

1123618



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

MUCORMICOSIS

RINOCEREBRAL

REPORTE DE CASOS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:

OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MARGOT CALDIÑO MERIDA

ASESOR: DR. BERNARDINO R. SANCHEZ

FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D.F.

1996

1995

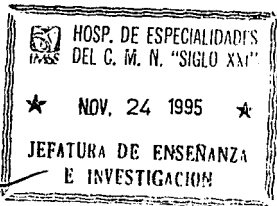


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.



Vo.Bo.

Dr. Niels H. Wachter Rodarte

Jefe de la división de Enseñanza e Investigación.

Hospital de Especialidades " Bernardo Sepúlveda "

CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI.

Vo.Bo.

Dr. Manuel Lee Kim

Jefe del Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital de Especialidades " Bernardo Sepúlveda "

CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI.

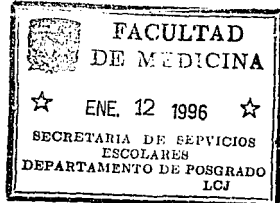
Vo.Bo.

Dr. Bernardino R. Sánchez

Asesor de Tesis, Médico adscrito al servicio de Otorinolaringología.

Hospital de Especialidades " Bernardo Sepúlveda "

CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI.



A LA MEMORIA DE MIS ABUELITOS
CLAVER CALDIÑO ISMAEL,
GUADALUPE PAZ HUERTA,
CLISERIO MERIDA AMARO,
MARGARITA GONZALEZ ORTEGA. Y
DOLORES GONZALEZ ORTEGA.

A MIS PADRES ESTHER Y ADAN
POR DARME LA OPORTUNIDAD
DE LLEGAR A CONCLUIR UNA
META MAS EN MI VIDA, POR
SU APOYO Y CONFIANZA.
G R A C I A S.

A MIS HERMANOS Y CUÑADOS
POR TODAS LAS PEQUEÑAS
COSAS QUE NOS HAN LLENADO
DE FELICIDAD Y QUE HEMOS
COMPARTIDO.

A MIS SOBRINOS RUBENCITO,
ADAN DE LA TORRE, ADAN
MARTINEZ, LUPITA, DEYITA,
CESAR MOCTEZUMA Y AL MAS
PEQUEÑO DE TODOS ALVARITO.

A TODA MI FAMILIA CON CARÍÑO
Y AGRADECIMIENTO.

A TI GERARDO VERGEL ARENAS
POR HABER COMPARTIDO ALGUNOS
AÑOS DE MI VIDA, POR TU APOYO
Y AYUDA Y POR FORMAR PARTE
DE LA FUENTE INAGOTABLE DE
MIS SUEÑOS LOGRADOS

A TODOS MIS MAESTROS

INDICE

Introducción	1
Material y métodos	1
Micosis	2
Mucormicosis	5
Factores predisponentes	9
Patogénesis	12
Manifestaciones clínicas	13
Diagnóstico	15
Tratamiento	16
Pronóstico	18
Reporte de casos	19
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27

Introducción :

La mucormicosis es una **infección** causada por un hongo de la clase **Zygomycetos**. Estos organismos se distinguen por hifas no septadas. Los importantes en el hombre incluyen especies del género **Mucor**, **Rizhopus** y **Absidia**, todos del orden **Mucorales**. Este hongo es comunmente encontrado en el suelo, vegetales putrefactos, abono y piel de humanos sin patología. (1,2,3,4,5,6)

Este padecimiento es clasificado dentro de 7 categorías diferentes :

- I . Rinocerebral
- II. Pulmonar
- III. Gastrointestinal
- IV. Cutánea
- V . Sistema nervioso central
- VI. Endocarditis
- VII. Diseminada

La mucormicosis rinocerebral y a nivel de senos paranasales ha sido descrita por múltiples autores y todos ellos concluyen que es una enfermedad fatal a corto plazo.

Material y métodos :

Se describen 4 casos de pacientes con diagnóstico de certeza de Mucormicosis vistos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades C.M.N. siglo XXI, de Enero a Noviembre de 1994. Los pacientes son 3 hombres y una mujer con mucormicosis rinocerebral y de senos paranasales. A todos ellos se les realizo impronta y cultivo para hongos, tomografía computada y tratamiento quirúrgico definitivo.

Micosis

Las micosis son infecciones causadas por hongos que en general dependen de la situación del sistema de defensa del huésped, la vía de exposición y la virulencia del agente causal. Según la vía de entrada y el principal sitio de infección, las micosis se clasifican en cuatro categorías principales : superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas. La micosis, tema del presente trabajo, es una infección oportunista, poco frecuente y fulminante, producida por especies de hongos del orden de los mucorales de la clase Zygomycetos.

Haremos una breve reseña de las características de los hongos en general.

Casi todos los hongos existen en la naturaleza como saprofitos del suelo en forma de moho y pocos como parásitos en animales y seres humanos en forma de levaduras o esféricas, la mayor parte de las especies de hongos que causan enfermedad en seres humanos provocan infecciones oportunistas, y solo los dermatofitos se transmiten de un huésped a otro.

Como se comento anteriormente, el presente trabajo es acerca de una micosis oportunista la que se caracteriza por presentarse en pacientes cuyo sistema de defensa esta afectado.

