



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRESENCIA DE
HONGOS MUCORALES EN LAS FOSAS NASALES DE
PACIENTES DIABETICOS DESCOMPENSADOS,
PACIENTES DIABETICOS CONTROLADOS E
INDIVIDUOS SANOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
JAVIER ARAIZA SANTIBAÑEZ



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE Dr Manuel Wong Chio

SECRETARIO M en C José Alexandro Bonifaz Trujillo

PRIMER VOCAL QFB Abel Gutiérrez Ramos

PRIMER SUPLENTE QFB Maíte Astirraga Zavaleta

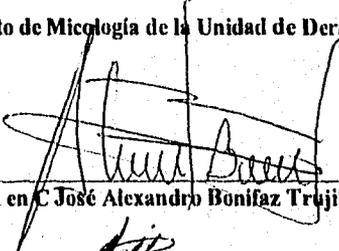
SEGUNDO SUPLENTE QFB Misacl González Ibarra

Sitio donde se desarrollo el tema:

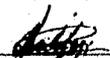
Hospital General de México SSA

Departamento de Micología de la Unidad de Dermatología

ASESOR


M en C José Alexandro Bonifaz Trujillo

SUSTENTANTE


Javier Araiza Santibáñez

DEDICATORIAS

A mis padres:

Herlinda Santibáñez V.: por tu fuerza, tu valor, tu fe en mí, tu amor.

Javier Araiza V.: tu ejemplo de lucha y superación, pero sobre todo tu abnegación hacia tus hijos te mantienen vivo en nosotros y nuestras obras.

A mi hermana:

Marcela y Rafael por apoyarme, ser mis cómplices y junto con mis sobrinos (Marcela E., Oswaldo R. y Ma. Fernanda) formar mi pequeño y sólido núcleo familiar.

A mi familia cercana:

Ma. Virginia Falfán B., esposo e hijos.

Rosa Barbeyto R. (mi segunda madre).

Rosario Bonilla C., esposo e hijo.: por enseñarme la decencia, las buenas costumbres, la educación (y también lo bueno lo malo de todo ello).

A la familia González Aguilar:

Por complementar en muchos sentidos mi núcleo familiar, especialmente Sra. Lidia, Lulú y Miguel.

A mis compañeros de estudio:

Antonio P.A., René M. L., Abel V., Ernesto J., Irma G., Verónica R., Pablo C. B., Juan B., Claudia D., Mary Paz F. R., Samuel E. S., Carlos G., Pilar V., Alma S., Lorena V., Irma R., Gerardo G., Omar G., Gerardo C., Euclides A., Rigel G., Manuel F., Alejandro C., Adolfo P., Jessica C., Areli V., Guadalupe A.A., por su fidelidad sonrisas y brazos bajo y sobre los hombros.

A mi segunda familia:

Antonio P.H., Arturo C.P., José Manuel M. B., Lenin J., Enrique S.V., Antonio A. B., Ricardo M. O., Antonio A., Antonio R., Alberto L., Manuel T., Miguel Angel M., Gerardo R. V., Alejandro L. B., Ernesto F., Marcelino P. B., Francisco P. B., Jorge, Héctor M. R., Rvdo. J. M. Guevara. Gracias por llenar mi corazón y mi vida.

A Miguel Angel Mendoza G.:

Por moldearme, soportarme, apoyarme; aceptando las burlas, groserías y disgustos que a mi me tocaban, dandome mis triunfos, alegrías y alabanzas.

A Heriberto A. R., Lorenzo G., Carlos, Ma. del Pilar H. de B., José Luis S., Por su ayuda incondicional y desinteresada.

Al Hospital General de México:

Secretarias, Residentes, Doctores (maestros y amigos), Trabajadoras Sociales, Enfermeras, Afanadoras y toda persona que me sonrie o saluda con sinceridad.

A ti Amor de mi vida:

Por ser mi alfa y omega, tu entrega incondicional, por mostrarme que así como el sol, la luna también tiene otra belleza, gracias por el amor y toda la felicidad que siempre me proporcionas. Eres todo para mi.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por que:

Tocando, las puertas se me han abierto,
pidiendo, se me ha dado,
y hablando, he sido escuchado.

El Reino de Dios es el grano de mostaza: pequeños principios, gran final.

