

11227

12

2oj



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

HECMN
IMSS

MUCORMICOSIS: EXPERIENCIA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

T E S I S

Para obtener el Título en la Especialidad de
MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a

DRA. BEATRIZ CASTAÑEDA ROMERO

Marzo, 1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
ASPECTOS CLINICOS	4
FORMA RINOCEREBRAL	5
FORMA PULMONAR	7
FORMA GASTROINTESTINAL	9
FORMA CUTANEA	9
FORMA DISEMINADA	10
MISCELANEAS	11
DATOS CLINICOS DE CASOS	
ESTUDIADOS	13
TRATAMIENTO	14
OBJETIVOS, MATERIAL Y METODOS	
RESULTADOS	15
DISCUSION	17
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	21

I N T R O D U C C I O N

De las familias de la clase de hongos conocidos con el nombre de zygomycetos; los entomoforales y los mucorales - representan a la mayoría de los miembros que causan enfermedad en humanos; Las especies de mucorales incluyen: *Rhizopus oryzae*, *rhizopus rhizopodiformis*, *absidia corymbifera* y *rhizomucor pusillus*, ocasionalmente también miembros de otras especies pueden ser patógenos y se asocian a la forma sistémica de la enfermedad (1). Los entomoforales se asocian principalmente con infecciones en piel y tejido celular subcutáneo.

Los mucorales están ampliamente distribuidos y forman parte de la micoflora del suelo en algunas partes del mundo (2-4), se encuentran en el suelo, estiércol (5), como contaminantes del forraje (6) y del tabaco (7). Sus esporas se encuentran diseminadas en el aire (8,9), polvo case-ro (10) y en áreas hospitalarias (11).

Los zygomycetos habitualmente no causan enfermedad en humanos; afectan frutas y verduras (12), en las que se requiere un ataque inicial por otros agentes para la subsecuente producción del daño por el hongo (13).

Varios mucorales se usan en forma rutinaria como componentes de cultivos mixtos para la fermentación de alimentos y bebidas (14,15).

Esta infección no es exclusiva de humanos, ya que puede presentarse en una gran variedad de animales incluyendo: perros, gatos, ovejas, ganado vacuno y porcino (6,16-20). Las formas de presentación en el hombre incluyen: La rino-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, diseminada y misceláneas. (21)

La distribución de la mucormicosis es universal(22-31).

Actualmente existe un incremento en la incidencia de la mucormicosis sistémica, como consecuencia del aumento en la utilización de antibióticos y de potentes agentes quimioterápicos (32). Es claro que la susceptibilidad aumenta durante periodos de leucopenia, o en los pacientes diabéticos que cursan con acidosis. En los diabéticos, la acidosis más que los niveles elevados de glucosa, han demostrado ser un factor determinante para el desarrollo de mucormicosis, ya que induce en forma temporal al bloqueo de la unión del hierro a la transferrina, por lo que el hierro libre actúa como factor de crecimiento para el hongo (33)- Mecanismo similar se ha postulado en aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis en forma crónica y que reciben manejo con desferroxamina (34).

El diagnóstico se realiza por la visualización directa de los mucorales, que se observan como hifas no septadas, de ángulo recto; por cultivo de esputo (35,36), de secreciones bronquiales (37) y de jugo gástrico y heces fecales. (38)

Aunque el riesgo de contaminación puede dificultar su identificación. El hemocultivo en pocos casos es positivo. (40-44)

El estudio histopatológico es de gran importancia, y tiene la ventaja de ser un método rápido para la confirmación de esta enfermedad (25). Pueden identificarse con facilidad en tejidos con tinción de hematoxilina y eosina, pero puede ser necesario utilizar tinciones de Grocott o gridley.

Otras formas para complementar el diagnóstico incluyen: el estudio radiológico (45-47), tomográfico (48,49), gamma gráfico (50).

La confirmación serológica se ha utilizado en algunos casos aislados (51,52).

Un control rápido y efectivo de los padecimientos intercurrentes es prerrequisito fundamental para el éxito de la terapia (53).

El único agente antimicótico que ha demostrado ser de utilidad contra los zygomycetos, es la anfotericina B (26, 54), aunque la sensibilidad es variable (55,56).

La desbridación quirúrgica del tejido necrótico es también importante (26,57). Se puede requerir de enucleación (58) y remoción de tejidos de nariz, nasofaringe y cara - (39,59). La mucormicosis sistémica se considera mortal en todos los grupos aún con tratamiento; cuando la enfermedad se limita a la cara, la mortalidad en los diabéticos es del 40% y se incrementa a 80% cuando la condición subyacente es una enfermedad oncohematológica (26). Un pequeño grupo de pacientes desarrolla una enfermedad crónica, que puede persistir por semanas o meses (60,61).

ASPECTOS CLINICOS DE LA MUCORMICOSIS

La diabetes mellitus ha sido la entidad subyacente más frecuentemente asociada a mucormicosis. Sin embargo, el incremento en la frecuencia de mucormicosis se debe al avance en nuevas modalidades terapéuticas, que incluyen: quimioterapia (24,32,62), trasplante de órganos con terapia inmunosupresora (63-65), uso de vendas elásticas (66-68), administración de esteroides (69), en pacientes con leucemia o linfoma (29), quemaduras (70-72), insuficiencia renal crónica con o sin acidosis (29), postoperatorio prolongado (73). Algunos autores han incluido otras entidades asociadas a mucormicosis como son: Mieloma múltiple, carcinoma, anemia, glomerulonefritis, necrosis tubular aguda, -

septicemia, hepatitis, cirrosis, cardiopatías congénitas, -
desnutrición, uremia, amibiasis, fiebre tifoidea, gastroen-
teritis y diarrea severa (74). La diabetes, especialmente -
con cetoacidosis , la leucemia y los linfomas son las condi-
ciones predisponetes más frecuentes (75,76). Esta infección
en pocas ocasiones se presenta en personas normales.