Puede presentarse en quienes reciben corticoesteroides, citotóxicos, radioterapia ó antibióticos de amplio espectro para tratamiento de cáncer, trasplante de órganos, patologías inmunitarias o infecciones bacterianas crónicas. Los pacientes con leucemia, SIDA, enfermedad de Hoodgkin, neutropénia, otras hematopatías y diabetes, son propensos a sufrir micosis. Las principales micosis oportunistas son candidiasis, criptococosis y mucormicosis.

La patogenia de una infección micótica comienza con la introducción de hongos en el huésped humano por diversas vías, por una lesión en tejidos tegumentarios, por inhalación, a través del aparato gastrointestinal y por medios iatrogénicos. Por lo común la invasión de la piel se da en el contexto de abrasiones, quemaduras, traumatismo y cirugía. La piel normal contiene diversos ácidos grasos y lípidos que retrasan, la germinación de esporas de hongos adquiridas de fuentes ambientales. La barrera protectora puede sufrir daño por traumatismo lo que predispone a la superficie lesionada a sufrir invasión por hongos.

La inhalación de esporas de hongos, o fragmentos de hifas, es la característica distintiva de la infección causada por especies patógenas dimórficas verdaderas (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporothrix*, *Schenckii*, *Paracoccidioides brasiliensis*) y por los principales hongos oportunistas de los géneros *Aspergillus*, *Mucor* y *Rhizopus*. En los casos en los que se adquiere un patógeno micótico por inhalación, el tamaño de la partícula infecciosa y delimitar la magnitud del depósito en los pulmones es de gran importancia, el depósito de una célula o espора micótica en el alveolo no necesariamente provoca infección. Factores del huésped, como sustancias ténsoactivas, componentes séricos y macrófagos alveolares, pueden participar en la eliminación de la partícula micótica.

El diagnóstico se lleva a cabo con la obtención directa de lesiones para frotis, cultivos, biopsias o examen directo de las muestras, este último puede establecer el diagnóstico mucho antes que el cultivo, las preparaciones para dicho examen, incluye tinciones como la de Giemsa, ácido periódico de Schiff, la de metenamina de plata de Gomori y de blanco calcofluor. Otro método es el cultivo donde la muestra debe obtenerse antes del tratamiento antimicótico. El medio general para cultivo de hongos en el agar de Sabouraud a temperatura óptima (30 grados), debe durar por lo menos ocho

semanas para permitir la proliferación de hongos de crecimiento lento, También pueden usarse pruebas inmunológicas sin ser muy específicas. (1,2,3,4,5,6,7)

Mucormicosis

El término de mucormicosis propuesto por Baker, (1) se utiliza ampliamente para designar a las infecciones oportunistas producidas por hongos de la clase Zygomycetes, que incluye hongos del orden de los mucorales a la que pertenecen los 3 géneros patógenos de mayor importancia, Rhizopus, Absidia y Múcor (1,2,3,4) ocurre del 5 al 15% de las infecciones fúngicas (3).

El término phycomicosis es usado para denotar una infección por un organismo de la clase phycomycetes, que también incluyen una infección con Entomophthorales. Los organismos de este género (principalmente Basidiobolus y Delacroixia), se encuentran en regiones tropicales y producen lesiones granulomatosas localizadas, algunos de estos microorganismos producen obstrucción nasal con lesiones de la piel de la nariz o de las mucosas nasales, las mejillas o los labios superiores. Otros casos pueden afectar, senos paranasales o faringe. Se cree que estas lesiones comienzan con implante de esporas en heridas pequeñas o picaduras de insectos, por lo común las lesiones son autolimitadas y mejoran bien con tratamiento local. (5,6,7)

Por lo tanto el término mucormicosis es mas apropiado para indicar la patología mas grave y extensa (1,5,8).

Esta es una enfermedad relativamente rara con un resultado frecuentemente fatal y fulminante, es aguda, aunque Finn et,al, reportan dos casos de mucormicosis rinocerebral crónica con ostiomielitis y secuestro de hueso en 8 meses y dos años después del aparente control de la infección inicial. (9)

El factor que mas influye en la supervivencia de pacientes afectados al parecer es la patología subyacente, y no la edad, el sexo o el lado afectado. (10)

En pacientes que no tienen enfermedad subyacente, la supervivencia fue del 75%, en tanto que, en pacientes diabéticos fue del 60%. Para pacientes con otras

enfermedades subyacentes la supervivencia fue del 10% (5,7,11,12). La gran mayoría de los pacientes (95%) con mucormicosis rinocerebral tienen una enfermedad subyacente asociada, que puede ser generalmente, un desequilibrio hidroelectrolítico, metabólico o inmunológico.

Eisenberg,et,al, clasifican 6 diferentes síndromes clínicos, también Baker ha identificado 6 formas de mucormicosis en donde la única diferencia es que la primera clasificación menciona las formas de mucormicosis del SNC y endocarditis mientras que la segunda menciona la forma localizada (1,9,11). Para un análisis completo, clasificamos la Mucormicosis como se observa en la tabla 1.

Tabla 1

- I . Rinocerebral
- II. Pulmonar
- III.Gastrointestinal
- IV. Cutánea
- V . Sistema nervioso central
- VI. Endocarditis
- VII.Diseminada

en donde :

- I.- Mucormicosis rinocerebral es mas comunmente vista en pacientes con diabetes o con enfermedades hematológicas malignas. La vía de entrada mas usual es a través de la inhalación.
- II.- Mucormicosis pulmonar también es usualmente asociada con enfermedades hematológicas malignas o Diabetes Mellitus.