A mi Madre:

Tú me has dado todo enseñándome lo que es la bondad y la nobleza
manteniendo siempre la frente en alto.

Al M. en C. José Alejandro Bonifaz T.:

Por ser mi maestro, por compartir conmigo sus conocimientos, afecto,
experiencias y depositar su confianza en mí.

A las familias:

Bonifaz Alvarez, Granados Portillo, González Aguilar, Alfaro Becerra,
Flores Romero; por permitirme formar parte de ustedes dándome cariño
y comprensión cuando más lo necesité.

CONTENIDO

DEDICATORIAS	I
AGRADECIMIENTOS	IV
CONTENIDO	V
CAPITULO I MARCO TEORICO	1
INTRODUCCION	2
DEFINICION DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACION	5
OBJETIVOS	6
HIPOTESIS	7
I.1 ANTECEDENTES HISTORICOS	8
I.2 MICOLOGIA	10
I.3 ASPECTOS INMUNOLOGICOS	15
I.4 ASPECTOS CLINICOS	19
I.5 DIAGNOSTICO	25
I.6 TRATAMIENTO	28
CAPITULO II METODOLOGIA	32
II.1 METODOLOGIA	33
CRITERIOS DE INCLUSION	33
CRITERIOS DE EXCLUSION	34
II.2 TOMA DE MUESTRA	35
II.3 FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS	37
CAPITULO III RESULTADOS	39
RESULTADOS	40
CAPITULO IV DISCUSION	59
DISCUSION	60
CAPITULO V CONCLUSIONES	65
CONCLUSIONES	66
APENDICE	67
BIBLIOGRAFIA	70
INDICE	78

CAPITULO I
MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La mucormicosis es un padecimiento de baja morbilidad y alta mortalidad, es causado por un grupo de hongos perteneciente a los *Zigomycetes* del orden *Mucorales*; estos son hongos que con regularidad se encuentran en detritus vegetal, como contaminantes de alimentos y sus esporas se transportan a través del aire. Esta enfermedad se presenta por lo regular en pacientes con estados severos de inmunosupresión, pero sobre todo (85%) en pacientes diabéticos descompensados, la patogenia de este padecimiento es poco conocida; por lo regular se atribuyen ciertos factores de adaptación de los hongos, a los estados de descompensación de estos pacientes, sin embargo el papel de los mucorales, en relación a vías de entrada y cambios morfológicos son poco conocidos.

El objetivo de este trabajo es investigar la flora micológica, con el particular interés de identificar los hongos mucorales de senos paranasales en tres grupos de pacientes: diabéticos descompensados, controlados e individuos sanos, con el propósito de determinar la presencia de éstos como flora habitual o pasajera, para poder posteriormente plantear una hipótesis de los mecanismos de patogenicidad, de la posible manera en que los mucorales actúan, así como tener datos que muestren la existencia de diferencias

significativas entre estos microorganismos, en cada uno de los grupos de pacientes en estudio.

Con este estudio se pretende generar una nueva línea de investigación en este padecimiento para posteriores trabajos que nos den más información acerca de la mucormicosis y que repercutan en diagnósticos más tempranos para poder obtener mayores éxitos terapéuticos.

DEFINICION DEL PROBLEMA

La mucormicosis es un padecimiento que afecta en forma secundaria a pacientes que presentan deficiencias en su sistema inmunológico, debidas a inmunosupresiones, terapias prolongadas con citotóxicos, antibióticos, y particularmente, pacientes con cetoacidosis diabética; en ésta última condición es donde el dismetabolismo presente, origina un estado favorable para el establecimiento y desarrollo de hongos mucorales, que posteriormente causan mucormicosis.

JUSTIFICACION

Con el presente estudio se intentó establecer una relación entre la diabetes no controlada y la presencia de hongos mucorales en las fosas nasales de pacientes diabéticos, lo cual condujo a una correlación en los aislamientos que repercutirá en diagnósticos cada vez más tempranos de mucormicosis; así mismo, se disminuirían las complicaciones clínicas, las cuales suelen ser de difícil tratamiento, rápida evolución y alta letalidad.

OBJETIVOS

- ◊ Establecer la proporción de hongos mucorales en las fosas nasales de pacientes diabéticos descompensados, en comparación con pacientes diabéticos controlados y usando como control un grupo de individuos sanos.

