto a las técnicas de diagnóstico, la mayoría ( $n = 33$ , 63%) de pacientes con cultivo positivo por hongos ( $n = 52$ ), sobrevivieron.

Seguidamente, sobre los tratamientos, en cinco (83 %) de los seis casos que se utilizó el cierre asistido por vacío el paciente sobrevivió, sólo uno falleció (Egge et al., 2018). En cuanto al uso de esteroides, cuatro (57 %) (Lucas et al., 2003; Ruiz et al., 2004; Kindo et al., 2007; Mayayo et al., 2013) de los siete a los que se les administró, fallecieron. Asimismo, de los seis pacientes con transfusiones, sólo dos (33 %) fallecieron (Rodríguez et al., 2012; Sáez et al., 2014). Además, de las personas que recibieron oxigenoterapia hiperbárica, todos sobrevivieron ( $n = 5$ , 100%) (García et al., 2001; Decker et al., 2006; Corti et al., 2009; Sękowska et al., 2019; Kruse et al., 2020). Adicionalmente, 15 (60 %) de las 25 personas que recibieron una amputación sobrevivieron. En cuanto al uso profiláctico de fluconazol, el único paciente que recibió este tratamiento falleció (López et al., 2007), mientras que los dos pacientes que recibieron profilaxis con anfotericina B, sobrevivieron (García et al., 2001; Ferguson et al., 2007).

Finalmente, tanto la administración de antibióticos, como de anfotericina B, se observó en la mayoría de los pacientes fallecidos y recuperados. Sin embargo, del total de pacientes que recibieron estos tratamientos, se obtuvo una recuperación del 65 % ( $n = 32$ ) en el caso de los antibióticos, y el 65 % ( $n = 37$ ) en el caso de la anfotericina B.

### **Capítulo III: Análisis de casos clínicos de pacientes con mucormicosis post-trauma por accidente de tránsito.**

En el presente capítulo, a partir del análisis de los resultados presentados en el capítulo anterior, se discutirán los factores más relevantes en el desarrollo de la MC y la evolución del paciente. En primera instancia, a partir de los resultados se observa que más de la mitad de casos corresponden a pacientes masculinos de 21 a 40 años de edad; en contraste, el género femenino fue la minoría de casos. El segundo grupo predominante correspondió a pacientes de 41 a 56 años. Esto concuerda con lo descrito en la literatura donde la mayoría de los casos de MC predomina en hombres de mediana edad (Skiada et al., 2022), con un promedio de 45 años (Ingram et al., 2014).

En cuanto a la edad, el resultado obtenido se debe a varios factores; primero, los casos analizados incluyen únicamente traumas por accidentes de tránsito, de modo que se limita la población a adultos, principalmente. Luego, desde el punto de vista inmunológico, se sabe que la edad avanzada afecta la capacidad de combatir infecciones (Weyand & Goronzy, 2016). También aumentan las probabilidades de padecer enfermedades de fondo; como diabetes, obesidad e hipertensión (ADA, 2023); y se sabe que estas elevan el riesgo de sufrir una infección por mucorales (Muñoz et al., 2004; Baral et al., 2022).

Por otro lado, la predominancia de pacientes masculinos se asocia a que la mayoría de accidentes de tránsito son causados por hombres. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría de las defunciones por accidentes vehiculares corresponden a varones menores de 25 años (OMS, 2022). Asimismo, el número de hombres con permiso de manejo sobrepasa por mucho a la cifra de mujeres, por lo que están más expuestos a este tipo de accidentes (Statista, 2023).

En relación con lo anterior, gran parte de la población laboral relacionada con el transporte está conformada por hombres de mediana edad. En un estudio sobre lesiones, enfermedades y accidentes de trabajo de conductores del transporte de carga en México, se reportó un predominio de conductores masculinos de 30-40 años; los cuales, en comparación a las mujeres, conformaron la mayoría de las muertes por accidentes. Cabe resaltar que, debido al estilo de vida sedentario de los conductores y sus hábitos de alimentación, la mayoría padecían de diabetes mellitus y obesidad. Este punto es de suma importancia, ya que se ha establecido una asociación entre la obesidad y los accidentes de tránsito (Berrones et

al., 2018). Debido a que, las personas obesas pueden sufrir de apnea obstructiva del sueño (AOS), somnolencia diurna excesiva (EDS) y la fatiga, pueden presentar riesgos significativos durante el desempeño de tareas complejas y actividades operativas, como por ejemplo al manejar vehículos, pues se requiere atención y vigilancia constantes (Anderson et al., 2012).

Por otro lado, desde una perspectiva inmunológica, muchos estudios han demostrado que las hormonas sexuales y el sistema inmunológico están conectados; por ejemplo, se ha descrito que los estrógenos son proinflamatorios, a diferencia de los andrógenos, que son antiinflamatorios (D'agostino et al., 1999; Vemuri et al., 2019; Egger et al., 2022). En efecto, las hormonas sexuales influyen en las respuestas inmunológicas mediante diversos mecanismos; uno de estos es que al unirse a receptores de estrógeno y andrógeno, interactúan con elementos de respuesta de las hormonas nucleares (HRE) y así modulan la expresión de genes de proteínas que forman parte de la inmunidad. Entre estas proteínas se encuentran el factor regulador de interferón (IRF5) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), este último corresponde a una citocina muy importante en la protección contra las infecciones fúngicas (Egger et al., 2022).

Además, las mujeres suelen tener una mayor actividad de las células de la inmunidad innata (macrófagos y células dentríticas), así como recuentos mayores de linfocitos T CD3 y CD4, y de linfocitos B. Por otro lado, los linfocitos T CD8 y células NK (*Natural Killer*) son más numerosas en los hombres. Estas diferencias permiten una respuesta más eficaz en mujeres, en efecto la respuesta Th1 aumentada favorece la actividad fagocítica contra los mucorales, siendo así un factor protector contra esta infección (Egger et al., 2022).

A nivel geográfico, se puede decir que los casos estudiados se reportaron principalmente en Europa, específicamente en España. Jeong et al. (2019), indican que Europa es el continente donde más se reportan casos de mucormicosis; seguido de América y Asia, en proporciones muy similares. Lo cual también concuerda con los hallazgos de nuestro estudio, donde estos continentes están posicionados en segundo y tercer lugar, respectivamente. Ahora bien, si se observan los casos a nivel de país, Estados Unidos se encuentra en primer lugar, superando por dos casos a España. Asimismo, en Asia, la India es el país con más reportes. De igual manera, Skiada et al. (2022), en su revisión de casos de MC, describen que la mayoría son provenientes de América del Norte, donde destaca Estados



Unidos. En segundo lugar, se tiene a Asia, seguido por Europa, donde India y España, respectivamente, predominan entre los demás países en estos continentes.

Con respecto a lo anterior, existen múltiples factores que influyen en el predominio de reportes en un país. En primera instancia, se debe tener en cuenta que hay un subregistro importante de esta infección; si bien es cierto que los mucorales, ante las condiciones favorables, actúan como agentes oportunistas, estos también son considerados hongos contaminantes (Bonifaz, 2020). Por ende, en algunos casos, a pesar del hallazgo, es posible que no se tome en cuenta; de esta forma puede haber una menor tasa de reconocimiento en ciertos países o regiones. A diferencia de otras zonas, donde se realizan más reportes debido a una mayor conciencia, experiencia y competencia del personal, sumado a la disposición de instalaciones para el diagnóstico micológico (Skiada et al., 2022). No obstante, se debe recordar que la mucormicosis no es una enfermedad de reporte obligatorio, por lo que no es posible conocer de momento la carga exacta a nivel global (Prakash & Chakrabarti, 2019).

Asimismo, los países enlistados anteriormente están entre los países con más accidentes de tránsito, según estadísticas realizadas por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) (OCDE, 2023). Esto es relevante al limitar el estudio de casos a traumas por accidentes de tránsito; es de esperar que haya un mayor reporte de casos en regiones donde ocurren más accidentes de este tipo. Otro elemento importante a considerar, es el ambiente que favorece el crecimiento de los mucorales, esto incluye principalmente las zonas con clima húmedo tropical y subtropical (Chakrabarti & Singh, 2014).

A su vez, el aumento de mucormicosis, va de la mano con la predominancia de enfermedades de fondo en los países. Como se mencionó anteriormente, los APP favorecen el establecimiento de mucormicosis; lo cual se puede ilustrar con el incremento continuo de personas con diabetes mellitus, y a su vez los casos de mucormicosis, principalmente en la India (Chakrabarti & Singh, 2014). En nuestro caso la mayoría de pacientes con esta enfermedad provenían de Estados Unidos, que como se vio antes, destaca entre los demás países.

En relación con lo anterior, se puede decir que uno de los principales grupos de riesgo son los pacientes diabéticos. En efecto, en nuestra revisión de casos se observó que, del grupo de pacientes fallecidos con APP, la diabetes predominaba. Esto coincide con lo encontrado

en otras revisiones donde los pacientes fallecidos tenían diabetes como comorbilidad más frecuente (Rammaert et al., 2012; Mishra et al., 2021). Para entender esta relación entre la mucormicosis y los pacientes diabéticos, se debe puntualizar datos importantes sobre el estado inmune de estos pacientes. En ellos se presenta una alteración de la respuesta inmune innata, dada por la disfunción de los polimorfonucleares (PMN), que incluye: la trans migración alterada a través del endotelio vascular, quimiotaxis y producción de anión superóxido reducidas (Rammaert et al., 2012). De hecho, esta disfunción está ligada a una de las principales complicaciones de la diabetes, la cetoacidosis diabética (CAD) (CDC, 2021); en la cual se genera una reducción del pH, que sumado a la hiperglicemia, afecta la función de los fagocitos y la quimiotaxis de neutrófilos (Spellberg et al., 2012). En cuanto a la inmunidad adaptativa, hay producción disminuida de citoquinas inflamatorias, como: interleucinas (IL-1, IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interferón (IFN- $\gamma$ ) (Rammaert et al., 2012).

Se sabe que los macrófagos y PMN son imprescindibles en la defensa contra los mucorales. En primera instancia, ante el ingreso, la fagocitosis de las esporas impide la germinación e invasión de tejidos. Además, estas pueden ser eliminadas por los neutrófilos mediante mecanismos oxidativos, como la NADPH-oxidasa y el anión superóxido, este último es de suma importancia ante la defensa contra los mucorales (Ibrahim et al., 2012). Por ende, en la diabetes, una vez que ingresa el mucoral por medio de la vía cutánea, al no haber una fagocitosis y reclutamiento eficientes, quedan esporas libres. Estas esporas se hinchan, forman brotes (crecimiento del tubo germinal) que se alargan formando hifas en el tejido. Luego se da el crecimiento e invasión vascular, favorecida por la alteración de la actividad oxidativa de los neutrófilos (Rammaert et al., 2012).