III.- Mucormicosis gastrointestinal frecuentemente reportada en pacientes con Kwashiorkor, desnutrición, amibiasis o uremia.

IV.- Mucormicosis cutánea, por quemaduras, es una importante causa de morbilidad y mortalidad, con diseminación de la quemadura a la viscera, una complicación común.

V.- Mucormicosis del SNC, aparentemente originada por la introducción intravenosa del hongo o por extensión de enfermedad rinocerebral.

VI.- Mucormicosis vascular o endocarditis, usualmente seguida por cirugía cardiovascular.

VII.- Mucormicosis diseminada es también asociada con enfermedades hematológicas malignas y Diabetes Mellitus. (1,2,9,10,13)

La mas frecuente es la rinocerebral, invariablemente ocurre en diabéticos, sobre todo con cetoacidosis, y en pacientes inmunocomprometidos como por ejemplo : leucemias, linfomas, neoplasias diseminadas, extensas quemaduras y por tratamiento prolongado a base de corticoesteroides. (14,15,16)

Los miembros de la clase Zigomycetes (orden mucorales, familia mucoraceae) pueden encontrarse en frutas en descomposición (sobre todo aquellas con alto contenido en azúcar), vegetales, pan viejo y estiércol. (1,2,3,4,5,6,12)

La familia mucoraceae surgió como agente patógeno en Estados Unidos en el decenio de 1940. La cepa mas aislada del orden de mucorales son los miembros del género *Rhizopus*, con mayor frecuencia *Rhizopus arrizus*. Los mucorales, que proliferan sobre todo como hifas no tabicadas, se reproducen de manera asexual por un esporangio multicelular redondo y pigmentado, que contiene un gran número de esporangiosporas. La hifas aéreas contiene múltiples esporangióforos, que producen el aspecto algodonoso. (5)

Los miembros de los géneros *Rhizopus*, *Absidia*, desarrollan rizoides o proyecciones similares a raíces que surgen de estolones, en tanto que el mûcor carece de rizoides. (1,2,5) (ver tabla 2)

Tabla 2 Los mucorales son saprofitos normales en el hombre

se caracterizan por :

- Hifas anchas y sin tabicar, onduladas y con ramificaciones en ángulo recto.
- Proliferan en un medio rico en glucosa y con un pH ácido.
- Generalmente se localizan en la cavidad oral, nariz, excremento y piel de individuos sanos.
- Poseen un activo sistema de reductasa de cetona.
- La mejor forma para demostrar hifas no tabicadas que invaden los tejidos, es con tinción de metenamfina de plata.

Factores predisponentes.

Los factores predisponentes que influyen en el desarrollo de la enfermedad, del presente trabajo, son :

1. Cetoacidosis.
2. Neutropenia.
3. Corticosteroides.
4. Agentes citotóxicos.
5. Desnutrición.
6. Quemaduras.
7. Prematurez.
8. Barreras epiteliales.
9. Infecciones intrahospitalarias.

Cetoacidosis.

La cetoacidosis por Diabetes Mellitus es el factor más comunmente asociado en el desarrollo de la enfermedad rinocerebral. La especie de *Rhizopus* tiene un activo sistema de reductasa de cetona, por lo tanto prolifera mejor en un pH ácido y en un medio rico en glucosa.

De los pacientes que presentan la forma rinocerebral, el 70% es en un estado de cetoacidosis. Una revisión de Abramson, et, al. muestran una disminución "in vitro" de la actividad fagocitaria de los polimorfonucleares (PMN) obtenidos de pacientes con cetoacidosis, y una disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes urémicos y diabéticos. Una disminución en el suero humano normal del factor micótico es también demostrado en pacientes con cetoacidosis. El nivel de este factor micótico es también visto correlacionado inversamente con la severidad de la enfermedad. La naturaleza bioquímica de este factor no es conocida.

La quimiotaxis anormal de los PMN y una disminución cualitativa de la actividad fagocítica de los PMN también es demostrado en diabéticos.

Neutropenia.

Krick y Remington, describen que el 90% de la diseminación de infecciones micóticas en pacientes con leucemia o linfoma, fue vista en pacientes que tenían los granulocitos en menos de 500/mm.

Corticoesteroides.

El mecanismo mayor por el que los corticoesteroides predisponen a la aparición de infecciones, pueden estar relacionado a efectos de supresión en la respuesta inflamatoria y/o a sus efectos diabetogénicos.

Agentes citotóxicos.

Las drogas citotóxicas son conocidas para deprimir ambas inmunidades, la humoral y la mediada por células, inducen neutropenia, y crea vías de entrada por interrupción de las barreras epiteliales.

Desnutrición proteínas - calorías.

En esta condición hay atrofia del tejido linfático y una severa disminución de la inmunidad mediada por células. La actividad bacteriana de los PMN está disminuida.

Quemaduras.

Los leucocitos de pacientes con quemaduras muestran una disminución en el contenido de enzimas : Beta-glucoronidaza, Fosfatasa ácida y lisosima. La alteración metabólica severa, secundaria al desequilibrio electrolítico, tal como el área quemada predispone a estos pacientes para infecciones.