- ◊ Indicar el género al que pertenecen los hongos mucorales y la proporción de cada uno.

- ◊ De acuerdo a los resultados, analizar si la cetoacidosis metabólica es un factor determinante para el establecimiento de los hongos mucorales.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀).- La proporción de hongos mucarales presentes en las fosas nasales de las diabéticas descampensadas es similar a la de las individuos sanas a diabéticas controladas, ya que la cetoacidosis diabética no favorece la presencia de hongos mucarales en dichas pacientes.

Hipótesis alterna (H₁).- La proporción de hongos mucarales presentes en las fosas nasales de las diabéticas descampensadas será mayor que la de las individuos sanas a diabéticas controladas, ya que la cetoacidosis diabética favorece la presencia de hongos mucarales en dichas pacientes.

I.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los primeros casos reportados de mucormicosis fueron a principios del siglo XIX, cuando en 1815 se describió el primer caso en una ave; posteriormente se reportaron casos en humanos; en 1847 Sotyer hizo la descripción de una mucormicosis pulmonar hallada en una antigua cavidad, aunque fue confundida con una aspergilosis¹. En 1855, Kurchenmeister expuso un caso de un paciente con cáncer pulmonar; denominó como *Mucor* al microorganismo aislado; realizó dibujos de hifas cenocíticas y esporangios; más tarde², en 1877 Fûrbryger hizo la descripción clínica y micológica de dos casos pulmonares¹, posteriormente Lichtein aisló mucorales desarrollados en pan, efectuó estudios de la enfermedad experimentando en conejos y acuñó los términos de *Mucor corymbifera* y *Mucor rhizopodiformis*²; sin embargo, no es sino hasta 1885 cuando Paltauf reportó una variedad gastrointestinal diseminada, creó el término de mucormicosis y describió el primer caso rinocerebral diseminado y letal; no obtuvo el cultivo pero denominó al hongo *Mucor corymbifera* (hoy *Abstinia corymbifera*)^{1,2}. En 1886 Lindt describió *Mucor pusillus* y *Mucor racemosus* en seres humanos y animales. En 1895 Herla aisló *Mucor sp.* de una caverna pulmonar de una mujer que murió por cáncer hepático. Sin embargo, en 1943 Gregory, Golden y cols., comunicaron por primera vez un estudio clínico formal de 3 casos de mucormicosis rinocerebral observados en

el Hospital John Hopkins de Baltimore; este trabajo es considerado como clásico en los anales médicos de esta enfermedad, ya que describe claramente la clásica tríada: diabetes mellitus, infección orbital y meningoencefalitis^{2,3}.

En 1956 Emmons acuñó el término de ficomicosis para designar a los padecimientos causados por hongos tradicionalmente colocados en la clase *Phycomycetes*, la cual incluía infecciones por *micorales* y *entomophtorales*. Actualmente, dicho término no es muy aceptado por los taxonomistas, ya que los hongos agrupados en esta clase se han transferido a 2 subdivisiones: *Zygomycotina* y *Mastigomicotina*².

A principios de la década de los 60, este padecimiento fue considerado como una rareza médica, sin embargo se ha convertido en una enfermedad cada vez más frecuente, ésto como consecuencia del aumento de población con inmunidad reducida y por el incremento de pacientes con diabetes mellitus⁴.

En nuestros días, la mucormicosis se ubica dentro de las cuatro micosis más comunes en un hospedero inmunocomprometido; está precedida en frecuencia por candidosis, aspergilosis y criptococosis⁴.

I.2 MICOLOGIA

La mucormicosis (también llamada zigomicosis, hifamicosis o micosis "destruens")^{1,2} es un padecimiento causado por un grupo de hongos oportunistas pertenecientes a la clase de las *Zygomycetes*, orden *Mucorales*, familia *Mucoraceae*, dentro de la cual se encuentran cuatro géneros y varias especies, de las cuales, las aisladas con más frecuencia son: *Rhizopus arrhizus*, *Mucor circinelloides* y *Absidia corymbifera*^{1,5} (Fig. 1).