Otro factor importante en los pacientes diabéticos, relacionado con la mucormicosis, es el metabolismo alterado del hierro. En estos pacientes existe una mayor disponibilidad de hierro, dado la glucosilación de la transferrina y a la cetoacidosis (lleva a un pH bajo) que disminuye la capacidad de unión del hierro a la transferrina. El hierro disponible, es reducido a hierro ferroso por una reductasa en la membrana de las esporas del mucoral y así ingresa para ser utilizado en el crecimiento del hongo (Fernández et al., 2004). Cabe resaltar que en nuestro caso al ser pacientes politraumatizados, también hay un aumento de la disponibilidad de hierro por el daño tisular (Kousser et al., 2019).

En resumen, la alteración de la inmunidad innata y del metabolismo del hierro, en los pacientes diabéticos, favorecen la invasión de los mucorales (Fernández et al., 2004). Por esta razón, se recomienda, siempre que sea posible, el manejo y control de pacientes diabéticos que han sufrido heridas traumáticas (Rammaert et al., 2012).

Volviendo a los factores predisponentes, se debe considerar también otros APP; entre estos: sobrepeso, hipertensión, alcoholismo y fumado. Los tres primeros fueron de mayor importancia según las defunciones de esta revisión. En el caso del sobrepeso e hipertensión, son predisponentes importantes de mucormicosis, estos a su vez están muy relacionados con la diabetes (Baral et al., 2022). Los pacientes obesos al tener un sistema inmune comprometido tienen mayor susceptibilidad a infecciones. Este inmunocompromiso, se debe en parte a la presencia de niveles altos de leptina, lo que se ha relacionado con la disminución de la respuesta de tipo Th1 (Muñoz et al., 2004).

En cuanto al alcoholismo crónico, se ha asociado más con las mucormicosis gástricas (Seung et al., 2014; Kulkarni & Thakur, 2015). Sin embargo, en una revisión del 2006, de 178 casos de mucormicosis en la India, se observó que de 27 pacientes con MC, cinco eran alcohólicos (Chakrabarti et al., 2006). En el caso del presente estudio, a pesar de reportarse en sólo un paciente, éste no sobrevivió. Se sabe que el consumo crónico de alcohol puede llevar a una cirrosis hepática y con esto una afectación de la inmunidad sistémica, lo que aumenta la probabilidad de sufrir infecciones complicadas. Esto sumado a otras complicaciones por el consumo crónico de licor, eleva el riesgo en los pacientes con MC (Seung et al., 2014).

Como se observa, la mucormicosis puede tener una alta letalidad entre pacientes con deficiencias en el sistema inmune por APP. Por otra parte, en personas inmunocompetentes, el sistema inmunitario innato suele ser suficiente para prevenir la infección, excepto cuando ocurre una exposición de tejido profundo (Clark et al., 2021). Esto se da en pacientes con un trauma mayor o traumas múltiples, que a pesar de ser saludables antes del accidente, sufren una alteración de las defensas físicas y mecánicas, que provoca un estado inmunosuprimido local o sistémico (Giacobbe et al., 2020; Skiada et al., 2022). Tal es el caso de los pacientes en este estudio, donde la infección se origina a partir del ingreso del mucoral por traumas producto del accidente automovilístico. Por ende, es de esperar que gran parte de casos no presenten APP. Además, esta revisión se limita a mucormicosis cutánea, la cual es la forma

más común de mucormicosis en pacientes inmunocompetentes. Muchos de estos pacientes sufrieron accidentes en motocicletas o fueron expulsados del automóvil donde viajaban, lo que pudo haber generado un mayor trauma por elementos del ambiente, y con esto una mayor oportunidad de contaminación de la herida con mucorales (Skiada et al., 2022). Asimismo, esto se relaciona con el tipo de herida que predominó entre los pacientes fallecidos, las cuales fueron las fracturas abiertas y las abrasiones.

En cuanto a la presentación clínica, los traumas infectados se dieron en muchas partes del cuerpo, pero principalmente en las extremidades. Esto concuerda con lo encontrado en la literatura, donde se relaciona el establecimiento de la infección con la extensión y profundidad de las heridas (Skiada et al., 2022). En cuanto a las lesiones en cuello, al ser un sitio tan delicado puede resultar en una alta mortalidad. Como se observa la localización anatómica puede condicionar el pronóstico de los pacientes (Pozo et al., 2015).

Ahora bien, entre los síntomas más frecuentes se reportó la presencia de necrosis, acompañado de fiebre y leucocitosis. De forma concordante, el signo clínico clásico de la mucormicosis es la presentación de escara negra en la herida (Skiada et al., 2022). Sin embargo, las manifestaciones cutáneas iniciales varían, incluyendo celulitis, gangrena o nódulos subcutáneos, por lo que puede ser un desafío para el diagnóstico inicial (Kato et al., 2021). Estos síntomas se presentaron en un promedio de ocho días, el cual se encuentra dentro del periodo de incubación de las mucormicosis (siete a diez días después del trauma) (Mishra et al., 2021). Sin embargo, se observa que el rango llega hasta los 30 días; muy similar al de otros autores, que reportan un rango de siete a 25 días después de accidentes automovilísticos (Bonifaz, 2020).

Con respecto al diagnóstico, las biopsias cutáneas corresponden al tipo de muestra predominante, lo que concuerda con las revisiones anteriores. Otra semejanza es que el montaje directo con KOH se realizó en pocas ocasiones, lo cual puede atribuir a la demora en la resolución de los casos presentada, ya que esta técnica brinda un diagnóstico presuntivo rápido. Cabe resaltar que este método, en conjunto con la histopatología, es recomendada por la Confederación Europea de Micología Médica e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis (ECMM/MSG ERC) (Cornely et al., 2019). En nuestro caso se brindó el tratamiento en un promedio de 15 días, con un rango que llega a los 47 días, con este extremo se puede observar que sí hubo un retraso importante.

Por otro lado, se observó que la histopatología y el cultivo, tuvieron el mayor porcentaje de resultados positivos, por lo que se puede decir que en conjunto, permiten un diagnóstico definitivo. Estas técnicas fueron utilizadas en gran proporción de los casos del presente estudio, al igual que en otras revisiones de mucormicosis cutánea (Skiada et al., 2022). Además, en muchos casos se realizó la identificación del agente etiológico hasta la especie, por medio del montaje con azul de lactofenol. Siendo esta una técnica muy utilizada según la literatura (Skiada et al., 2022).

En contraste, muy pocos casos implementaron técnicas no convencionales, como el uso de biología molecular o detección de antígenos, lo cual también se asemeja con la demás literatura. Esto se puede deber a que son técnicas de mayor costo, requieren de equipos y personal capacitado, que normalmente no se encuentra siempre en los laboratorios. Además, a pesar de que aumentan la prontitud del diagnóstico y tratamiento adecuado por ser más específicas (Walsh et al., 2012), según varios estudios presentan una sensibilidad variada ((70-100) %). Por esto no se recomiendan utilizar como única técnica diagnóstica, sino como una técnica adicional (Skiada et al., 2018).

En adición, se reportó una gran cantidad de coinfecciones con bacterias, lo que puede atribuirse a que los pacientes politraumatizados con contaminación ambiental, suelen tener infecciones multimicrobianas. Esto lleva a que durante las primeras etapas de la infección, la mucormicosis no sea considerada, debido a que al inicio hay una similitud clínica con las infecciones bacterianas (Skiada et al., 2022). Es importante tener en cuenta esta posibilidad y ante la presencia de necrosis con una reducción de respuesta o nula respuesta a antibióticos, se debe pensar en una posible infección fúngica (Giacobbe et al., 2020). Por otro lado, se observó que en la gran mayoría de los casos no se realizó en ningún momento un cultivo por bacterias, ante esta posibilidad en pacientes con trauma, se insta a realizar todos los estudios pertinentes.

Entre los principales mucorales, se presentó el género *Mucor*, *Rhizopus* y *Apophysomyces*. Se ha reportado que esto varía según la región; sin embargo, en nuestro caso se observó que estos tres géneros fueron reportados en muchas partes del mundo. En cuanto a los principales géneros, se puede decir que sí hubo concordancia, pues *Rhizopus* y *Apophysomyces* son los más reportados. Sin embargo, *Saksenaea* también se incluye en este grupo, principalmente en Asia y Australia (Skiada et al., 2022). En nuestro caso, son pocos

las mucormicosis reportadas en estos lugares, lo que puede explicar por qué no predominó, quedando en cuarto lugar. Estos cuatro géneros (*Mucor*, *Apophysomyces*, *Saksenea* y *Rhizopus*) también son los que conforman la mayor cantidad de defunciones en el estudio. A continuación, se analizará cada género y factores específicos de los casos que pueden causar este predominio en las defunciones.

En primera instancia, *Mucor* fue el mucoral más común. Cabe resaltar que los pacientes fallecidos con este hongo, sufrieron fracturas abiertas, abrasiones y quemaduras; que como se mencionó anteriormente, son heridas que tienen mal pronóstico debido a su extensión, profundidad y complejidad de manejo. Además, en un caso, únicamente se administró caspofungina y antibióticos, pero no AmB. Esto refiere un manejo inadecuado del paciente, pues la caspofungina por sí sola no tiene muy buena actividad antifúngica contra los mucorales, como se demostró en un estudio con *Mucor circinelloides* (Mallié & Bertout, 2007). Adicionalmente, esta especie ha presentado altas CMI frente al posaconazol (Skiada et al., 2018) y bajas para la AmB (Cornely et al., 2014). Sin embargo, este último dato varía, ya que otros autores han reportado que algunas cepas *M. circinelloides*, aisladas de pacientes, mostraron resistencia contra la AmB. Esto representa un problema al tratar a estos pacientes, pues se sabe que la AmB es el tratamiento de primera línea. De este modo, se observa que la letalidad de este cuadro también se relaciona con la disponibilidad antifúngica limitada contra los mucorales (Patiño et al., 2019).

Con respecto a los factores de virulencia, la capacidad de los mucorales crecer a la temperatura del cuerpo humano y realizar cambios morfológicos (de esporangiosporas a hifas), permite que estos hongos considerados contaminantes actúen como agentes oportunistas en pacientes susceptibles (Rammaert et al., 2012, Walther et al., 2019). En el caso de *Mucor*, específicamente *M. circinelloides*, se ha descrito que la proteína Arl tiene un papel importante en la esporulación, virulencia y resistencia a antifúngicos (Patiño et al., 2019). Otros autores atribuyen la virulencia a características propias de la pared del mucoral. Se sabe que las glicoproteínas extracelulares desencadenan reacciones inflamatorias, actuando como receptores de reconocimiento de patrones y afectando el desarrollo de la enfermedad. Según lo reportado, existen enzimas extracelulares presentes únicamente en las cepas patógenas, las cuales no fueron encontradas en las no patógenas (López et al., 2018).