En 1973 Meyer y Armstrong (77) revisaron las manifesta-
ciones clínicas de mucormicosis y la dividieron en las si-
guientes formas: Rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal,-
cutánea, forma diseminada y miscelánea. Independientemente-
del sitio anatómico, la infección por mucormicosis general-
mente tiene dos características notables: La invasión de la
pared de los vasos, con infartos subsecuentes y la presen-
cia de necrosis.

F O R M A R I N O C E R E B R A L

Esta forma característica se describe en diversos estu-
dios (45,78,79), la mayoría de los pacientes son diabéticos
descontrolados, especialmente con acidosis (78,80,81). Esta
presentación es rara en personas normales (32,77). Aunque -
los pacientes con leucemia pueden desarrollar mucormicosis-
rinocerebral, la mayoría coexiste con diabetes o en pacien-
tes que se encuentran en tratamiento con esteroides (32).

La infección generalmente comienza en los senos nasales o el paladar y se extiende a los senos paranasales. La infección progresa a través del etmoides y se extiende a la región retroorbitaria (82,83), también puede extenderse a través del ápex de la órbita hacia el cerebro. Las claves clínicas para el diagnóstico las constituyen: La presencia de escara necrótica en paladar o en la mucosa nasal, secreción purulenta de aspecto necrótico. Las manifestaciones iniciales más comunes son: Letargia, cefalea y pérdida de la visión (78), que generalmente preceden a la pérdida de los movimientos oculares, proptosis y celulitis periorbitaria. Se considera que la pérdida temprana de la visión y la evidencia de trombosis de la arteria central de la retina son características de la mucormicosis orbitaria, y no se encuentran en la trombosis piogéna del seno cavernoso (84).

La trombosis del seno cavernoso y de la carótida son complicaciones frecuentes. A medida que se compromete la órbita y progresa la enfermedad, hay pérdida de la función de los siguientes pares craneales: II, III, IV y VI, que conlleva a proptosis, ptosis, dilatación pupilar y pérdida de la visión. El compromiso de los pares craneales V y VII ocurre tardiamente. La complicación más seria de la mucormicosis rinocerebral es el compromiso cerebral secundario a afección vascular e infarto.

Los hallazgos radiológicos son semejantes a los observados en el carcinoma epidermoide (45).

Aún en presencia de compromiso cerebral, los cambios en el líquido cefalorraquídeo son inespecíficos y en muchos pacientes se encuentra normal. Algunos de los cambios observados en el líquido cefalorraquídeo son: Discreta elevación - de la presión, pleocitosis con 50% de polimorfonucleares y elevación de proteínas. La hipoglucorraquia es rara y en algunos casos se han encontrado eritrocitos.

La sospecha diagnóstica se confirma mediante estudio - histopatológico del tejido comprometido. Los hemocultivos - muy pocas veces son positivos y el cultivo de la secreción - de senos afectados puede ser negativo.

Entre las complicaciones poco frecuentes de la mucormicosis rinocerebral se encuentran: Infarto del miocardio (79) aborto séptico (62), hematoma subdural (85), trombosis del - seno cavernoso (86), de la carótida interna (87) y de la vena yugular (88).

F O R M A P U L M O N A R

Aunque la mucormicosis pulmonar se ha asociado con diabetes (89-93), insuficiencia renal con inmunosupresión (64) quemaduras (72) y en personas normales (94). La mayoría de - los casos ocurre en pacientes con leucemia, linfoma o neu - tropenia severa (32). Se ha reportado asociado a tumores sólidos (32).

La infección pulmonar ocurre por inhalación del microorganismo a través de vías aéreas superiores, y la presencia de infecciones previas, ya sea bacterianas o virales pueden facilitar la sobreinfección por mucormicosis (93). Las manifestaciones son variadas de acuerdo al sitio afectado, puede haber compromiso únicamente a nivel de pleura o bien - afectar todo el parénquima pulmonar. Debido a la característica de los mucorales de invadir estructuras vasculares, - una forma de presentación clínica puede ser hemoptisis masiva (90,91). En los diabéticos con mucormicosis pulmonar frecuentemente se encuentra compromiso a nivel de vías aéreas superiores que se manifiesta por disfonía, obstrucción bronquial y compromiso traqueal (90). Se ha reportado la presencia de fístulas bronco-pleurales y bronco-cutáneas (90,93), y de mediastinitis granulomatosa (90).

Entre los hallazgos radiológicos de la mucormicosis pulmonar se encuentran: Presencia de infiltrados difusos, cavernas, derrame pleural y nódulo pulmonar solitario. (93)

El diagnóstico de la mucormicosis pulmonar depende del estudio de biopsia del tejido afectado. El crecimiento a partir del cultivo de esputo es raro (32) y no es diagnóstico. En algunos casos la broncoscopia puede ayudar al diagnóstico (95) y la tomografía computada puede ayudar a definir la extensión de la enfermedad. (96)

FORMA GASTROINTESTINAL

La mucormicosis intestinal es rara, aún en pacientes con leucemia y linfoma. Generalmente se asocia a la presencia de anormalidades intrínsecas gastrointestinales, tales como: colitis amibiana, tifoidea, pelagra y Kwashiorkor (97-99). El estómago es el sitio que con mayor frecuencia se afecta, seguido del colon e ileon (100,101) La mucormicosis puede extender de la luz intestinal a la vesícula biliar hígado, páncreas y bazo. Puede causar obstrucción o perforación intestinal (102-104)

Los mucorales pueden invadir o colonizar úlceras gástricas; si hay invasión, la lesión es extensa y se desarrolla una zona de induración negrusca alrededor del lecho ulceroso. La invasión se asocia a mal pronóstico. El diagnóstico depende de la demostración por biopsia de la invasión tisular por el hongo, aunque se ha reportado la utilidad del cultivo de jugo gástrico y heces fecales (105, 106)

FORMA CUTÁNEA

Se han descrito varios tipos de infecciones cutáneas: formas primaria o secundaria en diabéticos o en quemados (107), lesiones cutáneas asociadas al uso de vendas elásticas (66-68), lesiones nodulares de siembras hematógenas (108,109) y gangrena mucormicótica en herida por quemadura (70-72).