Prematurez.

La mucormicosis ha sido vista en niños prematuros. Ellos tienen un alto riesgo de infecciones probablemente por un sistema inmológico inmaduro.

Barreras epiteliales.

La superficie epitelial intacta provee una efectiva defensa contra la invasión por hongos, la afectación de la barrera epitelial por cirugía, catéteres intravenosos, sonda Foley y ulceraciones en la mucosa, son frecuentemente responsables de la invasión micótica.

Infecciones intrahospitalarias.

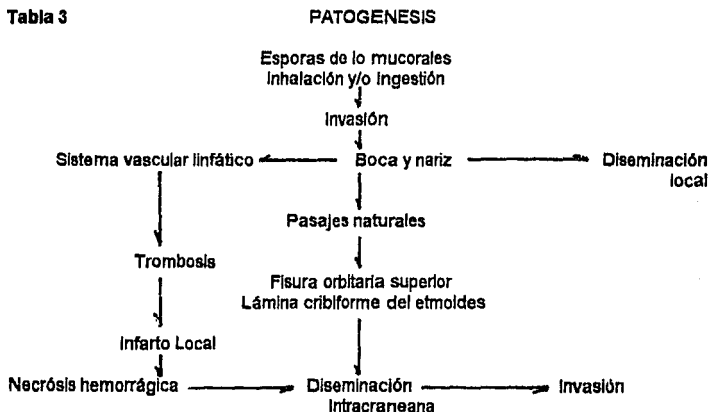
Estas han sido bien documentadas, Marchevsky, et, al. describen el acceso de mucormicosis por un catéter umbilical y también de un vendaje elástico en pacientes posoperados.(11)

Patogénesis.

Como se comentó anteriormente, la forma más común de mucormicosis es la rinocerebral, ésta se caracteriza por que inicia en la nariz, senos paranasales o paladar, se extiende dentro de la órbita y eventualmente dentro de las estructuras intracraneanas a través de la vena oftálmica, fisura orbitaria superior y lámina cribiforme del etmoides, una vez que las esporas entran en los tejidos, el microorganismo se torna angioinvasivo y tiene una predilección por la invasión de la lámina elástica interna de las arterias, linfático y venas. Esto provoca trombosis y necrosis hemorrágicas del tejido a causa de una oclusión arterial. El tejido necrótico provee un excelente medio de cultivo para este hongo y se disemina a lo largo de los vasos sanguíneos. (1,2,7,16)

Una afinidad de esta infección para la diseminación a lo largo de las fibras nerviosas ha sido recientemente sugerida. Tabla 3

Tabla 3



Manifestaciones clínicas :

Según Blitzler et.al., en su revisión de 170 casos recopilados de la literatura mundial y 9 casos propios, los signos de presentación más comunes fueron, afección de pares craneales (ceguera, oftalmoplejia y parálisis facial.), edema facial, proptosis, ulceración del paladar, o estupor. Otros son necrosis de cornetes o septum, cambios en la coloración nasal y fiebre.(1) En menos del 8 % se pueden presentar en sujetos sanos.

Complementando esto, las manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos son fulminantes con una duración aproximada de 10 días o menos, aunque puede tener un curso crónico de semanas o meses.(4,10,12). Usualmente es un padecimiento de 1 a 7 días caracterizado por cefalea unilateral, hiperemia, edema ocular, parestesia periorbitaria, epifora, rinores y epistaxis. El paciente puede presentar un estado letárgico, semicomatoso o comatoso. Dos terceras partes de los casos presentan celulitis orbito-facial o proptosis, además, es característico y probablemente diagnósticas las lesiones necróticas en paladar y mucosa nasal, casi siempre los senos frontal, etmoidal, esfenoidal y maxilar están involucrados.(1,2,7)

Existe parálisis del II,III,IV y VI par craneal y lesión de la primera y segunda rama del V nervio resultando en una disminución de la agudeza visual, oftalmoplejia interna y externa, anestesia corneal y anhidrosis.

Subsecuentemente parálisis del nervio facial y trombosis de la arteria carótida interna, con hemiplejía contralateral, esto se observa en una tercera parte de los casos. (2,6,7,8,9,12)

Povedano, et al., mencionan que en el 20% de los casos se encuentra afectada la arteria carótida interna, seno cavernoso, lámina cribosa, meninges y encéfalo, siendo esto mortal. El coma ocurre en cerca de dos terceras partes de los casos. (10,12,13,14,15,16,17,18,19)

Basados en De Weese*s, las manifestaciones clínicas las podemos resumir en :

- 1.- Somnolencia, dolor constante sobre los senos u órbita.
- 2.- Cambios nasales, con lesiones granulares o negruzcas.
- 3.- Costras negruzcas sobre septum nasal y cornetes con posible perforación septal.
- 4.- Exoftalmos.
- 5.- Parálisis del primero, segundo, tercero, cuarto y sexto par craneal.
- 6.- Agudeza visual disminuida.
- 7.- Hallazgos por tomografía computada.

Por lo que consideramos que la mucormicosis en su forma rinocerebral lo característico del cuadro clínico son tres síntomas principales :

- a) Celulitis orbitaria, oftalmoplejía, proptosis y disminución de la agudeza visual.
- b) Sinusitis paranasal.
- c) Ulceración palatina con o sin afectación de pares craneales.(17)

Recordando que la mucormicosis rinocerebral es la forma clínica mas frecuente y en mas del 75% aparece en pacientes con acidosis, especialmente en cetoacidosis diabética.