Por otro lado, se debe mencionar que en otras revisiones sobre casos de mucormicosis

en general, *Cunninghamella* es el agente asociado a cuadros más agresivos y a una mayor mortalidad, con respecto a otros géneros, lo que puede estar relacionado con la resistencia que ha demostrado ante la AmB (Almyroudís, 2007). Sin embargo, *Cunninghamella* es el mucoral que presenta una menor cantidad de casos de MCP (Skiada, 2022), lo cual concuerda con nuestro estudio, donde no hubo ningún caso de mucormicosis causado por *Cunninghamella*. Por ende no se tienen datos de mortalidad para reportar y comparar.

Siguiendo con los agentes etiológicos, el segundo género que causó un mayor número de defunciones es *Apophysomyces*. Los casos con este mucoral eran pacientes con antecedentes patológicos, como diabetes y sobrepeso; lo que se considera un factor desfavorecedor. Además, al igual que con *Mucor*, las heridas eran fracturas abiertas y quemaduras, ubicadas en zonas delicadas como cara y cuello. Estos pacientes tuvieron un periodo de incubación muy corto, que va de los cuatro a los seis días, por lo que se observa que fueron cuadros agresivos. El diagnóstico se realizó al siguiente día de presentados los síntomas, por lo que puede decirse que fue rápido, eso a pesar de que este género no esporula en los medios comunes (requiere de medios especiales), lo que podría retrasar el diagnóstico (Walsh et al., 2018). Este género, junto con *Saksenaee* spp., corresponde al principal causante de MCP, lo que puede influir en su predominancia. A pesar de que los pacientes fueron tratados con AmB, se ha visto que algunos aislados de *Apophysomyces* han aumentado la CMI contra la misma (Skiada et al., 2018).

En cuanto a los factores de virulencia de *Apophysomyces*, estudios de su genoma han descrito la expansión de genes de virulencia como la proteasa secretora, las invasinas de CotH y los componentes de la pared celular (quitina sintasa y quitina desacetilasa), entre otros. Al igual que *Mucor*, se atribuye parte de su virulencia a características de la pared del mucoral (Prakash et al., 2017).

Como se explicó anteriormente, la angiоinvasión es característica de las infecciones por mucormicosis, por lo que se han estudiado proteínas únicas en los mucorales, que hacen posible la interacción con receptores de las células endoteliales. Entre estas se encuentran los homólogos proteicos de la cubierta de esporas (*spore coat homolog*, CotH). Los CotH actúan como ligandos fúngicos de la GRP78 en la célula endotelial, esta última es la encargada de mediar la invasión de la célula huésped (García & Salavert, 2014). Como se mencionó, los

CotH están ampliamente presentes en mucorales y ausentes en patógenos no invasivos (Gebremariam et al., 2014).

Siguiendo con los géneros de mucorales de nuestro estudio, el tercer agente predominante en los pacientes fallecidos es *Saksenaea* sp. En nuestro caso, a pesar de no ser el agente con más casos entre los otros mucorales, sí hubo una alta mortalidad en los pacientes con *Saksenaea* sp. De estos casos, el tipo de accidente (accidente en motocicleta y atropello) podría indicar que el paciente tuvo un mayor contacto con el ambiente por su exposición. Además, corresponden a personas con politraumas (incluyendo fracturas abiertas) en todo el cuerpo, lo cual es de mal pronóstico. Asimismo, el diagnóstico de estas personas se realizó en un promedio de 19 días; esto puede deberse a la necesidad de cultivo en medios nutricionales deficientes (Czapeck-2) para estimular el crecimiento de la estructura reproductiva fúngica (Bonifaz et al., 2015, p. 2). Como se mencionó, el retraso del tratamiento antifúngico (más de 14 días) podría tener un efecto muy negativo en la evolución del paciente (Gkegkes et al., 2019). Al ser este el contexto de los casos en nuestro estudio, puede explicar la alta mortalidad reportada. En algunos pacientes inclusive, se tuvo que incurrir a métodos de biología molecular para realizar la identificación.

Cabe destacar que los casos aquí presentados fueron específicamente causados por la especie *S. vasiformis*. En la literatura revisada, se observa que antes del 2010 se atribuían las infecciones cutáneas a esta especie. Más recientemente, se incluyen reportes de otra especie llamada *S. erythrospora*, causando infecciones profundas en piel y los tejidos blandos, en pacientes con lesiones traumáticas (Chander et al., 2010; Hospenthal et al., 2011; Mukherjee & Kundu, 2018). Esta nueva especie fue reconocida, junto con *Saksenaea oblongispora*, hasta el 2010 por Álvarez et al., tras un estudio polifásico de un conjunto de cepas clínicas y ambientales. Estas especies presentan diferencias genéticas y morfológicas, con respecto a *S. vasiformis*. Esta última presenta esporangios en forma de matraz, esporangióforos cortos, esporangiosporas ovaladas y rizoides oscuros. Por otro lado, *S. erythrospora*, tiene grandes esporangióforos y esporangios, con esporangiosporas elipsoidales, bicóncavas en la vista lateral. Por lo que, a pesar de no presentarse en nuestro estudio, es importante tener en cuenta a estas especies en el diagnóstico (Álvarez et al., 2010).

Otro aspecto importante para el tratamiento del paciente, son las pruebas de susceptibilidad antifúngica. Se han reportado casos donde no fue posible realizarlas,



probablemente por la naturaleza sensible de las hifas del hongo y por una baja esporulación (Samaras et al., 2019). Existe evidencia reciente de que *Saksenaea* spp. pueden ser menos susceptibles a la AmB, comparado a otros mucorales, por lo que el tratamiento recomendado, puede no ser óptimo (Labuda et al., 2019).

Con respecto a los factores de virulencia específicos de *Saksenaea*, no se encontró en la literatura consultada un análisis de las características que pudieran explicar la alta mortalidad en los casos de mucormicosis por el mismo. Además, al haber pocos casos de otras especies además de *S. vasiformis*, tampoco se encontró textos que comparen estas especies en cuanto a virulencia. Por lo que existe un faltante de información para inferir los factores del mucoral que condujeran al desenlace de estos pacientes.

Seguidamente, se tiene al género *Rhizopus*, los pacientes que fallecieron tras una mucormicosis causada por este mucoral, tenían heridas infectadas en la cabeza (cara, cuello y cuero cabelludo), además tuvieron múltiples lesiones como abrasiones, laceraciones y fracturas. El diagnóstico se realizó en un promedio de 15 días, lo que puede deberse a que este mucoral es de progresión lenta en comparación a otros mucorales (Skiada et al., 2022). Además, este mucoral, específicamente la especie *R. oryzae*, tiende a exhibir resistencia *in vitro* al posaconazol (Walsh et al., 2012) y altas CMI ante AmB (Skiada et al., 2018). En un caso se presentó esta especie, y fue tratado con AmB, sin posibilidad de realizar pruebas de susceptibilidad.

Cabe señalar que de este género, *R. oryzae* es el agente principal causante de mucormicosis en todo el mundo (Prakash et al., 2017). Sin embargo, en nuestro estudio enfocado en MCP, quedó en segundo lugar. Esta especie, al igual que *Apophysomyces*, se ha analizado la GRP78 como el receptor en el huésped que media la invasión y el daño de las células endoteliales humanas. Con relación a la regulación de la expresión de este receptor, se ha definido el papel del hierro y la glucosa, dado a que, como se mencionó anteriormente, los pacientes con CAD y los altos niveles de hierro, son susceptibles a mucormicosis (Liu et al., 2010).

Se ha visto que *R. oryzae* tiene la capacidad de adquirir hierro en ambientes limitados del mismo gracias a la permeasa de hierro de alta afinidad de *R. oryzae* (FTR1), a diferencia de la mayoría de mucorales, que normalmente no pueden crecer en suero debido al secuestro de hierro por proteínas de unión al hierro (Ibrahim et al., 2010). En este contexto, el primer

quelante del hierro autorizado (deferoxamina), paradójicamente, se convirtió en un factor de riesgo (Álvarez et al., 2013), ya que es utilizada como xenosideróforo para suministrar hierro previamente no disponible al hongo (Ibrahim et al., 2010).

En cuanto a los pacientes con *Rhizomucor* sp., todos sobrevivieron. Esto se correlaciona con los informes de casos publicados, donde la tasa de mortalidad global para las infecciones por *Rhizomucor* sp. es significativamente menor que la de las infecciones por otros mucorales, como *C. bertholletiae* (Gomes et al., 2011). Además, se debe mencionar que los pacientes con este mucoral no sufrieron politraumas y eran personas sin factores de riesgo, se trataron con AmB. Finalmente, de los pacientes con *Lichtheimia* sp., también tuvieron una buena evolución. En este caso todos eran saludables, tenían heridas múltiples, incluyendo fracturas abiertas, y todos fueron tratados con AmB. El buen resultados de estos pacientes puede estar relacionado a que, según estudios, las especies de *Lichtheimia* son las más susceptibles a la AmB y al posaconazol (Almyroudis et al., 2007). Como se observa la patogénesis de la MC es un proceso multifactorial, en donde influyen tanto las características del mucoral y la posible resistencia a antifúngicos, como la clínica y el abordaje del paciente.

Ahora, retomando las infecciones mixtas, como se describió anteriormente, estos pacientes son susceptibles a infecciones polimicrobianas, que en muchos casos involucran bacterias. Se sabe que la piel y las mucosas contienen una microbiota residente, donde predominan bacterias aerobias y anaerobias, esto incluye bacilos difteroides (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*), estafilococos (*S. epidermidis* y *S. aureus*), estreptococos alfa-hemolíticos (*Streptococcus viridans*), enterococos y bacilos coliformes gramnegativos y *Acinetobacter* (Rahim et al., 2017).

Por otro lado, se tiene la microbiota transitoria, la cual consiste en no patógenos o potencialmente patógenos que habitan en esta durante horas o semanas (Rahim et al., 2017). En un estudio, Bessa (2013) reportó que las especies bacterianas más comunes colonizando heridas son *S. aureus*, seguido de *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* y *Corynebacterium* spp. (Bessa et al., 2013). Asimismo, se han aislado otras bacterias como *Serratia* sp., *Stenotrophomonas*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, y *K. pneumoniae* (Rahim et al., 2017). Estas bacterias, entre otras, se han reportado a partir de las heridas de pacientes del presente estudio, en conjunto a los mucorales hallados.

Otras bacterias menos comunes, que fueron aisladas de los casos analizados en este

estudio, se han reportado anteriormente como causante de infecciones de heridas producto de traumas. Tal es el caso de *Leclercia adecarboxylata*, hay un conocimiento limitado sobre la ruta de transmisión y la patogenicidad de esta bacteria. Sin embargo, se ha propuesto en estudios recientes que el trauma de la piel y exposición al agua, o la contaminación de la microbiota bacteriana, facilita su entrada y promueve el riesgo de infección (Tilouche et al., 2021).