Como en otras formas de mucormicosis, el compromiso cutáneo se caracteriza por invasión a vasos y necrosis. La mucormicosis cutánea que se observa en pacientes con quemaduras puede diseminarse rápidamente (70). La fiebre y los cambios en la apariencia de la lesión son signos que pueden orientar al diagnóstico. Varios investigadores (66-68) han reportado infección por mucor como resultado del uso de vendas elásticas sobre heridas quirúrgicas, los agentes que se han aislado en estos casos son: *Rhizopus rizhopodiformis* y *rhizopus oryzae*.

F O R M A D I S E M I N A D A

La forma diseminada de la mucormicosis es generalmente fatal y esto se debe principalmente a que el diagnóstico no se realiza en forma temprana ya que los signos y síntomas son inespecíficos (32), la diseminación es por vía hematogéna y los órganos comprometidos incluyen: Bazo, riñón, corazón, duodeno, hígado, páncreas y estómago, siendo el pulmón el órgano más afectado. El compromiso cerebral asociado a la forma diseminada es por vía hematogéna y se caracteriza por la presencia de múltiples infartos y formación de abscesos (32). Se ha informado de trombosis de la arteria basilar sin evidencia de infección en parénquima cerebral.

(110)

Las manifestaciones neurológicas incluyen: Déficit focal, obnubilación y coma. Otros autores refieren mucormicosis cerebral posterior a eventos quirúrgicos y a falla orgánica múltiple (73), adicción a narcóticos (111-113) y después de craniotomías (114).

M I S C E L A N E A S

La mucormicosis en órganos individuales es rara; cuando esta involucra sólo el cerebro, la causa subyacente es generalmente el abuso de drogas como heroína (115 - 117) y menos frecuente uso de anfetaminas (118). Los hallazgos radiológicos son: Presencia de múltiples abscesos cerebrales. La forma rinofacial de mucormicosis es generalmente ocasionada por un miembro de los entomoforales, con progresión lenta - (2) y se le ha clasificado como mucormicosis cutánea. Un síndrome intermedio entre ésta y la mucormicosis rinocerebral se ha descrito como una osteomielitis por mucor de curso más agresivo, de inicio súbito y con afección de varios pares craneales, pero lo más característico, es la afección del VIII par (119).

El involucro cardíaco es poco frecuente y puede afectar tanto el endocardio como el miocardio; se asocia a cirugía cardíaca y se manifiesta como endocarditis, con curso similar al de otras formas de endocarditis por hongos, con formación de vegetaciones y émbolos (120-123).

Otras formas de infección asociadas a mucormicosis son - osteomielitis (124), quiste renal (125), infección en sitios de aplicación de inyecciones (126), de toma de biopsias (68) adyacente a colostomías (127), en incisiones quirúrgicas (68). Algunas de estas infecciones tienen curso indolente con respuesta granulomatosa bien definida (126), mientras que otras causan extensa destrucción tisular (128,129).

DATOS CLINICOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MUCORMICOSIS

No.	FECHA	EDAD	SEXO	ENFERMEDAD SUBYACENTE	FACTORES PREDISPONENTES	LOCALIZACION	DX
1	Oct 86	22	Fem	DM I	Cetoacidosis	Rinocerebral	Bx
2	Nov 86	54	Fem	Ninguna	Cx abdominal	Peritoneal	Autop
3	Ene 88	47	Fem	DM II	Hiper glucemia	Rinocerebral	Bx
4	Ago 88	31	Masc	Ninguna	Cx urológica	Renal	Bx
5	Abr 89	67	Fem	DM II	Cetoacidosis	Ocular	Bx/C
6	Jun 89	53	Masc	DM II	Hiper glucemia	Rinocerebral	Bx
7	Dic 89	77	Fem	DM II	Hiper glucemia	Rinocerebral	Bx
8	Sep 90	26	Masc	DM I	Hiper glucemia	Rinocerebral	Autop
9	Dic 90	52	Masc	DM II	Cetoacidosis	Rinocerebral	Bx
10	Feb 91	56	Fem	DM II	Hiper glucemia	Rinocerebral	Bx
11	Dic 91	71	Fem	DM II	Cetoacidosis	Rinocerebral	Bx/C
12	Ene 92	22	Fem	DM Sec	hiper glucemia	Rinocerebral	Bx

esteroides

T R A T A M I E N T O

No.	M E D I C O	Q U I R U R G I C O	SOBREVIDA EN MESES
1	Anfotericina B	Maxilectomía	NO
2	Cefalosporinas Aminoglucósidos	L. Exploradora	NO
3	Anfotericina B	No candidata	NO
4	Anfotericina B	Nefrectomía	42
5	Anfotericina B	Enucleación	NO
6	Anfotericina B	NO	32
7	Anfotericina B	SI	26
8	Anfotericina B Amikacina, metronidazol	Maxilectomía, enucleación	NO
9	Anfotericina B	SI	14
10	Anfotericina B	SI	12
11	Anfotericina B	No candidata	NO
12	Anfotericina B	NO	NO

O B J E T I V O S

Identificar condiciones predisponentes, manifestaciones clínicas y analizar el tipo de tratamiento, evolución y sobrevida de pacientes con diagnóstico de mucormicosis.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se desarrolló en el servicio de Medicina interna del hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Del registro de pacientes hospitalizados en los últimos cinco años (enero 1986 a febrero 1992), se identificaron doce pacientes con diagnóstico de mucormicosis. Este grupo de pacientes constituye el motivo de este informe. Se revisaron los expedientes clínicos en los que se identificaron: Condiciones predisponentes, datos clínicos, tratamiento empleado, evolución y sobrevida de los pacientes.