Diagnóstico :

Para llevar a cabo el diagnóstico se debe de tomar en cuenta la enfermedad de base, la evolución del padecimiento, así como la exploración física que revelará en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas anteriormente comentadas, como lesiones necróticas del paladar y de mucosa nasal, indicando así, realizar un examen histológico por impronta, biopsia o cultivo del material necrótico, para establecer el diagnóstico y distinguir así la mucormicosis de otras infecciones, ya que estas lesiones también pueden ser vistas en infecciones por *Pseudomona aeruginosa* y *Aspergillus*.

Siendo que los cultivos son solamente positivos en cerca del 15% de los casos incluyendo material de autopsia, en caso de ser un resultado negativo esto no excluye el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral. El *Rhizopus* es el hongo mas comunmente aislado, el cultivo es realizado en medio de Sabourand e incubado a una temperatura de 37° C por varias semanas.

Las pruebas serológicas para mucormicosis clínicamente no son valorables.

Ademas, un apoyo importante en el diagnóstico es el estudio radiológico de Senos Parasanales en donde los hallazgos según De Weese's que involucra el área sinusal nos permiten observar :

1. Engrosamiento nodular de la mucosa sinusal.
2. Ausencia de niveles de líquidos en los senos parasanales en posición erecta y
3. Osteólisis granular de la paredes sinusales.(1,2,4,6,7,8,9,10,12, al 19)

Las placas de Tomografía Computada son complemento en el diagnóstico de mucormicosis rinocebrebral. Estas permiten hacer la distinción de las diferencias entre los tumores y la infamación local micótica, así como determinar la extensión intracraneana de la enfermedad. Ademas que permiten valorar la eficacia del tratamiento.

Tratamiento :

El tratamiento básicamente inicia al sospechar clínicamente la patología, tema de la presente investigación, el control metabólico de la enfermedad de base es muy importante, de él depende instituir lo más pronto posible tratamiento quirúrgico de erradicación. También el tratamiento requiere mejorar las condiciones generales del paciente, como son : Acidosis, descontinuar terapia inmunosupresora, etc. Con ello se podrá iniciar tratamiento médico, intravenoso a base de Anfotericina B que es la única droga antimicótica que ha demostrado tener eficacia clínicamente . Sin embargo, no se descarta la posibilidad de usarla en forma local, que también ha sido reportada por varios autores como eficaz, usada en goteo, a una solución de 1 mg/ml (3,12,17). Al parecer su eficacia esta en relación en producir localmente esterilización, y solo debe usarse en el primer estadio de la infección, es decir, cuando se encuentre circunscrita a Senos Paranasales sin mayor extensión, evitando así la progresión y complicaciones intracraneanas de la propia enfermedad.

Se debe iniciar con dosis pequeñas de Anfotericina B intravenosa y gradualmente incrementaria. Primero se debe aplicar una dosis de prueba monitorizando signos vitales para evitar anafilaxia, la dosis recomendada varia en la literatura, sin embargo, múltiples autores coinciden en usar dosis inicial de 0.3 mg/kg el primer día dividida en dos dosis, ésta rápidamente se incrementa a 1 mg/kg/día hasta obtener una dosis acumulada de 2 a 4 gr. que se mantienen por tiempo indefinido siempre y cuando no se deteriore la función renal, la cual se puede presentar en el 80% de los casos, generalmente es reversible al suspender el medicamento. El grado del daño depende de la dosis total. La disminución de la dosis se recomienda cuando la creatinina plasmática sobrepasa los 3.5 mg/dl, para evitar síntomas de uremia. Si hay evidencia de insuficiencia renal significativa, la dosis deberá reducirse. El total de la dosis va a depender del propio

individuo, del control de la enfermedad subyacente y del procedimiento quirúrgico así como de los efectos secundarios de la droga que como ya se dijo es la nefrototoxicidad, hipokalemia y la supresión de la médula ósea. Otros efectos secundarios son fiebre, hipotensión y delirio que pueden ser confundidos con extensión intracraneana. La fiebre, cefalea, náusea y vómitos pueden ser reportados en el 80 % de los pacientes y la hipokalemia en el 20% de los casos. La droga también puede producir anemia normocítica normocrónica debido a supresión medular (3,5,12,17,18,19,20).

El tratamiento quirúrgico debe individualizarse de acuerdo al desarrollo de la enfermedad y a la extensión de la misma. Debe de ser en la mayoría de los casos radical y agresiva, eliminando todo el tejido blando y óseo comprometido. La exenteración de la órbita es requerida si existe evidencia de involucramiento ocular o signos de trombosis de la arteria retiniana. (1 al 19)

Algunos autores, mencionan un tratamiento complementario a base de Oxígeno Hiperbárico que ha demostrado tener un gran valor como fungicida en estudios in vitro. El tratamiento consiste en la exposición a una atmósfera con oxígeno absoluto del 100% por varias sesiones. El número de sesiones va de 6 a 24. Sus efectos colaterales son mínimos. Esto representa una modalidad en el tratamiento de la enfermedad por sus resultados benéficos. (15,18)

Pronóstico

Este dependerá de :

1. Diagnóstico oportuno.
2. Tratamiento agresivo con cirugía, Anfotericina B y
3. Diagnóstico de la enfermedad de base y su control.