El hallazgo de estas bacterias se realizó en proporciones parecidas, en la población sobreviviente y fallecida, siendo mayor por tres pacientes en los sobrevivientes. Por lo que en nuestro caso no se evidencia una gran influencia en el desenlace final de los pacientes. Sin embargo, es importante analizar cómo podría influir en el desarrollo y la patogénesis de la mucormicosis. Para ilustrar lo anterior, se puede presentar el caso de *P. aeruginosa*, la cual predominó en número entre las bacterias aisladas. Existe evidencia de que esta bacteria puede influir en la disponibilidad de hierro, lo que se ha visto es de suma importancia en la mucormicosis. En un estudio, *P. aeruginosa* se cultivó en conjunto con *R. oryzae*, tras los resultados se propone que la bacteria secuestra el hierro a partir de la producción de sideróforos (pioverdina) en la herida, de esta forma restringe el crecimiento del mucoral. Sin embargo, el tratamiento con antibióticos puede reducir esta competencia por el hierro y así, promover la germinación del hongo. Esto, junto con la inmunosupresión natural posterior al trauma, podría promover una MC (Kousser et al., 2019).

Ahora, volviendo al análisis de otros puntos importantes de los casos, se va a discutir sobre el manejo terapéutico de los pacientes. En primera instancia, se observó que el cierre asistido al vacío (VAC) favorece el pronóstico de los pacientes, pues gran parte de individuos con VAC incluido en su tratamiento, sobrevivieron. Entre las ventajas descritas de esta técnica se tiene: 1. elimina los tejidos necróticos y secreciones, ayudando a mantener la limpieza y la humedad adecuada en la herida; 2. promueve la circulación sanguínea local, favoreciendo la granulación tisular y la angiogénesis; 3. facilita la permeación de antifúngicos en el tejido involucrado; 4. mejora la respuesta inflamatoria, facilitando la eliminación de residuos del mucoral; 5. facilita la proliferación y reparación celular, acelerando la cicatrización de las heridas (Tang et al., 2021).

En cuanto al uso de corticoesteroides, se sabe que estos tienen un efecto inmunosupresor (Sancho et al., 2014) por lo que no se recomienda aplicar en estos pacientes,

se ha reportado que pueden favorecer las MC (Almyroudis et al., 2006; Petrikkos et al., 2012; Acosta et al., 2014; Prakash & Chakrabarti, 2019). En efecto, la mayoría de pacientes con este tratamiento, fallecieron.

Seguidamente, las múltiples transfusiones se han descrito como un factor riesgo para las mucormicosis, debido a la sobrecarga de hierro y el uso de deferoxamina (Bonifaz, 2020). En este caso pocos pacientes que fueron transfundidos fallecieron, por lo que no es posible establecer esa relación, como se ha reportado en la literatura.

Por otro lado, se comprobó que la oxigenoterapia hiperbárica, a pesar de seguir en estudio, es un tratamiento beneficioso (Losee et al., 2002; Zahoor et al., 2016). En efecto, el total de pacientes con este tratamiento sobrevivieron. Según la Sociedad Española de Medicina Hiperbárica entre las situaciones en las que se podrá utilizar la terapia hiperbárica, se encuentran las infecciones de los tejidos blandos necrotizantes, como las que se pueden presentar en la MC. Se cree que el fundamento de esta terapia, a pesar de que no está definido totalmente, es la mejora de la concentración de oxígeno en la sangre, haciendo así que también aumente la concentración de oxígeno en las áreas que más lo necesitan para su recuperación (Torres & Quintela, 2019).

Asimismo, el desbridamiento es fundamental en el manejo de las mucormicosis, como se observó, la totalidad de los pacientes recibieron limpiezas quirúrgicas. Debido a que en este procedimiento se realiza una resección completa del tejido necrótico y materia extraña (Skiada et al., 2022; Steed, 2004), se evita la diseminación de la infección (Cornely et al., 2019). Además, la amputación, en el caso de lesiones infectadas en extremidades, puede salvarle la vida al paciente. En los que sí aplicaba esta opción, se observó un buen progreso, una vez realizada la amputación los pacientes se recuperaron.

Se mencionó anteriormente, cómo el uso de antibióticos, en el caso que se presente *P. aeruginosa*, puede favorecer el progreso de la mucormicosis. También se ha recalado la posibilidad de infecciones polimicrobianas en los pacientes con múltiples traumas, que dificulten el diagnóstico y tratamiento. En efecto, el protocolo de manejo de estos pacientes incluye la aplicación de antibiótico profiláctico y posoperatorio (MacKechnie et al., 2021). Esto se realizó en más de la mitad de pacientes sobrevivientes. Sin embargo, se observó varios casos donde se realizó cambios de antibiótico debido a que el paciente no mejoraba. Es importante recordar que, si se han aislado bacterias pero la terapia antibiótica adecuada

no es efectiva, se debe sospechar de una infección fúngica, de modo que se considere aplicar terapia antifúngica.

Con respecto al uso de antifúngicos, contrario a como ocurre con los antibióticos, uno de los pacientes se trató de forma profiláctica con fluconazol y dos de forma empírica con AmB. En cuanto a la profilaxis, se ha visto que el uso de tabletas de liberación retardada de posaconazol o las infusiones intravenosas previene una mayor tasa de infección (Cornely et al., 2019). Sin embargo, en este caso el uso profiláctico de fluconazol no fue eficiente, como se ha reportado en otros casos (Tang et al., 2021). Por otro lado, el tratamiento empírico con AmB es una estrategia aceptada (Cornely et al., 2019; Giacobbe et al., 2020), en pacientes de alto riesgo con fiebre prolongada y neutropenia (Cornely et al., 2019). Asimismo, al ser el tratamiento antifúngico de primera línea de elección (Bonifaz et al., 2015; Cornely et al., 2019; Giacobbe et al., 2020), la AmB se aplicó en la gran mayoría de los casos de los pacientes.

Finalmente, con respecto a la mortalidad presentada en este estudio, se tuvieron resultados muy concordantes con lo reportado en la literatura. El porcentaje de fallecidos del presente estudio fue de 34 %, al igual que en la revisión de casos de MCP más reciente, donde la mortalidad fue del 34 % (Skiada et al., 2022). Esto demuestra que la MCP puede llegar a ser fatal, aún más si está asociada a politraumas por accidentes automovilísticos. Por ende, se considera que este tipo de accidente debe recibir un mayor reconocimiento, como un posible desencadenante de la MC.

#### Capítulo IV: Conclusiones

1. La mucormicosis cutánea primaria es una infección por mucorales producida tras un traumatismo penetrante, que a pesar de ser poco común, tiene un mal pronóstico. Esta puede ser agresiva y mortal, aún en pacientes inmunocompetentes.
2. La mayoría de los reportes de mucormicosis cutánea primaria post-trauma por accidente de tránsito, son masculinos de 21 a 40 años de edad, principalmente provenientes de Europa y América del Norte.
3. Los antecedentes patológicos personales aumentan el riesgo de padecer mucormicosis cutánea primaria, entre estos la diabetes mellitus es la enfermedad de mayor importancia en este cuadro y su aumento está ligado al surgimiento de más casos de mucormicosis. Sin embargo, el tipo población predominante con mucormicosis cutánea primaria son pacientes saludables o inmunocompetentes.
4. El diagnóstico de la mucormicosis cutánea primaria se basa en el uso de la histopatología y cultivo, en muy pocos casos se emplean el montaje directo en KOH y otras, como las técnicas de biología molecular.
5. Los pacientes politraumatizados y con contaminación ambiental, suelen sufrir infecciones multimicrobianas, lo que puede resultar en un subdiagnóstico de las mucormicosis. Por ende, indicios como la reducción de la respuesta a la terapia antibacteriana en estos pacientes, puede generar sospecha de una infección fúngica, de modo que se realicen las técnicas de laboratorio adecuadas y se considere la aplicación de terapia antimicótica.
6. Los géneros *Mucor*, *Apophysomyces*, *Saksenea* y *Rhizopus*, tienen un papel importante en las mucormicosis asociadas a traumatismos. Además, las especies *Saksenea erythrospora* y *Apophysomyces mexicanus* corresponden a especies emergentes de mucorales relacionados con traumas.
7. La limpieza quirúrgica (desbridamiento) y la terapia antifúngica basada en anfotericina B, es el tratamiento de primera línea para combatir la MCP. Al realizarse a tiempo, en conjunto con el manejo de factores predisponentes, marca una diferencia importante en el resultado final del paciente.
8. El trauma se considera, por sí sólo, un factor riesgo de padecer mucormicosis. Su localización anatómica, extensión y profundidad son factores importantes en la

evolución del paciente con MCP. Se recomienda tener en mente este cuadro al tratar pacientes traumatizados, para favorecer el manejo del mismo y evitar una mayor mortalidad.

9. Los casos estudiados comparten deficiencias como diagnósticos incorrectos o tardíos, algunos realizados incluso postmortem. Esto en muchos casos se debe a la falta de sospecha clínica y a la espera del resultado del cultivo o biopsia, que puede tardar días. Por ende, se recomienda el uso de técnicas más rápidas como el montaje directo en KOH.
10. Los retos a futuro incluyen el implemento de técnicas de diagnóstico con menor tiempo de respuesta, así como el desarrollo y validación de nuevas formas de intervención médica y tratamientos. Se resalta la disponibilidad limitada de antifúngicos de elección para mucorales y la susceptibilidad variable ante los mismos. Además, aún existen vacíos en el entendimiento de la patogenia de este cuadro, por lo que es necesario realizar más estudios enfocados en las mucormicosis, a fin de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

### Bibliografía

- Acosta, C., Lucio, E., Uribe, A., & Gómez, B. (2014). Mucormicosis rinocerebral de origen dental, reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 36(2), 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.04.005>
- Agrawal, R., Yeldandi, A., Savas, H., Parekh, N. D., Lombardi, P. J., & Hart, E. M. (2020). Pulmonary Mucormycosis: Risk Factors, Radiologic Findings, and Pathologic Correlation. *RadioGraphics*, 40(3), 656-666. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190156>
- Ajeel, H. (2021). Mucormycosis: Identify Symptoms, Diagnosis and Treatment of Black Fungus. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(6), 9182-9187.
- Al Barrag, M., Al Zobydi, A., Al Hazmi, M. M., Mikhail, N., Bakrain, M., & Alsiddiky, A. (2009). Post-traumatic Lethal Form of Primary Cutaneous Zygomycosis in a Healthy Young Patient and Review of the Literature. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 4(2), 162-169. [https://doi.org/10.1016/S1658-3612\(09\)70105-2](https://doi.org/10.1016/S1658-3612(09)70105-2)
- Almaslamani, M., Taj, S., Garcia, D., Dannaoui, E., Alsoub, H., & Alkhal, A. (2009). An increasing trend of cutaneous zygomycosis caused by *Mycocladius corymbifer* (formerly *Absidia corymbifera*): Report of two cases and review of primary cutaneous *Mycocladius* infections. *Medical Mycology*, 47(5), 532-538. <https://doi.org/10.1080/13693780802595746>
- Almyroudis, N., Sutton, D., Fothergill, A., Rinaldi, M., & Kusne, S. (2007). In Vitro Susceptibilities of 217 Clinical Isolates of Zygomycetes to Conventional and New



Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(7), 2587-2590.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00452-07>

Almyroudis, N., Sutton, D., Linden, P., Rinaldi, M., Fung, J., & S. Kusne. (2006). Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients in a Tertiary Transplant Center and Review of the Literature. *American Journal of Transplantation*, 6(10), 2365-2374. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01496.x>

Alvarado, J., Espinosa, O., García, E., & Sánchez, G. (2015). Gastritis enfisematosa secundaria a mucormicosis gástrica. *Cirugía y Cirujanos*, 83(1), 56-60.  
<https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.04.025>

Álvarez, E., Garcia, D., Sutton, D., Cano, J. F., Stchigel, A., Hoinard, D., Fothergill, A., Rinaldi, M., Dromer, F., & Guarro, J. (2010). Molecular Phylogeny and Proposal of Two New Species of the Emerging Pathogenic Fungus *Saksenaea*. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(12), 4410-4416. <https://doi.org/10.1128/JCM.01646-10>

Álvarez, F., Fernández, M., & Aguado, J. (2013). Hierro e infección fúngica invasiva. *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(4), 217-225.  
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.04.002>

American Diabetes Association. (2023). *Descripción general del riesgo de diabetes*. American Diabetes Association. <https://diabetes.org/descripcion-general-del-riesgo-de-diabetes>

Anderson, J., Govada, M., Steffen, T., Thorne, C., Varvarigou, V., Kales, S., & Burks, S. (2012). Obesity is associated with the future risk of heavy truck crashes among

newly recruited commercial drivers. *Accident Analysis & Prevention*, 49, 378-384.  
<https://doi.org/10.1016/j.aap.2012.02.018>

Antonov, Tang, R., & Grossman, M. (2015). Utility of touch preparation for rapid diagnosis of cutaneous mucormycosis. *JAAD Case Reports*, 1(4), 175-177.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2015.04.006>

Axell, D., Wurster, S., Jiang, Y., Kyvernitakis, A., Lewis, R., Tarrand, J., Raad, I., & Kontoyiannis, D. (2021). Breakthrough Mucormycosis Developing on Mucorales-Active Antifungals Portrays a Poor Prognosis in Patients with Hematologic Cancer. *Journal of Fungi*, 7(3), 217. <https://doi.org/10.3390/jof7030217>

Ayala, J., Morfín, S., Guajardo, C., Otero, R., & Rodriguez, E. (2010). Cutaneous zygomycosis in immunocompetent patients in Mexico. *Mycoses*, 53(6), 538-540.  
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01735.x>

Badin, D., Baker, C., Simmons, B., Yan, S., & Zug, K. (2019). The elusive nature of mucormycosis in an immunocompetent host and the role of a dermatology consult. *Clinical Case Reports*, 7(11), 2187-2189. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2479>

Baral, P., Aziz, A., & Islam, M. S. (2022). Comparative risk assessment of COVID-19 associated mucormycosis and aspergillosis: A systematic review. *Health Science Reports*, 5(5), e789. <https://doi.org/10.1002/hsr2.789>

Beaver, R., Garza, B., Vallabhaneni, H., Cahuayme, L., Midturi, J., & LaDow, T. (2021). Use of topical amphotericin in a case of refractory sino-orbital angioinvasive mucormycosis. *Medical Mycology Case Reports*, 33, 21-25.  
<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.06.003>

- Bell, S., & Mahoney, L. (2000). Mucormycosis: A case study. *Critical Care Nurse*, 20(1), 18-23.
- Bessa, L., Fazii, P., Di Giulio, M., & Cellini, L. (2013). Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: Some remarks about wound infection. *International Wound Journal*, 12(1), 47-52. <https://doi.org/10.1111/iwj.12049>
- Berrones, L., Cano, P., Sánchez, D., & Martínez, J. (2018). Lesiones, enfermedades y accidentes de trabajo de los conductores del autotransporte de carga en México. *Acta universitaria*, 28(3), 47-55. <https://doi.org/10.15174/au.2018.1946>
- Bibashi, E., de Hoog, S., Pavlidis, T. E., Symeonidis, N., Sakantamis, A., & Walther, G. (2013). Wound infection caused by *Lichtheimia ramosa* due to a car accident. *Medical Mycology Case Reports*, 2, 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2012.12.001>
- Blazquez, D., Ruiz, J., Fernández, E., González, I., Delgado, M., Menendez, M., Rodriguez, Y., Ballen, A., & Del Palacio, A. (2010). *Lichtheimia corymbifera* subcutaneous infection successfully treated with amphotericin B, early debridement, and vacuum-assisted closure. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(12), e13-e15. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.08.011>
- Boelaert, J., de Locht, M., Van Cutsem, J., Kerrels, V., Cantinieaux, B., Verdonck, A., Van Landuyt, H., & Schneider, Y. (1993). Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *Journal of Clinical Investigation*, 91(5), 1979-1986.

- Bonifaz, A. (2020). *Micología médica básica* (6.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Interamericana. [accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175383847](https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175383847). 1-8.
- Bonifaz, A., Stchigel, A. M., Guarro, J., Guevara, E., Pintos, L., Sanchis, M., & Cano, J. (2014). Primary Cutaneous Mucormycosis Produced by the New Species *Apophysomyces mexicanus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(12), 4428-4431. <https://doi.org/10.1128/JCM.02138-14>
- Bonifaz, A., Tirado, A., Calderón, L., & Ponce, R. (2015). Cutaneous Mucormycosis: Mycological, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Current Fungal Infection Reports*, 9(4), 229-237. <https://doi.org/10.1007/s12281-015-0236-z>
- CDC. (2021). *Cetoacidosis diabética*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/diabetic-ketoacidosis.html>
- Chakrabarti, A., Das, A., Mandal, J., Shivaprakash, M., George, V., Tarai, B., Rao, P., Panda, N., Verma, S., & Sakhuja, V. (2006). The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Medical mycology*, 44(4), 335-342. <https://doi.org/10.1080/13693780500464930>
- Chakrabarti, A., Kumar, P., Padhye, A., Chatha, L., Singh, S., Das, A., Wig, J., & Kataria, R. (1997). Primary Cutaneous Zygomycosis Due to *Saksenaea vasiformis* and *Apophysomyces elegans*. *Clinical Infectious Diseases*, 24(4), 580-583. <https://www.jstor.org/stable/4481061>
- Chakrabarti, A., Marak, R., Shivaprakash, M., Gupta, S., Garg, R., Sakhuja, V., Singhal, S., Baghela, A., Dixit, A., Garg, M., & Padhye, A. (2010). Cavitory Pulmonary

- Zygomycosis Caused by *Rhizopus homothallicus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(5), 1965-1969. <https://doi.org/10.1128/JCM.01272-09>
- Chakrabarti, A., & Singh, R. (2014). Mucormycosis in India: Unique features. *Mycoses*, 57(s3), 85-90. <https://doi.org/10.1111/myc.12243>
- Chander, J., Kaur, J., Attri, A., & Mohan, H. (2010). Primary cutaneous zygomycosis from a tertiary care centre in north-west India. *The Indian Journal of Medical Research*, 131, 765-770.
- Chow, V., Khan, S., Balogun, A., Mitchell, D., & Mühlischlegel, F. (2015). Invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a diabetic patient – the need for prompt treatment. *Medical Mycology Case Reports*, 8, 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2014.12.002>
- Clark, J., Liu, H., Collins, S., Watson, C., Ferber, L., Richards, W., Taylor, D., & Ang, D. (2021). The Statewide Epidemiology of Mucormycosis Among Trauma Patients in Florida. *The American Surgeon*, 00031348211050576. <https://doi.org/10.1177/00031348211050576>
- Cornely, O., Alastruey, A., Arenz, D., Chen, S., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H., Lagrou, K., Lewis, R., Mellinshoff, S. C., Mer, M., Pana, Z., Seidel, D., Sheppard, D., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al Hami, A. M. S., ... Chakrabarti, A. (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.

*The Lancet Infectious Diseases*, 19(12), e405-e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)

Cornely, O., Arikian, S., Dannaoui, E., Groll, A., Lagrou, K., Chakrabarti, A., Lanternier, F., Pagano, L., Skiada, A., Akova, M., Arendrup, M., Boekhout, T., Chowdhary, A., Cuenca, M., Freiburger, T., Guinea, J., Guarro, J., de Hoog, S., Hope, W., & Johnson, E. (2014). ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clinical Microbiology & Infection*, 20, 5-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12371>

Corti, G., Mondanelli, N., Losco, M., Bartolini, L., Fontanelli, A., & Paradisi, F. (2009). Post-traumatic infection of the lower limb caused by rare Enterobacteriaceae and Mucorales in a young healthy male. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(2), e57-e60. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.06.029>

D'agostino, P., Milano, S., Barbera, C., Di Bella, G., La Rosa, M., Ferlazzo, V., Farruggio, R., Miceli, D., Miele, M., Castagnetta, L., & Cillari, E. (1999). Sex Hormones Modulate Inflammatory Mediators Produced by Macrophages. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876(1), 426-429. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07667.x>

Daly, A., Velazquez, L., Bradley, S., & Kauffman, C. (1989). Mucormycosis: Association with deferoxamine therapy. *The American Journal of Medicine*, 87(4), 468-471. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80836-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80836-8)

- Decker, K., Van Poucke, S., Wojciechowski, M., Ieven, M., Colpaert, C., Vogelaers, D., & Jorens, P. (2006). Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 7, 482-485.
- EGGE, S., WEI, E., CLEMENTS, E., & CHANDRANESAN, A. (2018). Post-traumatic fatal disseminated *Apophysomyces elegans* infection. *Medical Mycology Case Reports*, 22, 45-47. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.08.002>
- EGGER, M., HOENIGL, M., THOMPSON III, G. R., CARVALHO, A., & JENKS, J. (2022). Let's talk about sex characteristics-As a risk factor for invasive fungal diseases. *Mycoses*, 65(6), 599-612. <https://doi.org/10.1111/myc.13449>
- EL, D., AL, S., ALMASLAMANI, M., AL, K., & TAJ, A. (2005). Post-traumatic cutaneous mucormycosis in an immunocompetent patient. *Annals of Saudi Medicine*, 25(4), 343-345. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2005.343>
- ELZEIN, F., MOHAMMED, N., ARAF AH, M., ALBARRAG, A., HABIB, R., & FAQEHI, A. (2020). Complication of massive trauma by fungal infection and bone tuberculosis. *Medical Mycology Case Reports*, 27, 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.12.006>
- Faisal, K., Ibrahim, A.-M., Fuad, H., & Edna, A. (2004). Successful Treatment of a Child with Posttraumatic Necrotizing Fasciitis Caused by *Apophysomyces elegans*: Case Report and Review of Literature. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 23, 877-879. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136870.17071.fd>
- Farraye, M. A., Magyari, J., Weaver, M., & von Keudell, A. G. (2018). Mucormycosis of the Lower Extremity in the Orthopaedic Trauma Setting. *JBJS Journal of*

*Orthopaedics for Physician Assistants*, 6(4), e37.  
<https://doi.org/10.2106/JBJS.JOPA.18.00007>

Farrow, W. (1954). Tropical Soil Fungi. *Mycologia*, 46(5), 632-646.