R E S U L T A D O S

El grupo de doce pacientes estuvo conformado por ocho mujeres y cuatro hombres, con edades entre 22 y 77 años (promedio 47.1). En diez casos la enfermedad concomitante fué la diabetes mellitus y en los dos casos restantes existía el antecedente de intervención quirúrgica. En el grupo de los pacientes con diabetes mellitus, cuatro presentaron-

datos compatibles con cetoacidosis diabética al momento del diagnóstico, los seis pacientes restantes presentaron solamente hiperglucemia como trastorno metabólico importante. Los principales datos clínicos se muestran en la tabla 1.

A la forma rinocerebral correspondieron nueve casos, y tres pacientes presentaron formas localizadas (ocular, peritoneal, renal).

El diagnóstico se estableció en todos los casos por estudio histopatológico.

Todos los pacientes con mucormicosis rinocerebral recibieron manejo con anfotericina B, y se complementó con cirugía radical en cinco de ellos; que consistió en maxilectomía, limpieza y resección del tejido necrótico de partes blandas y senos paranasales afectados.

Cuatro pacientes presentaron como complicación trombosis del seno cavernoso y uno endoftalmitis. Sobrevivieron con el tratamiento establecido tres pacientes.

La paciente con mucormicosis ocular recibió anfotericina B y se le realizó enucleación falleciendo posteriormente. En una paciente con mucormicosis peritoneal con antecedente de cirugía previa de vías biliares en la que se utilizaron aminoglucósidos y cefalosporinas, evolucionando en forma tórvida y falleciendo un mes después de la cirugía. El diagnóstico se realizó en la necropsia.

Se encontró un paciente con mucormicosis renal unilateral, teniendo como único factor de riesgo, pielolitotomía - previa, recibió manejo con anfotericina B y se realizó nefrectomía, con una sobrevida de 42 meses hasta el cierre de este estudio.

El diagnóstico se realizó una semana después del inicio de la sintomatología en siete pacientes, en la segunda semana en dos, en la tercera en uno y al finalizar el segundo mes en dos pacientes.

De los doce pacientes, siete fallecieron y sólo en dos se realizó autopsia.

De los cinco pacientes que sobrevivieron, cuatro recibieron anfotericina y se sometieron a cirugía radical, el restante únicamente se manejó con anfotericina.

La sobrevida de los pacientes hasta el final de este estudio es de 42, 32, 26, 14 y 12 meses en los casos 4, 6, 7, 9 y 10 respectivamente .

D I S C U S I O N

Nuestros resultados muestran que el factor predisponente más importante para el desarrollo de mucormicosis lo constituye la diabetes mellitus y principalmente en condiciones de descontrol, debido a cetoacidosis o hiperglucemia. Este hecho apoya lo encontrado en estudios previos (33). Por lo tanto la sospecha diagnóstica de mucormicosis en este grupo

pacientes, debe conducir al clínico a la búsqueda y confirmación del diagnóstico, utilizando todos los medios disponibles en forma oportuna.

La mucormicosis en el contexto clínico, adopta diversas formas y grados variables de severidad; nosotros encontramos nueve casos de mucormicosis rinocerebral, que representa el 75% de los pacientes estudiados. Esto concuerda con lo informado en estudios previos, proveniente de diferentes partes del mundo. El por qué de esta situación hasta el momento es desconocida, aunque el único factor que propiciaría esta forma de presentación, es la colonización habitual de las vías aéreas superiores por diversos géneros de los mucorales.

El 25% (tres casos) de los pacientes, presentaron localizaciones poco habituales, en dos de ellos con antecedente de eventos quirúrgicos. Uno de estos pacientes con uso prolongado de antibióticos y larga estancia por postoperatorio complicado, lo que indica que en el desarrollo de este padecimiento, también son importantes las alteraciones por manipulación quirúrgica, el uso prolongado de medicamentos, que alteran la flora normal del organismo y las alteraciones en el estado inmunológico del paciente que se somete a un largo período de iatrogenia por la condición de su enfermedad.

El segundo paciente con localización poco frecuente fué un masculino con antecedente de litiasis pieloureteral que se sometió a pielolitotomía, siendo este procedimiento el factor de riesgo para el desarrollo de mucormicosis, mismo que al parecer no ha sido reportado previamente.

no se documentó en este paciente antecedente de infección de vías urinarias de repetición. No se ha establecido relación entre litiasis pieloureteral e infección por mucormicosis. El tercer paciente mostró localización ocular, la cual ha sido reportada, contando como entidad subyacente en este caso con diabetes mellitus.

Las formas localizadas de mucormicosis, 25% de los casos de nuestro estudio son poco frecuentes, y reflejan de una u otra forma la relación existente entre el desarrollo de estas formas y diferentes factores predisponentes, como sería el caso de un evento quirúrgico complicado, uso prolongado de antibióticos y larga estancia hospitalaria (77).

La sospecha diagnóstica de la infección es fundamental y el establecer el diagnóstico en forma temprana y oportuna aunado al inicio del tratamiento médico y en caso necesario quirúrgico, modifica en forma definitiva el pronóstico de los pacientes con mucormicosis, en nuestro estudio sobreviven hasta el final de este informe cinco pacientes (41%), lo que indica que la mucormicosis es una infección potencialmente curable, cuando el diagnóstico se realiza en forma temprana y el tratamiento es el adecuado.