La combinación de cirugía excisional y terapia antimicótica resulta en una mortalidad menor, pero se incrementa la morbilidad. Los diabéticos tienen un rango de sobrevida del 89%. Los pacientes con leucemia u otras enfermedades de inmunocompromiso la sobrevida es del 5%.

Reporte de casos :**CASO 1**

Masculino de 30 años de edad, originario de Zacatepec, Morelos, casado de ocupación chofer, hábitos higiénico-dietéticos regulares, toxicomanías negadas, con antecedente de Diabetes Mellitus no insulino dependiente de 3 años de evolución, tratada con hipoglucemiantes orales suspendido hasta hace 3 meses, Ingresó al servicio de Otorrinolaringología en Septiembre del 94, con padecimiento de 10 días de evolución, caracterizado por rinores anterior hialina inicialmente, posteriormente serohemática, fiebre no cuantificada sin predominio de horario y malestar general, acude con facultativo sin referir mejoría, de 5 días a la fecha presenta parestesias en hemicara derecha y dolor moderado así como astenia, adinamia, acude a su Hospital General de Zona donde se diagnóstica descompensación metabólica reportando glucosa de 655 mg/dl, motivo por el cual es enviado a esta unidad. A la exploración física se encuentra paciente en mal estado en general, presenta proptosis derecha, parálisis del I, III, IV, VI y VII pares craneales derechos, en nariz presenta septum anfractuoso con necrosis en su porción basal con abundantes costras purulentas, en la línea media de paladar presenta lesiones necróticas, de bordes mal definidos, se tomó muestra para cultivo el cual fue negativo, así como impronta siendo esta última positiva para mucormicosis, se realizó tomografía computada de Senos Paranasales en cortes axiales y coronales observando opacidad homogénea de antro maxilar derecho, con densidad de tejidos blandos, destrucción de pared lateral nasal y piso orbitario derecho, se realizaron exámenes de laboratorio reportando glucosa de 655 mg/dl. Leucocitos de 31700, Hb de 10.8 mg/dl. Se realizó procedimiento quirúrgico 24 horas posteriores a su ingreso, realizándose maxilectomía derecha, exenteración de órbita derecha más traqueotomía, el estudio histopatológico definitivo de biopsia quirúrgica reportó mucor sp. Como hallazgos quirúrgicos se encontró

abundante material necrótico en paladar duro, fosa nasal y piso orbitario, con destrucción ósea de lámina papiracea y pared lateral nasal derecha. Se proporciono tratamiento médico a base de Anfotericina B 1mg / Kg. de peso, se mantuvo bajo vigilancia estrecha, monitorización y control metabólico estricto, deteriorándose rápidamente desde el punto de vista neurológico y metabólico, permaneciendo hospitalizado por trece días, presentando paro cardiorespiratorio no reversible a maniobras, dándose de alta por defunción.

CASO 2

Se trata de paciente masculino de 48 años de edad, originario del estado de Guerrero, casado, de ocupación vigilante, con hábitos higiénico-dietéticos deficientes, toxicomanías positivas, con antecedente de Diabetes Mellitus no Insulino dependiente de 5 años de evolución tratada con hipoglucemiantes orales y dieta en forma inadecuada, Ingres a al servicio en Julio de 94 con un padecimiento de 1 mes de evolución caracterizado por aumento de volumen en hemicara derecha, proptosis derecha, equimosis y mal estado general. En su hospital general de zona se realizó Caldwell - Luc derecho con toma de biopsia positivo para mucormicosis, a la exploración física se encuentra, paciente de edad aparente igual a la cronológica en mal estado general, nariz con desviación del septum en bloque a la izquierda, obstructiva, destrucción de la pared lateral derecha, abundantes costras purulentas y fétidas, en boca comisura desviada a la izquierda, incisión quirúrgica en surco gingivolabial derecho con pérdida de sustancia y abundante material purulento.

Parálisis del III, IV, VI y VII pares craneales. La evolución del paciente se deterioro rápidamente, se tomaron exámenes de laboratorio reportando alteración de la glucosa con 159 mg/dl, creatinina de 5.4 mg/dl, se realizó tomografía computada de control en

donde se observó destrucción de pared lateral nasal derecha, pérdida de pared anterior de antro maxilar derecho, ausencia de piso orbitario derecho y opacidad de celdillas etmoidales derechas y antro maxilar izquierdo con densidad de tejidos blandos. Todo esto en cortes axiales y coronales, se reporto Impronta positiva y cultivo negativo.

Fue sometido a procedimiento quirúrgico de urgencia, realizándose maxilectomía derecha, exenteración de órbita derecha, Caldwell - Luc izquierdo más traqueostomía.

Los hallazgos quirúrgicos fueron necrosis del paladar blando y duro derecho, necrosis de mucosa antral, pared lateral de nariz derecha y celdillas etmoidales, quemosis extrema de ojo derecho. El manejo médico fue a base de Anfotericina B (1 mg x Kg. de peso), mas control metabólico. Estudio histopatológico positivo para mucor sp .