Los hongos mucorales presentan reproducción sexual y asexual, la primera (Fig. 2A) se encuentra influenciada por factores ambientales como la luz, temperatura, pH, concentración de CO₂ y principalmente la deficiente nutrición del hongo, entre otros; está caracterizada por la formación de las gametangias multinucleadas, estructuralmente similares, pero que se pueden diferenciar por su tamaño; dichas gametangias, se producen como dilataciones terminales en las extremas de las hifas o ramas hifales compatibles, éstas se atraen y se ponen en contacto, una vez que se han formado las gametangias, las paredes que las separan se disuelven, y de esta manera el contenido celular de ambas se fusiona formando una sola célula, en la que se lleva a cabo la formación de núcleos diploides

(caricogamia). Posteriormente, alrededor del protoplasma de esta célula se forma una gruesa pared transformándola en zigosporo⁶ (Fig.2A).

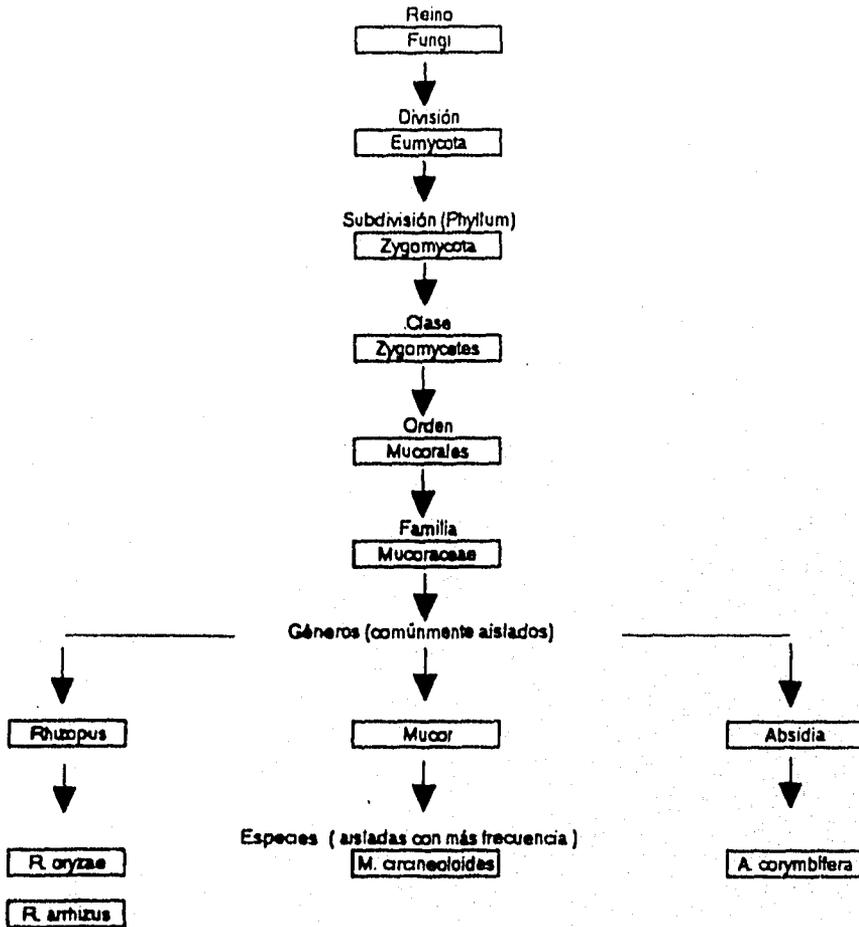


Figura 1. Ref. (1,2,4)