En dos de nuestros pacientes el diagnóstico se realizó en forma tardía, sin embargo la evolución con el tratamiento instituido fué satisfactoria, lo anterior puede deberse a que correspondieron a la forma crónica de presentación en los que el pronóstico puede ser mejor que en la forma aguda.

Los otros tres pacientes que sobrevivieron se diagnosticaron en la primera semana de la enfermedad, lo que sugiere que en parte es fundamental la sospecha diagnóstica, y de ser posible corroborar ya sea por observación directa que es un método sencillo que puede estar al alcance de cualquier medio hospitalario, ya que esto modifica de manera definitiva el pronóstico del paciente.

- 1.-Scholer H J, Muller E and Schipper MA: Mucorales. In Fungi Pathogenic for humans and animals. Biology, Howard D H. - (ed) 5. Marcel Dekker New York.(1983)
- 2.-Warcup J H: The ecology of soil fungi transactions of the British Mycological Society 1951;34: 376-9
- 3.-Miller J H, Giddens J E and Foster A A: A Survey of the - Fungi of forest and cultivated soil of Georgia. Mycologia- 1957; 49: 779-83
- 4.-Moubasher A H, Abdel-Hafaz S I: Study of the mycoflora of- Egyptian soils. Mycopathologia 1978; 63: 3-8
- 5.-Emmons C W: Natural cocurrence opportunist fungi. Laborato_ry Investigation 1962; 11: 1026-32
- 6.-Ainsworth G C, Austwick P K: A Survey of animals mycoses - in Britain general aspects. Veterinary Record 1955; 67: 88
- 7.-Papavassiliou J, Piperakis G and Mercelou K: Mycological - flora of cigarettes. Mycopathologia, Mycologia applicate - 1971; 44: 117-23
- 8.-Agarwal M K, Shivpuri D N and Mukerji K G: Studies on the Allergenic fungal Spores of the Delhi, India, metropolitan area. Botanical aspects (aeromycology) Journal of Allergy- 1969; 44: 193-98
- 9.-Hudson H J: Thermophilous and Thermotolerant fungi in the- air-spores at Cambridge. Transactions of The British Mycolo_gical Society 1973: 60: 596-99
- 10.-Davies R R: Viable Moulds in house dust. Transactions of - the British Mycological Society 1960; 43: 617-22
- 11.-Noble W C, Clayton Y M: Fungi in the air of Hospital Wards Journal of General Microbiology 1963; 32: 116-19
- 12.-Harter L L, Weimer J L: Decay of various vegetables and - fruits by different species of Rhizopus. Mycopathology - 1922; 12: 205-9
- 13.-Stevens F L: A destructive strawberry disease. Science - 1914; 39: 949-52
- 14.-Hesseltine C W: A millenium of fungi, food and fermenta - tion. Mycologia 1965; 57: 149-53
- 15.-Fukushima D: Soy proteins for foods centering around soy - sauce and tofu. Jornal of the American oil Chemist's Asso- ciation 1981; 58: 346-9
- 16.-Angus K W, Renwick C C and Robinson G W: Segemental necro- sis of the ileum in a lamb, associated with 4 phycomycete. Veterinary Record 1971; 88: 654-9
- 17.-Spratling F R, Sparrow D S and Nielsen S W: Mycotic remeni_tis in a cow. Veterinary Record 1968: 82: 282-9

- 18.-Neilan m C, Mc Causland I P, Maslen M: Mycotic pneumonia, placentitis and neonatal encephalitis in dairy cattle by-Mortierella Wolfii. Australian Veterinary Journal 1982; -59: 48-52
- 19.-Mahanta S, Chavdhury B: Prevalence, pathology and isola - tion studies on phycomycotic gastric ulcer in neonatal - piglets. Sabourandia 1985; 23: 395-9
- 20.-Ader P L: Phycomycosis in fifteen dogs and two cats. Jour - nal of the American Veterinary Medicine Association 1979; 174; 1216-9
- 21.-Berenger J, Solera J, Moreno S, Muñoz P, Parras F: Mucor - micosis. El espectro de la enfermedad en 13 pacientes. Med Clin (Barc) 1990;94: 766-72
- 22.-Hutter R V: Phycomycetous infection (Mucormicosis) in can - cer patients: A complication of therapy . Cancer 1959;12: 330-35
- 23.-Gregory J E, Golden A, Haymaker W: Mucormycosis of the - central nervous system. A report of three cases. Johns - Hopkins Hospital Bulletin 1943; 73: 405-9
- 24.-Straatsma B R, Zimmerman L E, Gass J DM: Phycomycosis. A - clinicopathologic study of fifty-one cases . Laboratory - Investigation 1982; 11: 963-8
- 25.-Meyers B R, Wormser G, Hirschman S Z: Rhinocerebral mucor - mycosis, premortem diagnosis and therapy. Arch Intern Med 1979; 128: 557-61
- 26.-Blitzer A, Lawson W, Meyers B R, Biller H F: Patient sur - vival factors in paranasal sinus mucormycosis. Laryngos - cope 1980; 90: 635-9
- 27.-Marchevsky A M, Bottone E J, Geller S A, Giger D K: The - changing spectrum of disease, etiology and diagnosis of - mucormycosis. Human Pathology 1980; 11: 457-63
- 28.-Abedi E, Sismanis A, Choi K, Postore P: Twenty-five years experience treating cerebro-rhino-orbital mucormycosis Laryngoscope 1984; 94: 1060-7
- 29.-Rangel C M, Alemán V P, Lara G P, Peña R D, Huesca J C: - Mucormicosis en el recién nacido. Presentación de dos ca - sos y revisión de la literatura. Bol Med Hosp Infant Méx - 1982; 12: 820-25
- 30.-Del Real M, Zamora Q J, Abud C M, Sada E D, Ponce de León S, Ruiz-Palacios G. Mucormicosis informe de 14 casos. Rev. Invest Clin (Méx) 1983; 35: 237-40