Ferguson, T., Schniederjan, S., Dionne, J., Brandt, M., Rinaldi, M., Nolte, F., Langston, A., & Zimmer, S. (2007). Posaconazole Treatment for *Apophysomyces elegans* Rhino-Orbital Zygomycosis following Trauma for a Male with Well-Controlled Diabetes. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(5), 1648-1651.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.00014-07>

Fernández, J., Esteve, E., & Ricart, W. (2004). Hierro, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 16(3), 114-121.  
[https://doi.org/10.1016/S0214-9168\(04\)78973-1](https://doi.org/10.1016/S0214-9168(04)78973-1)

Fortún, J., Cobo, J., Cañal, J., & Millán, J. (1995). Post-traumatic cranial mucormycosis in an immunocompetent patient. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(9), 1099-1102. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90132-9](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90132-9)

García, C., & Salavert, M. (2014). Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. *Revista iberoamericana de micología*, 31(4), 219-228.  
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.09.001>

Garcia, L., Bartlett, R., Barratt, D., & Wassermann, R. (2001). Rhino-orbitocerebral Mucormycosis Attributable to *Apophysomyces elegans* in an Immunocompetent Individual: Case Report and Review of the Literature: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 50(2), 353-357.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-200102000-00027>



- Gebremariam, T., Liu, M., Luo, G., Bruno, V., Phan, Q., Waring, A., Edwards, J., Filler, S., Yeaman, M., & Ibrahim, A. (2014). CotH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(1), 237-250. <https://doi.org/10.1172/JCI71349>
- Giacobbe, D., Riccardi, N., Vena, A., & Bassetti, M. (2020). Mould Infections of Traumatic Wounds: A Brief Narrative Review. *Infectious Diseases and Therapy*, *9*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00284-8>
- Gkegkes, I., Kotrogiannis, I., Konstantara, F., Karetsou, A., Tsiplakou, S., Fotiou, E., Stamopoulou, S., Papazacharias, C., & Paraskevopoulos, I. A. (2019). Cutaneous Mucormycosis by *Saksenaea vasiformis*: An Unusual Case Report and Review of Literature. *Mycopathologia*, *184*(1), 159-167. <https://doi.org/10.1007/s11046-018-0249-6>
- Gomes, M., Lewis, R., & Kontoyiannis, D. (2011). Mucormycosis Caused by Unusual Mucormycetes, Non-*Rhizopus*, -*Mucor*, and -*Lichtheimia* Species. *Clinical Microbiology Reviews*, *24*(2), 411-445. <https://doi.org/10.1128/CMR.00056-10>
- Gómez, C., Rojo, M. D., Miranda, C., Alastruey, A., Aliaga, L., Labrador, J., & Navarro, J. (2014). Disseminated Infection due to *Saksenaea vasiformis* Secondary to Cutaneous Mucormycosis. *Mycopathologia*, *177*(1), 97-101. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9715-3>
- Gómez, E., Blanch, J., Terrance, I., Mateos, F., Solera, J., Martínez, E., & Iñiguez, L. (2003). Lesión necrótica en cuero cabelludo tras traumatismo. *Revista Clínica Española*, *203*(9), 451-452. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(03\)71322-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(03)71322-8)

- Granados, M., & Wang, A. (2005). Aislamiento e identificación de hongos asociados a esclerocios de *Sclerotium cepivorum*, causante de la pudrición blanca de la cebolla, en la zona alta de Cartago, Costa Rica. *Agronomía Costarricense*, vol.29(1), pp. 57-66. <https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/76053>
- Gross, N. (2012). *Métodos diagnósticos en micología médica* (1. edición.). Editorial UCR.
- Guinea, J., Escribano, P., Vena, A., Muñoz, P., Martínez, M., Padilla, B., & Bouza, E. (2017). Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One*, 12(6). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179136>
- Guzmán, R. (2014). *Micología médica ilustrada*. McGraw-Hill Interamericana. <https://elibro.net/ereader/elibrodemo/93517>
- Hospenthal, D., Chung, K., Lairet, K., Thompson, E. H., Guarro, J., Renz, E., & Sutton, D. (2011). *Saksenaea erythrospora* Infection following Combat Trauma. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(10), 3707-3709. <https://doi.org/10.1128/JCM.05095-11>
- Hubbard, D., Fleenor, J., Su, M., & Tsai, J. (2021). A 47-year-old man with a necrotic wound after trauma. *Digital Journal of Ophthalmology: DJO*, 27(2), 33-37. <https://doi.org/10.5693/djo.03.2020.12.001>
- Hutter, R. (1959). Phycomycetous infection (mucormycosis) in cancer patients: A complication of therapy. *Cancer*, 12(2), 330-350. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195903/04\)12:2<330::AID-CNCR2820120217>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195903/04)12:2<330::AID-CNCR2820120217>3.0.CO;2-F)

- Ibrahim, A., Gebremariam, T., Lin, L., Luo, G., Husseiny, M., Skory, C., Fu, Y., French, S., Edwards, J., & Spellberg, B. (2010). The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis. *Molecular Microbiology*, 77(3), 587-604. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07234.x>
- Ingram, P., Suthanathan, A., Rajan, R., Pryce, T., Sieunarine, K., Gardam, D., & Heath, C. (2014). Cutaneous mucormycosis and motor vehicle accidents: Findings from an Australian case series. *Medical Mycology*, 52(8), 819-825. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu054>
- Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W., Slavin, M., Kong, D., & Chen, S. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(1), 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
- Jiménez, F. S. (2010). Evaluación de la producción de proteasas en dos cepas de *Mucor* sp. Por fermentación sumergida empleando dos tipos de medio de cultivo. *Uniciencia*, 24(1), Article 1.
- Karim, M., Ahmed, R., & Chishty, K. (2001). Wound zygomycosis: Two cases with unusual manifestations. *International Journal of Infectious Diseases*, 5(2), 107-111. [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(01\)90036-0](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(01)90036-0)
- Kato, H., Foster, C., & Karri, K. (2021). Incidence, predisposing conditions and outcomes of cutaneous mucormycosis: A national database study. *Mycoses*, 64(5), 569-572. <https://doi.org/10.1111/myc.13245>

- Khalili, H., Derakhshan, N., Malekmohammadi, Z., & Ghaffarpasand, F. (2014). Mycotic Aneurysm of External Carotid Artery following Traumatic Brain Injury: Case Report and Review of Literature. *Bulletin of Emergency & Trauma*, 2(2), 92-95.
- Kindo, A., Shams, N., Kumar, K., Kannan, S., Vidya, S., Kumar, A., & Kalyani, J. (2007). Fatal cellulitis caused by *Apophysomyces elegans*. *Indian journal of medical microbiology*, 25(3), 285-287. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.34778>
- Kompoti, M., Michalia, M., Kallitsi, G., Giannopoulou, P., Arabatzis, M., Liapi, G., Velegraki, A., Trikka, E., & Clouva, P. (2011). Fatal cutaneous *Saksenaeva vasiformis* infection in a critically ill trauma patient. *Mycoses*, 54(5), e599-e601. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01902.x>
- Kousser, C., Clark, C., Sherrington, S., Voelz, K., & Hall, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* inhibits *Rhizopus microsporus* germination through sequestration of free environmental iron. *Scientific Reports*, 9, 5714. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42175-0>
- Kruse, M., Nielsen, S., Berg, A., & Kaul, S. (2020). Use of adjuvant hyperbaric oxygen therapy in a patient with traumatic inoculation of mucormycosis resulting in extremity amputation. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/tsaco-2019-000434>
- Kulkarni, R. V., & Thakur, S. S. (2015). Invasive Gastric Mucormycosis a Case Report. *Indian Journal of Surgery*, 77, 87-89. <https://doi.org/10.1007/s12262-014-1164-9>

- Kumbla, P., Lee, N., & Kimbrough, M. (2016). Mucormycosis of the Forehead and Sinuses in a Trauma Patient. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 4(7), e818. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000793>
- Kyriopoulos, E., Kyriakopoulos, A., Karonidis, A., Gravvanis, A., Gamatsi, I., Tsironis, C., & Tsoutsos, D. (2015). Burn injuries and soft tissue traumas complicated by mucormycosis infection: A report of six cases and review of the literature. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 28(4), 280-287.
- Labuda, R., Bernreiter, A., Hochenauer, D., Schüller, C., Kubátová, A., Strauss, J., & Wagner, M. (2019). *Saksenaea dorisiae* sp. Nov., a New Opportunistic Pathogenic Fungus from Europe. *International Journal of Microbiology*, 2019, e6253829. <https://doi.org/10.1155/2019/6253829>
- Lambert, D., Nerot, C., Huguenin, A., Diallo, S., Mzabi, A., Ohl, X., Noel, V., Rouger, C., Strady, C., Villena, I., Bani-Sadr, F., & Toubas, D. (2014). Mucormycoses post-traumatiques à *Lichtheimia corymbifera*: À propos de 3 cas. *Journal de Mycologie Médicale*, 24(4), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.10.013>
- Lamoth, F., Damonti, L., & Alexander, B. D. (2016). Role of Antifungal Susceptibility Testing in Non-*Aspergillus* Invasive Mold Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(6), 1638-1640. <https://doi.org/10.1128/JCM.00318-16>
- Ledgard, J., Hal, S. van, & Greenwood, J. (2008). Primary cutaneous zygomycosis in a burns patient: A review. *Journal of burn care & research*, 29(2), 286-290. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31816673b1>