Permanecio hospitalizado durante dos meses, realizando controles de laboratorio cada tercer día hasta lograr su compensación metabólica, el paciente fue egresado el 06/09/94 por mejoría.

CASO 3

Se trata de paciente masculino de 78 años de edad, originario del estado de Guerrero, de medio socioeconómico bajo, hábitos higiénico-dietéticos deficientes, tabaquismo positivo, diabético no insulino-dependiente de 3 años de evolución, manejado con hipoglucemiantes orales en forma Irregular. Ingresa al servicio de Otorrinolaringología en Julio del 94 por un padecimiento de 45 días de evolución caracterizado por polidipsia, polifagia. poliuria, obstrucción nasal bilateral, edema de región malar izquierda con cambios de coloración. A la exploración física se observó septum. con desviación en bloque a la derecha y abundantes costras necroticas, lesión ulcerada en paladar duro, bordes definidos, rínores posterior purulenta y edema periorbitario, parálisis del II, III, IV y

VI par craneal izquierdo. Se reportó Impronta negativa al igual que el cultivo, sus exámenes de laboratorio reportaron glucosa de 317 mg/dl, Hb de 10.8 mg/dl, se realizó tomografía computada de senos paranasales reportando opacidad de antro maxilar y celdillas etmoidales izquierdas, piso orbitario erosionado. Se somete a procedimiento quirúrgico 1 semana posterior a su ingreso llevando a cabo maxilectomía izquierda y exenteración de órbita izquierda, los hallazgos fueron necrosis de mucosa antral, hueso palatino y piso orbitario izquierdo, el estudio histopatológico fue positivo para mucor sp. El tratamiento médico fue a base de Anfotericina B a 1mg/kg, control metabólico estricto sin embargo, su deterioro fue progresivo, permaneciendo hospitalizado por 15 días dándose de alta por defunción.

CASO 4

Se trata de paciente femenino de 73 años de edad, originaria y residente del estado de Guerrero de medio socio-económico bajo. Diabética de 3 años de evolución no insulino-dependiente con control inadecuado, ingresa al servicio en Abril del 94 por padecimiento de 1 mes de evolución caracterizado por poliuria, polifagia, polidipsia, rinorrea anterior y posterior purulenta y fétida, pérdida ponderal, aumento de volumen de hemicara derecha y proptosis derecha. A la exploración física se observa destrucción de la pared lateral nasal derecha, abundantes costras necróticas, lesión necrótica en paladar duro, proptosis derecha, paresia del VI par craneal y edema periorbitario derecho. Se estableció diagnóstico de mucormicosis rinocerebral por Impronta positiva sin especificar el género del hongo, el cultivo fue negativo, se realizó tomografía computada de senos paranasales donde se observó opacidad de antro maxilar derecho y celdillas etmoidales ipsilaterales y destrucción de pared lateral derecha. Se maneja a base de Anfotericina B a 1 mg/Kg. de peso, control metabólico y fue sometida a procedimiento quirúrgico,

realizándosele maxilectomía derecha, teniendo como hallazgos destrucción de pared lateral derecha, abundante material necrotico, piso orbitario derecho respetado, el histopatológico reporto mucor sp. Presentando una evolución satisfactoria permaneciendo hospitalizada por un mes dándose de alta por mejoría.

Discusión :

La mucormicosis es una infección micótica oportunista, fatal a corto plazo, debido a un hongo de la clase Zigomicetes, de la familia Mucoraceae, con tres géneros patógenos principales Mucor, Absidia, Rhizopus, siendo el más frecuente Mucor. Presenta una variedad de formas clínicas Rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, diseminada, etc.,. Siendo la más frecuente la Rinocerebral. Esta es adquirida por ingestión o inhalación de esporas, produciendo un cuadro clínico devastador en la mayoría de los casos siendo estos por la naturaleza angionvasiva del hongo.

Ha sido asociada con múltiples enfermedades que se caracterizan por comprometer el estado inmunológico del paciente así como por predilección del estado de cetoacidosis principalmente visto en pacientes diabéticos, mal controlados en la mayoría de los casos. Se presentan cuatro casos de pacientes con diagnóstico de certeza por estudio histopatológico de mucormicosis rinocerebral, que tienen en común compartir Diabetes Mellitus descompensada, en relación a la literatura ésta asociación se reporta en el 75% de los casos, su padecimiento es de corto tiempo y de inicio en senos paranasales y/o paladar con invasión retrorbitaria como se describe en la literatura.

Los signos clínicos de compromiso retrorbitario incluyen celulitis periorbitaria, proptosis y oftalmoplejía involucrando II, III, IV y VI par craneal, estas manifestaciones se presentaron en nuestros casos. El diagnóstico se realizó gracias al cuadro clínico de corta duración, a la agresividad del mismo y a la patología de base, así como a los hallazgos de la exploración física que fueron principalmente necrosis de mucosa del paladar y nasal, y destrucción ósea. En los cuatro casos se tomó tejido para llevar a cabo impronta y cultivo, en tres casos la impronta fue positiva y en todos los casos el cultivo se reportó negativo, recordando que la sensibilidad de los cultivos se reporta en la literatura en el 15% de los casos. El estudio histopatológico fue positivo en los cuatro casos.

El tratamiento como se menciona en la literatura fue a base de control metabólico, así como desbridación quirúrgica de todo el tejido óseo y de partes blandas con necrosis, el uso de Anfotericina B a dosis recomendadas en la literatura.