- 31.-Rangel Guerra R, Martinez H, Saenz C: Mucormycosis. Arch Neurol 1985; 42: 578-81
- 32.-Meyer R D, Rosen P, Armstrong: Phycomycosis complicating Leukemia and lymphoma. Ann Intern Med 1972; 77: 871-79
- 33.-Artis W M, Fountain J A, Delcher H K, Jones H E: A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic Ketoacidosis: Transferrin and iron availability. Diabetes - 1982; 31: 1109-14
- 34.-Sane A, Manzi S, Perfect J, Herzberg A J, Moor J O: Deferoxamine treatment is a risk factor for zygomycete infection. J Infect Dis 1989; 159: 151-2
- 35.-Bogard B N: Pulmonary mucormycosis. N Engl J Med 1972; - 286: 606-9
- 36.-Bhaduri S, Kurrle E, Vanek e, Spanel R: Mucormycosis in the immunocompromised Host. Infection 1983; 11: 170-6
- 37.-Fahey P J, Utell M J, Hyde R W: Spontaneous lysis of mycetomas after acute cavitating lung disease. Am Rev Res - Dis 1981; 123: 366
- 38.-Agha F P, Lee H H, Boland C R, Bradley S F: Mucormycoma of the colon: Early diagnosis and successful management American Journal of Roentgenology 1985; 145: 739-43
- 39.-Muresan A: A case of cerebral mucormycosis diagnosed in-life with eventual recovery. J. Clin Pathol 1960; 13: 34-36
- 40.-Kaufman I, Mendoza L, Standard P G: Immunodiffusion test for serodiagnosis subcutaneous zygomycosis. J. Clin Microbiol 1990; 28: 1887-90
- 41.-Ismail M H, Hodgkinson H J, Setzen G, Sofianos C, Hale M J: Gastric mucormycosis. Trop gastroenterol 1990; 11: - 103-5
- 42.-Smith j: Identification of fungi associated with rhinocerebral mucormycosis. New Zealand Medical Journal 1984; - 97: 203-7
- 43.-Borg F, Kuijper E J, Van der L: Fatal mucormycosis presenting as an appendiceal mass with metastatic spread to the liver during chemotherapy-induced granulocytopenia. Scand J Infect Dis 1990; 22: 499-501
- 44.-Ingram C W, Sennesh J, Cooper J N, Perfect J R: Disseminated zygomycosis: report of four cases and review. Rev - Infect Dis 1989; 11: 741-54
- 45.-Green W H, Goldberg H I, Wohl G T: Mucormycosis infection of the craniofacial structures. American Journal of Roentgenology 1967; 101: 802-7
- 46.-Lazo A, Wilnes H I, Metes J J: Craniofacial mucormycosis: Computed Tomography and angiographic findings in two cases. Radiology 1981; 139: 623

- 47.-Courey W R, New P F, Price D L: Angiographic manifestations of craniofacial phycomycosis. Report of 3 cases. Radiology 1972; 103: 329-32
- 48.-Bohman L, Mancuso A, Thompson J, Hanaffe W: CT Approach to benign nasopharyngeal masses. Am J Roentgenol 1981; 136: 173-9.
- 49.-Raji M R, Agha P P, Gabriele O F: Nasopharyngeal mucormycosis. Journal of computer Assisted Tomography 1981; 5: 767-9
- 50.-Zwas S T, Czerniak P: Head and Brain findings in rhinocerebral mucormycosis: case report. Journal of nuclear Medicine 1975; 16: 925-9
- 51.-Jones K W, Kaufman I: Development and evaluation of an immunodiffusion test for diagnosis of systemic zygomycosis: preliminary report. J Clin Microbiol 1978; 7: 97
- 52.-Yankey R, Abraham A A: Serological study of a case of fatal craniofacial mucormycosis. Mycopathologia 1983; 82: 105-9
- 53.-Harris J S: mucormycosis. report of a case. Pediatrics - 1955; 16: 857-67
- 54.-Eng R H, Person A, Mangura C, Chmel H, Corrado M: Susceptibility of zygomycetes to anfotericin B, miconazole and ketoconazole. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20: 688
- 55.-Watson K C, Neame P B: In vitro activity of anphotericin B on strains of mucoraceae pathogenic to man. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1960; 56: 251
- 56.-Utz J P: Chemotherapy for the systemic mycosis: The prelude to ketoconazole. Rev Infect Dis 1980; 2: 625-9
- 57.-Ferry A P, Abedi S: Diagnosis and management of rhino-orbitocerebral mucormycosis. Report of 16 personally observed cases. Ophthalmology 1983; 96: 1096
- 58.-Lazzaro E C, Sloan B: Mucormycosis Case presentation and discussion Ann Ophthalmology 1982; 14: 660
- 59.-Eden OB, Santos J: Effective treatment for rhinopulmonary mucormycosis in a boy with Leukaemia. Arch Dis in Childhood 1979; 54: 557-9
- 60.-Helderman J H, Cooper H S, Mann J: Chronic phycomycosis in a controlled diabetic. Ann Inter Med 1974; 80: 419
- 61.-Finn DG, Farmer J C: Chronic mucormycosis. Laryngoscope - 1982; 92: 761
- 62.-Mc Bride R A, Corson J M, Dammin G J: Mucormycosis: two cases of disseminated disease with cultural identification of rhizopus. Am J Med 1960; 28: 832-46