- Leliefeld, P., Wessels, C., Leenen, L., Koenderman, L., & Pillay, J. (2016). The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Critical Care*, 20(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1250-4>
- Lelievre, L., Garcia, D., Abdoul, H., Hivelin, M., Chouaki, T., Toubas, D., Mamez, A., Lantieri, L., Lortholary, O., & Lanternier, F. (2014). Posttraumatic mucormycosis: A nationwide study in France and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 93(24), 395-404. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000221>
- Liu, M., Spellberg, B., Phan, Q., Fu, Y., Fu, Y., Lee, A., Edwards, J., Filler, S., & Ibrahim, A. (2010). The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. *The Journal of clinical investigation*, 120(6), 1914-1924. <https://doi.org/10.1172/JCI42164>
- Loganathan, S., Ajay, G., Thyagarajan, U., & Gokul, R. (2018). Invasive fungal infection in immunocompetent trauma patients – A case series. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 9, S10-S14. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2017.10.005>
- López, Á., Peraza, S., Gabrielli, G., Burdeinick, I., Gabrielli, I., & Urdaneta, C. (2007). Zigomicosis cutanea en un paciente de 10 años: Primer caso pediátrico en Venezuela. Revision de la literatura. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 70(1), 22-27.
- López, L., Sanchis, M., Navarro, P., Nicolás, F., Silva, F., Guarro, J., Garre, V., Navarro, M., Pérez, C., & Capilla, J. (2018). Understanding *Mucor circinelloides* pathogenesis by comparative genomics and phenotypical studies. *Virulence*, 9(1), 707-720. <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1435249>

- Losee, J., Selber, J., Vega, S., Hall, C., Scott, G., & Serletti, J. (2002). Primary Cutaneous Mucormycosis: Guide to Surgical Management: *Annals of Plastic Surgery*, *49*(4), 385-390. <https://doi.org/10.1097/00000637-200210000-00009>
- Louis, J., Micallef, C., Ambrose, T., Upponi, S., Butler, A., Massey, D., Middleton, S. J., Russell, N., Rutter, C., Sharkey, L., Woodward, J., Gkrani, E., & Enoch, D. (2018). Fatal breakthrough mucormycosis in a multivisceral transplant patient receiving micafungin: Case report and literature review. *IDCases*, *12*, 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2018.03.017>
- Lucas, J., Salyer, R., & Watson, D. (2003). Gangrenous primary cutaneous mucormycosis of the scalp in an iatrogenically immunosuppressed trauma patient. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *128*(6), 912-914. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(03\)00463-7](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(03)00463-7)
- Machouart, M., Larché, J., Burton, K., Collomb, J., Maurer, P., Cintrat, A., Biava, M. F., Greciano, S., Kuijpers, A., Contet, N., de Hoog, G., Gérard, A., & Fortier, B. (2006). Genetic Identification of the Main Opportunistic Mucorales by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(3), 805-810. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.3.805-810.2006>
- MacKechnie, M., Albright, P., Tabares, H., Materno, Y., Pancorbo, E., Urbay, F., Acosta, L., Gutiérrez, M., Jerez, J., Martínez, A., Miclau, T., Alvarez, O., Amigo, P., Artiles, D., Díaz, J. M., Falcón, J., Gutierrez, R., López, R., & Mata, R. (2021). Manejo de fracturas abiertas de tibia en Cuba: Management of Open Tibial Fractures in Cuba. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*, *35*(2), 1-21.

- Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., Narayanasamy, A., Gopalakrishnan, A. V., Kumar, N. S., Sivaprakash, P., Sambasiva Rao, K. R. S., & Vellingiri, B. (2021). Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental Research*, 201, 111643. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
- Mallié, M., & Bertout, S. (2007). Caspofungine et mycoses à champignons rares: Activité in vitro et in vivo chez l'animal et chez l'homme. *Journal de Mycologie Médicale*, 17(1), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2006.12.006>
- Marchetti, A., Jayachandran, A., & Guha, A. (2011). Post-Traumatic Invasive Mucormycosis. *Journal of the Intensive Care Society*, 12(2), 143-144. <https://doi.org/10.1177/175114371101200211>
- Mayayo, E., Stchigel, A. M., Cano, J., Bernal, X., & Guarro, J. (2013). Fascitis necrotizante por *Saksenaea vasiformis* en una paciente inmunocompetente tras un accidente de tráfico. *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(1), 57-60. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2012.06.002>
- Mercier, T., Reynders, M., Beuselinck, K., Guldentops, E., Maertens, J., & Lagrou, K. (2019). Serial Detection of Circulating Mucorales DNA in Invasive Mucormycosis: A Retrospective Multicenter Evaluation. *Journal of Fungi*, 5(4), 113. <https://doi.org/10.3390/jof5040113>
- Mishra, Y., Prashar, M., Sharma, D., Akash, Kumar, V., & Tilak, T. (2021). Diabetes, COVID 19 and mucormycosis: Clinical spectrum and outcome in a tertiary care



- medical center in Western India. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(4), 102196.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102196>
- Mohamed, H., Naz, T., Yang, J., Shah, A., Nazir, Y., & Song, Y. (2021). Recent Molecular Tools for the Genetic Manipulation of Highly Industrially Important Mucoromycota Fungi. *Journal of Fungi*, 7(12), 1061-1061.  
<https://doi.org/10.3390/jof7121061>
- Moran, S., Strickland, J., & Shin, A. (2006). Upper-Extremity Mucormycosis Infections in Immunocompetent Patients. *The Journal of Hand Surgery*, 31(7), 1201-1205.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2006.03.017>
- Mukherjee, B., & Kundu, D. (2018). Necrotizing fungal infection due to *Saksenaeya erythrospora*: A case report and review of literature. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66(10), 1513. [https://doi.org/10.4103/ijoo.IJO\\_389\\_18](https://doi.org/10.4103/ijoo.IJO_389_18)
- Muñoz, M., Mazure, R., & Culebras, J. (2004). Obesidad y sistema inmune. *Nutrición Hospitalaria*, 19(6), 319-324.
- Nain, P. S., Matta, H., Singh, K., Chhina, D., Trehan, M., & Batta, N. (2015). Post-operative Abdominal Wall Mucormycosis—A Case Series. *Indian Journal of Surgery*, 77(S2), 253-256. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0786-z>
- OCDE. (2023). *Transport—Road accidents—OECD Data*. TheOECD.  
<http://data.oecd.org/transport/road-accidents.htm>
- OMS. (2022). *Traumatismos causados por el tránsito*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/road-traffic-injuries>

PathoNostics.(2021).*MucorGenius*. <https://www.pathonostics.com>

Patiño, J., Valle, M., Maldonado, G., Pérez, C., Jácome, I., Díaz, C., Díaz, A., Araiza, C., Villagomez, J., Campos, J., Ramirez, M., Garre, V., & Meza, V. (2019). Role of Arf-like proteins (Arl1 and Arl2) of *Mucor circinelloides* in virulence and antifungal susceptibility. *Fungal Genetics and Biology*, 129, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.04.011>

Petrikkos, G., Skiada, A., Lortholary, O., Roilides, E., Walsh, T., & Kontoyiannis, D. (2012). Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 54, S23-S34.

Phen, S., Ali, M., Hoff, E., Yagnik, K., Cutrell, J., Waters, J., Cavuoti, D., & Odedosu, K. (2021). Left hand necrosis as the initial presentation of disseminated mucormycosis: A case report and literature review. *IDCases*, 26, e01269. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01269>

Pozo, J., Pontes, A., Pozo, C., Robles, J. C., & Linares, M. J. (2015). Mucormycosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias: Una enfermedad que también existe. *Revista Iberoamericana de Micología*, 32(2), 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.01.006>

Pozo, J., Pontes, A., Robles, J., Bautista, M., Candau, A., Caro, M., & Linares, M. (2015). Infección fúngica invasiva mixta por *Rhizomucor pusillus* y *Aspergillus niger* en un paciente inmunocompetente. *Revista Iberoamericana de Micología*, 32(1), 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.03.002>

- Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global Epidemiology of Mucormycosis. *Journal of Fungi*, 5(1), 26. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
- Prakash, H., Ghosh, A. K., Rudramurthy, S. M., Singh, P., Xess, I., Savio, J., Pamidimukkala, U., Jillwin, J., Varma, S., Das, A., Panda, N. K., Singh, S., Bal, A., & Chakrabarti, A. (2019). A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical mycology*, 57(4), 395-402. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy060>
- Prakash, H., Rudramurthy, S. M., Gandham, P., Ghosh, A., Kumar, M., Badapanda, C., & Chakrabarti, A. (2017). Apophysomyces variabilis: Draft genome sequence and comparison of predictive virulence determinants with other medically important Mucorales. *BMC Genomics*, 18(1), 736. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4136->
- Rabie, N., & Althaqafi, A. (2012). Rhizopus-associated soft tissue infection in an immunocompetent air-conditioning technician after a road traffic accident: A case report and review of the literature. *Journal of Infection and Public Health*, 5(1), 109-111. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2011.10.002>
- Rahim, K., Saleha, S., Zhu, X., Huo, L., Basit, A., & Franco, O. (2017). Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. *Microbial Ecology*, 73(3), 710-721. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0867-9>
- Rammaert, B., Lanternier, F., Poirée, S., Kania, R., & Lortholary, O. (2012). Diabetes and mucormycosis: A complex interplay. *Diabetes & Metabolism*, 38(3), 193-204. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.01.002>

- Reid, G., Lynch, J., Fishbein, M., & Clark, N. (2020). Mucormycosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 41(01), 099-114. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992>
- Roden, M., Zaoutis, T., Buchanan, W., Knudsen, T., Sarkisova, T. A., Schaufele, R., Sein, M., Sein, T., Chiou, C., Chu, J., Kontoyiannis, D., & Walsh, T. (2005). Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. *Clinical Infectious Diseases*, 41(5), 634-653. <https://doi.org/10.1086/432579>
- Rodríguez, J., Morales, S., Rodríguez, G., Álvarez, C., Ocampo, W., Cepeda, M., & Mora, M. (2018). Necrotizing fasciitis caused by *Apophysomyces variabilis* in an immunocompetent patient. *Medical Mycology Case Reports*, 20, 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.12.002>
- Rodríguez, M., Zambrano, D., Cáceres, R., de Tena, I., Sánchez, J., Romero, J., & Pérez, J. (2012). Mucormycosis sin compromiso inmunológico previo en la unidad de reanimación. Descripción de 2 casos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 59(9), 516-518. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2012.02.030>
- Rogers, G., Mellincher, J., & Carter, K. (2010). Invasive Fungal Orbitorhinocerebral Mucormycosis. *EyeRounds: Ophthalmology and Visual Sciences*. <http://webeye.ophth.uiowa.edu/108-Orbitorhinocerebral-Mucormycosis.htm>
- Ruiz, C., Arango, M., Correa, A., López, L., & Restrepo, A. (2004). Fascitis necrosante por *Apophysomyces elegans*, mohó de la familia Mucoraceae, en paciente inmunocompetente. *Biomédica*, 24(3), 239. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i3.1270>