La mortalidad en nuestros casos fue del 50%, su manejo fue en forma integral, en conjunto con el servicio de Medicina Interna y Maxilofacial ya que la morbilidad se incrementó por lo agresivo de la cirugía, requiriendo el uso de prótesis maxilar y ocular en uno de nuestros casos y en otro solo requirió uso de prótesis maxilar, mejorando con ello su estado físico, estético y mental.

Consideramos que lo importante de esta patología además de ser poco frecuente, es que en la literatura se reportan casos aislados recopilados en varios años, los casos más representativos son los reportados por Blitzler et al, en una década, siendo en total 179 casos e Ishida et al, quienes reportan un total de 5 casos en un lapso de tiempo de 3 años, sin embargo, en nuestra investigación observamos 4 casos en un lapso de 10 meses, poco tiempo, en donde todos ellos comparten, como ya se dijo, Diabetes Mellitus y en algunos de ellos un diagnóstico erróneo al inicio de su padecimiento, por lo que podemos destacar que lo más importante de esta patología es el diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

Conclusiones :

La mucormicosis es una enfermedad micótica fatal, poco frecuente, con una alta mortalidad en sus distintas formas de presentación, siendo la mas común la rinocerebral asociada a Diabetes Mellitus en la mayoría de los casos, en la literatura se reporta con una mortalidad del 40 % y una sobrevida del 60 % .

En nuestros casos se observo una mortalidad del 50 %, y en todos ellos la enfermedad asociada fue Diabetes Mellitus, sus manifestaciones clínicas al igual que el tiempo de evolución fueron muy similares entre ellos y no muy distintas a los reportes de la literatura mundial. Por ello enfatizamos que los mas importantes en esta patología es el diagnóstico oportuno, el manejo adecuado de la enfermedad de base y el uso combinado de Anfotericina B y tratamiento quirúrgico extenso.

Bibliografía :

- 1.- Blitzler, Andrew, Lawson, R.Meyers, S.Biller.,: Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980., 90 : 635 - 648.
- 2.- Eisenberg, Lee, Wood, Terry, Boles.,: Mucormycosis. *Laryngoscope*. 1977; 87 : 347 - 56.
- 3.- Cuadrado, Luis M, Guerrero, Antonio, López García, Martín Francisco, Palau Enrique ; Cerebral mucormycosis in two cases of Acquired Immunodeficiency syndrome. *Arch. Neurol.* 1988., 45 :109 - 111.
- 4.- Karam, Farid, Chmel Herman : Rhino-orbital cerebral mucormycosis. *Ear, nose and throat Journal.* 1990, 69 : 187 - 193.
- 5.- Blitzler, Andrew, et al.,: Micosis de cabeza y cuello. *Clinicas otorrinolaringológicas de Norteamérica. Interamericana.* 1993., 6 : 1011 - 1041.
- 6.- Mucormycosis. *Lancet.* 1986 ; 14 : 1362 - 1363.
- 7.- Mandell, Gerald L , et al.,: Agents of mucormycosis and related species. *Principles and practice of infectious diseases. Jhon Willey & Sons.* 1979 ; Vol. 2 : 2008 - 2014.
- 8.- Abedi, Esrafil, Sis Manis A.,Pastore P.,K. W. Chol.,: Twenty-five years' experience treating cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Laryngoscope.* 1984 ; 94 : 1060 -1062.
- 9.- Finn, Douglas G, C. Farmer, Durham.,: Chronic mucormycosis. *Laryngoscope.* 1982 ; 92 : 761 - 763.
10. Povedano Rodríguez, B.R. Mellado Rubio, E. Cantillo Baños, P. López Villarejo., : Mucormycosis ríno cerebral. a propósito de un caso. *Anales ORL Iber - Amer.* 1991 ; 18 : 139 - 146.

11. McNulty, et al.,: Rhinocerebral mucormycosis : Predisposing factors. *Laryngoscope*. 1982 ; 92 :1140 - 1143.
12. Friedman, eta al.,: Sinusitis. *Annv. Rev. Med.* 1991 ; 42 : 471 - 89.
13. R. Lepera, et al .,: Curación de una mucormicosis ótica en un paciente con leucemia aguda mieloblástica. *Sangre*. 1985 ; 30 (3) : 363 - 366.
14. V. Pintado, et al , : Mucormicosis rinocerebral y neoplasia hematológica. *Sangre*. 1991 ; 36(2) :141 -144.
15. Couch, eta al. : Rhinocerebral mucormycosis whit cerebral extension successfully treated whit adjunctive hiperbaric oxigen therapy. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surgery*. 1988 ; 114 : 791-794
16. J.R. Weinberg, et al.: Rhinocerebral mucormycosis Diabetes Mellitus and adrenogenital syndrome *B.J.C.P.* 1993 ; 47 (2).
17. Ishida Minoru, et al. : Five cases of mucormycosis in paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1993 ; Suppl. 501 : 92 -96.
18. De la Paz , Et al.: Adjunctive hiperbaric oxygen In the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *American Journal of Ophthalmology*. 1992 ; 114 :208 - 211.
19. Tyson James, et al,: Recurrent mucormycosis of the paranasal sinuses In and Immunologically competent host. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1992 ; 107 (1) : 115 - 119.