- 63.-Haim S, Better O S, Lightig C, Erlik D, Barzilai A: Rhine-cerebral mucormycosis following Kidney transplantation. *Isr J Med Sci* 1979; 6: 646-49
- 64.-Stevens K M, Newell R C, Bergstrom L: Mucormycosis in a patient receiving azathioprine. *Arch Otolaryngol* 1972; 96: 250-1
- 65.-Stinson EB, Beiber C P, Griep R B, Clark D A, Shumway-NE, Remington J S: Infectious complications after cardiac transplantation in man. *Ann Intern Med* 1971; 74: 22-36
- 66.-Sheldon D L, Johnson W C: Cutaneous mucormycosis: Two documented cases of suspected nosocomial cause. *JAMA* 1979; 241: 1032-34
- 67.-Keys T F, Halderson A M, Rhodes K H, Roberts G D, Fifer-E Z: Nosocomial outbreak of rhizopus infections associated with Elastoplast wound dressings. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1978; 27: 33-4
- 68.-Gartenberg G, Bottone E J, Keusch G T, Weitzman I: Hospital acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue: Epidemiology, Mycology and treatment. *N Engl J Med* 1978; 299: 1115-8
- 69.-Bauer H, Wallace G L, Sheldon W H: The effects of cortisone and chemical inflammation on experimental mucormycosis (*Rhizopus oryzae* infection) *Yale J Biol Med* 1957; 29: 329-95
- 70.-Rabin E R, Lundberg G D, Mitchell E T: Mucormycosis in severely burned patients: report of two cases with extensive destruction of the face and nasal cavity. *N Engl J Med* 1961; 264: 1286-9
- 71.-Nash G, Foley F D, Goodwin M N, Bruck H M, Greenwald K A, Pruitt B A: Fungal burn wound infection *JAMA* 1971; 215: 1664-6
- 72.-Bruck H M, Nash G, Foley F D, Pruitt BA: Opportunistic fungal infection of the burn wound with phycomycetes and *Aspergillus*: a clinical-pathogenic review. *Arch Surg* 1971; 102: 476-82
- 73.-Agger W A, Maki D G: Mucormycosis: A complication of critical care. *Arch Intern Med* 1978; 138: 925-7
- 74.-Simon R, Hoffman G G, Harding H B: Phycomycosis. *Aerospace Med* 1964; 35: 660-75
- 75.-Rippon J W. Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. Philadelphia: W B Saunders Co 1974; 430-47
- 76.-Elder T D, Baker R D: Pulmonary mucormycosis in rabbits with alloxan diabetes *Arch Pathol* 1956; 61: 159-68

- 77.-Meyer R D, Armstrong D: Mucormycosis-Changing status. - Crit Rev Clin lab Sci 1973; 4: 421-51
- 78.-Pillsbury H C, Fisher N D: Rhinocerebral mucormycosis - Arch Otolaryngol 1977; 103: 600-4
- 79.-Zimmerman L E: Fatal fungus infections complicating - other diseases Am J Clin Pathol 1955; 25: 46-65
- 80.-Hale L M: Orbital phycomycosis South Med J 1979; 63:- 886-90
- 81.- Pollock R A, Pratt R C, Shulman J A, Turner J S: Nasal Mucormycosis: early detection and treatment without radical surgery or anfotericin B South Med J 1975; 68: - 1279-82
- 82.-Eisenberg L, Wood T, Boles R: Mucormycosis. Laryngosco-
pe 1977; 87: 347-56
- 83.-Taylor C G, Alexander R E, Green W H, Kramer H S: Mucor
mycosis involving the maxilla: report a case with surv₁
val. Oral Surg 1969; 27: 806-22
- 84.-Abramson E, Wilson D, Arky R A: Rhinocerebral phycomico
sis in association with diabetic Ketoacidosis: report -
of two cases and a review of clinical and experimental-
experience with amphotericin B therapy. Ann Inter Med -
1967; 66: 735-42
- 85.-Khang-Loon H: Acute subdural hematoma and intracerebral
hemorrhage. Arch Otolaryngol 1979; 105: 279-81
- 86.-Ferry A P: Cerebral mucormycosis: ocular findings and -
review of literature. Surv Ophtalmology 1961; 6: 1-24
- 87.-Lowe J T, Hudson W R: Rhinocerebral phycomycosis and -
internal carotid artery Thrombosis Arch Otolaryngol -
1975; 101: 100-3
- 88.- Gass J: Ocular manifestations of acute mucormycosis -
Arch Ophtalmol 1961; 65: 226-37
- 89.-Baker R D: Mucormycosis (Opportunistic Phycomycosis) In
Baker R D, ed. Human Infection with fungi, Actinomyce
tes and Algae. New York: Springer-Verlag 1971: 832-918
- 90.-Murray H W: Pulmonary mucormycosis: one hundred years -
later Chest 1977; 42: 1-2
- 91.-Muray H W: Pulmonary mucormycosis with massive fatal -
Chest 1975; 68: 65-8
- 92.-Miller J W, Calenoff L: cavitary lung lesions in a dia-
betic. Chest 1977; 72: 79-80
- 93.-Bragg G D, Janis B: The roentgenographic manifestations
of pulmonary opportunistic infections. Am J Roentgenol-
Radium Ther Nucl Med 1973; 117: 798-809
- 94.-Record N B, Ginder D R: Pulmonary phycomycosis without-
obvious predisposing factors JAMA 1976; 235: 1256-7