- Ruiz, I., & Salavert, M. (2018). El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo xxi. *Revista Iberoamericana de Micología*, 35(4), 217-221.  
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.09.001>
- Sáez, I., Chico, M., Robles, A., Molina, Z., García, C., & Alted, E. (2014). Mucormicosis en pacientes con trauma grave. *Medicina Intensiva*, 38(7), 465-466.  
<https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.10.007>
- Sancho, L., Téllez, L., Cuño, J. L., Aicart, M., & López, A. (2014). Corticoesteroides y gastroprotección. *Gastroenterología y Hepatología*, 37(1), 49-50.  
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.02.008>
- Samaras, K., Markantonatou, A.-M., Karapiperis, D., Dignonis, P., Kartalis, N., Kostogloudis, N., & Vyzantiadis, T. (2019). Saksenaea vasiformis infections: A case of an immunocompetent adult after mild injury and a literature review. *Journal de Mycologie Médicale*, 29(3), 260-264.  
<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.06.005>
- Sciortino, C. (2017). *Atlas of Clinically Important Fungi*. John Wiley & Sons, Incorporated. <http://ebookcentral.proquest.com>
- Sękowska, A., Twarużek, M., Deptuła, A., Zastempowska, E., Soszczyńska, E., & Gospodarek, E. (2019). Fulminant mucormycosis after a traffic accident: A case report. *Folia Microbiologica*, 64(3), 429-433. <http://dx.doi.org/10.1007/s12223-018-00671-2>
- Seung, Young Gil Son, Soo Sang Sohn, & Seung Wan Ryu. (2014). Successful treatment of invasive gastric mucormycosis in a patient with alcoholic liver cirrhosis: A case

report. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 8(2), 404.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2014.1753>

Shakoor, S., Jabeen, K., Idrees, R., Jamil, B., Irfan, S., & Zafar, A. (2011). Necrotising fasciitis due to *Absidia corymbifera* in wounds dressed with non sterile bandages. *International Wound Journal*, 8(6), 651-655. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00839.x>

Singh, A., Singh, R., Joshi, S., & Misra, A. (2021). Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(4), 102146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>

Skiada, A., Drogari, M., Pavleas, I., Daikou, E., & Petrikkos, G. (2022). Global Cutaneous Mucormycosis: A Systematic Review. *Journal of Fungi*, 8(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/jof8020194>

Skiada, A., Lass, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikkos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical Mycology*, 56(suppl\_1), S93-S101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>

Skiada, A., Pagano, L., Groll, A., Zimmerli, S., Dupont, B., Lagrou, K., Lass-Flörl, C., Bouza, E., Klimko, N., Gaustad, P., Richardson, M., Hamal, P., Akova, M., Meis, J. F., Rodriguez, J., Roilides, E., Mitrousia, A., & Petrikkos, G. (2011). 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*, 17(12), 1859-1867. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x>

- Skiada, A., Pavleas, I., & Drogari, M. (2020). Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *Journal of Fungi*, 6(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/jof6040265>
- Skiada, A., Rigopoulos, D., Larios, G., Petrikkos, G., & Katsambas, A. (2012). Global epidemiology of cutaneous zygomycosis. *Clinics in Dermatology*, 30(6), 628-632. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2012.01.010>
- Slama, A., Saghrouni, F., Gaied, S., Mootemri, R., Fathallah, A., Khochtali, H., & Said, M. (2008). Mucormycosis following a facial trauma: Report of a case. *Journal de mycologie médicale*, 18(2), 111-115. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2008.03.003>
- Smith, N., Phillips, S., & Norwood, S. (2017). Mucormycosis Infection following Trauma. *The American Surgeon*, 83(3), 69-70. <https://doi.org/10.1177/000313481708300302>
- Song, W. K., Park, H. J., Cinn, Y. W., Rheem, I., Pai, H., & Shin, J. H. (1999). Primary Cutaneous Mucormycosis in a Trauma Patient. *The Journal of Dermatology*, 26(12), 825-828. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1999.tb02101.x>
- Spellberg, B., Ibrahim, A., Roilides, E., Lewis, R., Lortholary, O., Petrikkos, G., Kontoyiannis, D. P., & Walsh, T. (2012). Combination Therapy for Mucormycosis: Why, What, and How? *Clinical Infectious Diseases*, 54, S73-S78.
- Stanistreet, B., & Bell, D. (2017). Burn Wound Mucormycosis: A Case Study on Poor Wound Healing. *Journal of burn care & research*, 38(2), e582-e584. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000430>

- Stasiak, M., Samet, A., Lasek, J., Wujtewicz, M., Witkowski, Z., Komarnicka, J., Golabek, K., Rybak, B., Gross, M., & Marks, W. (2009). Mucormycosis complicating lower limb crash injury in a multiple traumatised patient: An unusual case. *BMJ Case Reports*, 2009, n/a. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.10.2008.1170>
- Statista. (2023). *Censo de conductores: Total permisos por género 2007-2021*. Statista. <https://es.statista.com/estadisticas/653911/conductores-con-permiso-de-conducir-por-genero-espana/>
- Steed, D. (2004). Debridement. *The American Journal of Surgery*, 187(5, Supplement 1), S71-S74. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00307-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00307-6)
- Suganya, R., Malathi, N., Karthikeyan, V., & Janagaraj, V. (2019). Mucormycosis: A Brief Review. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 13(1), 161-165. <https://doi.org/10.22207/JPAM.13.1.16>
- Tang, X., Guo, P., Wong, H., Xie, J., Han, J., Xu, Y., & Zhou, H. (2021). Vacuum-Assisted Closure and Skin Grafting Combined with Amphotericin B for Successful Treatment of an Immunocompromised Patient with Cutaneous Mucormycosis Caused by *Mucor irregularis*: A Case Report and Literature Review. *Mycopathologia*, 186(3), 449-459. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00551-3>
- Tilouche, L., Ben Dhia, R., Karaborni, S., Chaouch, C., Ketata, S., Bouallegue, O., & Boujaafar, N. (2021). *Leclercia adecarboxylata*: A rare cause of traumatic wound infections in immunocompetent patients: Case reports and review of the literature. *Reviews in Medical Microbiology*, 32(2), 131-134. <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000241>



- Tiong, W., Ismael, T., & McCann, J. (2006). Post-traumatic and post-surgical *Absidia corymbifera* infection in a young, healthy man. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 59(12), 1367-1371. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.03.053>
- Torres, P., & Quintela, M. (2019). Utilización de la oxigenoterapia hiperbárica en la curación de heridas. Revisión bibliográfica. *Enfermería Dermatológica*, 13(38)40-47.
- Tyll, T., Lyskova, P., Hubka, V., Muller, M., Zelenka, L., Curdova, M., Tuckova, I., Kolarik, M., & Hamal, P. (2016). Early Diagnosis of Cutaneous Mucormycosis Due to *Lichtheimia corymbifera* After a Traffic Accident. *Mycopathologia*, 181(1), 119-124. <https://doi.org/10.1007/s11046-015-9943-9>
- Vemuri, R., Sylvia, K., Klein, S., Forster, S., Plebanski, M., Eri, R., & Flanagan, K. (2019). The microgenderome revealed: Sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility. *Seminars in Immunopathology*, 41(2), 265-275. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0716-7>
- Vieille, P., & Cruz, R. (2020). Diagnóstico de *Cunninghamella bertholletiae* Stadel. *Revista Argentina de Microbiología*, 52(4), 348-349. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.07.006>
- Viñuela, L., Domínguez, M., de Frutos, M., López, L., Ramos, C., & Eiros, J. (2019). Micosis infrecuentes. *Revista Iberoamericana de Micología*, 36(1), 41-43. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.006>

- Volkmer, E., Mathonia, P., Hummel, T., Deiler, S., Stengele, M., & Mutschler, W. (2009). Successful Nystatin Powder Treatment of Posttraumatic Invasive *Aspergillus fumigatus* Wound Infection Refractory to Systemic Antifungal Therapy. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*, 67(6), E197-E201. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3180ed44ef>
- Walsh, T., Gamaletsou, M., McGinnis, M., Hayden, R., & Kontoyiannis, D. (2012). Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary, and Disseminated Mucormycosis (Zygomycosis). *Clinical Infectious Diseases*, 54(suppl\_1), S55-S60. <https://doi.org/10.1093/cid/cir868>
- Walsh, T., Hayden, R., & Larone, D. (2018). *Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification*. ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555819880>
- Walsh, T., Hospenthal, D., Petraitis, V., & Kontoyiannis, D. (2019). Necrotizing Mucormycosis of Wounds Following Combat Injuries, Natural Disasters, Burns, and Other Trauma. *Journal of Fungi*, 5(3), 1-11. <https://doi.org/10.3390/jof5030057>
- Walsh, T., Teppler, H., Donowitz, G., Maertens, J., Baden, L., Dmoszynska, A., Cornely, O., Bourque, M., Lupinacci, R., Sable, C., & dePauw, B. (2004). Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *New England Journal of Medicine*, 351(14), 1391-1402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040446>

- Walther, G., Wagner, L., & Kurzai, O. (2019). Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *Journal of Fungi*, 5(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/jof5040106>
- Weyand, C., & Goronzy, J. (2016). Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(Supplement\_5), S422-S428. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-095AW>
- Xia, X., Shen, H., & Liu, Z. (2015). Primary cutaneous mucormycosis caused by *Mucor irregularis*. *Clinical and Experimental Dermatology*, 40(8), 875-878. <https://doi.org/10.1111/ced.12642>
- Xipell, M., Losno, R., Garcia, C., Rovira, M., Alejo, I., Puig de la Bellacasa, J., López, M., Cardozo, C., Bodro, M., Mensa, J., & Soriano, A. (2018). Características clínicas y evolución de los pacientes diagnosticados de mucormicosis en un hospital de tercer nivel (2012-2016). *Revista Iberoamericana de Micología*, 35(3), 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.04.002>
- Zahoor, B., Kent, S., & Wall, D. (2016). Cutaneous mucormycosis secondary to penetrative trauma. *Injury*, 47(7), 1383-1387. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.03.011>
- Zahoor, B., Piercey, J., Wall, D., & Tetsworth, K. (2016). A surgical approach in the management of mucormycosis in a trauma patient. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 98(8), e173-e177. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0221>

- Zaoutis, T., Roilides, E., Chiou, C., Buchanan, W., Knudsen, T., Sarkisova, T., Schaufele, R., Sein, M., Sein, T., Prasad, P., Chu, J., & Walsh, T. (2007). Zygomycosis in children: A systematic review and analysis of reported cases. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(8), 723-727. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318062115c>
- Zaman, K., Kaur, H., Rudramurthy, S. M., Singh, M., Parashar, A., & Chakrabarti, A. (2015). Cutaneous mucormycosis of scalp and eyelids in a child with type I diabetes mellitus. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 81, 275. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.152740>
- Zeilender, S., Drenning, D., Glauser, F., & Bechard, D. (1990). Fatal *Cunninghamella bertholletiae* Infection in an Immunocompetent Patient. *Chest*, 97(6), 1482-1483. <https://doi.org/10.1378/chest.97.6.1482>