- 95.-Brown J F, Gottheb L S, Mc Cormick R A: Pulmonary and rhinocerebral mycormycosis: Successful outcome with amphotericin B and griseofulvin therapy Arch Inter Med 1977; 137: 936-8
- 96.-De Souza R, Mackinnon S, Spagnola S V, Fossieck B E: treatment of localized pulmonary phycomycosis. South Med J 1979; 72: 609-12
- 97.-Moore M, Anderson W, Everett H H: Mucormycosis of large-bowel Am J Pathol 1949; 25: 559-67
- 98.-Calle S, Klatsky S: Intestinal phycomycosis (mucormycosis). Am J Clin Pathol 1966; 45: 264-72
- 99.-Kahn L B: Gastric mucormycosis: report a case with a review of the literature. S Afr med J 1963; 37: 1265-9
- 100.-Deal W B, Johnson J E: Gastric phycomycosis: report a case and review of the literature. Gastroenterology 1969; 57: 579-86
- 101.-Lawson H H, Schmanan A: Gastric phycomycosis Br J Surg 1974; 61: 743-6
- 102.-Satir A A, Alla M D, Mahgoub S, Musa A R: Systemic phycomycosis Br Med J 1971; 1: 440
- 103.-Michalak D M, Cooney D R, Rhodes K H, Telander R L, Kleinberg F: gastrointestinal mucormycosis in infants and children: A case of gangrenous intestinal cellulitis and perforation J Ped Surg 1980; 15: 320
- 104.-De Aguiar E, Moraes W C, Londero A T: Gastrointestinal entomophthora mycosis caused by Basidiobolus Haptosporus- Mycopathologia 1980; 72: 101
- 105.-Dannheimer I P, Fouche W, Nel C: Gastric mucromycosis in a diabetic patients S Afr Med J 1974; 48: 838-9
- 106.-López A, Julia A, Bueno J, Zuazu J, Estibalez A, Massa - gue I, Allende E: Mucormycosis intestinal en leucemia aguda. Med Clin (Barc) 1988; 91: 704-6
- 107.-Baker R D, Seabury J H, Schneidan J D: Subcutaneous and-cutaneous mucormycosis and subcutaneous phycomycosis Lab Invest 1962; 11: 1091-102
- 108.-Kramer B S, Hernández A D, Reddick R L, Levine A S: Cutaneous lesions in disseminated mucormycosis Arch Dermatol 1977; 113:1075-6
- 109.-Meyer R D, Kaplan M H, Ong M, Armstrong D: Cutaneous lesions in disseminated mucormycosis JAMA 1973; 225: 737-8
- 110.-Carpenter D F, Brubaker L H, Powell R D, Valsamis M P: -Phycomycotic thrombosis of the basilar artery Neurology- 1968; 18: 807-12
- 111.-Adelman L S, Aronson S M: The neuropathologic complications of narcotics addiction Bull N Y Acad Med 1969; 45 225-34.

- 112.-Hameroff S B, Eckholdt J W, Lindenberg R: Cerebral phycomycosis in a heroin addict Neurology 1970; 20: 261-5
- 113.-Chmel H, Grieco M H: Cerebral mucormycosis and renal aspergillosis in heroin addicts without endocarditis - Am J Med Sci 1973; 266: 225-31
- 114.-Ignelzi R J, vander Ark G D: cerebral mucormycosis following open head trauma; case report J Neurosurgery - 1975; 42: 593-6
- 115.-Fong K M, Seneviratne E M, Mc Cormack J G: Mucor cerebral abscess associated with intravenous drug abuse. Aust N Z J Med 1990;20: 74-7
- 116.-Masucci E F, Fabara J A, Saini N, Kurtzke J F: Cerebral mucormycosis (phycomycosis) in a heroin addict - Arch Neurology 1982; 39: 304
- 117.-Pierce P F, Solomon S L, Kaufman L, Garagua V F, Parker R M, Ajello L: Zygomycosis brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis J Am Med Assoc 1982; 248: 1381
- 118.-Micozzi M S, Wetli C V: Intravenous amphetamine abuse primary cerebral mucormycosis acquired immunodeficiency Journal of Forensic Sciences 1985; 30: 504
- 119.-Bahna M S, Ward P H, Konrad H R: Nasopharyngeal mucormycotic osteitis: a new syndrome characterized by initial presentation of multiple cranial nerve palsies Otolaryngology and Head and Neck Surgery 1980; 18: 146
- 120.-Merchant R K, Louria D B, Geisler P H, Edgcomb J H, Utz J P: Fungal endocarditis: review of the literature and report of three cases Ann Intern Med 1958: 48: 242-66
- 121.-Khica G J, Berroya R B, Escano F B, Lee C S: Mucormycosis in a mitral prosthesis J Thorac Cardiovasc Surg - 1972; 63: 903-5
- 122.-Rainer W G, Liggett M S, Quianzon E P, Dirks D W: Infected aortotomy due to Mucor following aortic valve replacement J Thorac Cardiovasc Surg 1970; 59: 781-4
- 123.-Callard G M, Wright C B, Wray R C, Minor G R: false aneurysm due to Mucor following repair of a coarctation with a Dacron prosthesis J Thorac Cardiovasc Surg - 1971; 61: 181-5
- 124.-Echols R M, Selinger D S, Hallowell C, Goodwin J S, Duncan M H, Cushing A H. Rhizopus osteomyelitis a case report and review Am J Med 1979; 66: 141-5
- 125.-Caraveo J, Trowbeidge A A, Amarad B W, Green J B, Cain P T, Hurley D L: Bone marrow necrosis associated with a Mucor infection Am J Med 1977; 62: 404-8
- 126.-Symmers W: Silicone mastitis in "topless" waitresses and some others. Varieties of foreign-body mastitis. Br Med J 1968; 3: 19

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 127.-Dennis JE, Rhodes K L, Cooney D R, Roberts G D: Nosocomial rhizopus infection (Zygomycosis) in children. J - Pediatr 1980; 96: 824
- 128.-Wilson C B, Siber G R, O'Brien T, Murgan: Phycomycotic gangrenous cellulitis A report of two cases and review of the literature Arch Surg 1976; 111: 532
- 129.-Tomford J W, Whittlesey D, Ellner J J, Tomashefski J F: invasive primary cutaneous phycomycosis in diabetic leg ulcers Arch Surg 1980; 115: 770