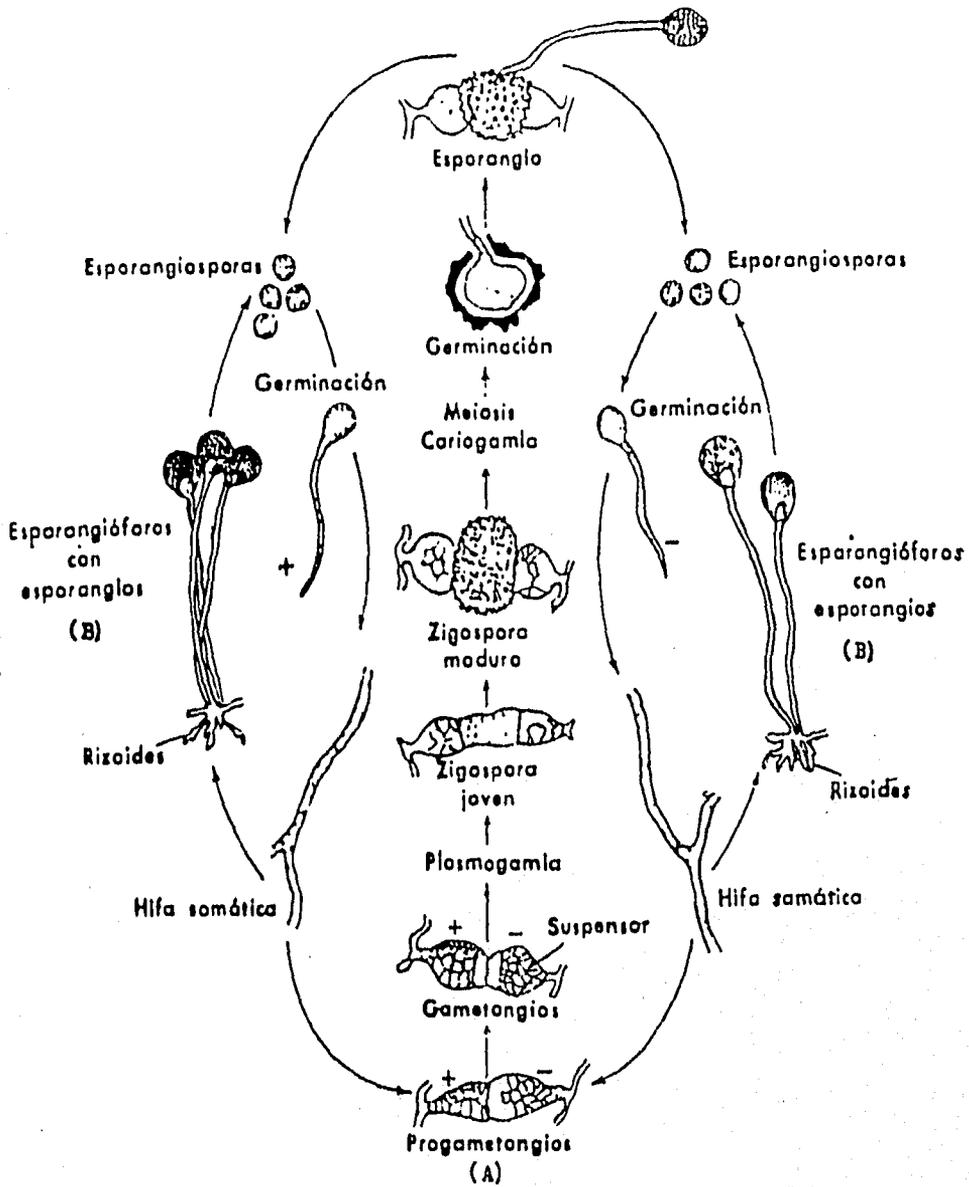


Figura 2. Reproducción sexual (A) y asexual (B) de hongos mucorales, Ref. (6)

En 1904 Blakeslee⁶ denominó como homotálicas a las especies que eran capaces de producir zigosporas sobre el mismo talo y heterotálicas a aquellas que requieren 2 talos compatibles para formar zigosporas, debido a que no podían distinguirse morfológicamente las llamó positivas (+) y negativas (-).

Burgeff⁶ en 1924 demostró la existencia de una sustancia difusible, la cual probablemente es responsable de la iniciación sexual en los mucorales, posteriormente se ha encontrado más información relativa a la naturaleza hormonal del proceso y la manera en que éstas hormonas funcionan.

Después de un período de incubación, la zigospora germina y de ella brota un esporangióforo, el cual desarrolla en su extremo un esporangio, llamado esporangio terminal. Durante el proceso de germinación de la zigospora tiene lugar la meiosis⁶.

Aún no se sabe con exactitud que factores inician la reproducción asexual; sin embargo, diversos estudios muestran que los factores ambientales (como son: temperatura, humedad y luz) influyen favoreciendo o bien inhibiendo esta forma de reproducción⁶.

La reproducción asexual (Fig. 2B) está dada por la formación de esporangiosporas; las cuales son diferentes en forma, tamaño, ornamentación y color; por lo regular son globosas u ovoides, aunque también las hay cilíndricas, algunas son longitudinalmente estriadas y otras tienen largas cerdas hialinas en cada polo⁶.

La producción de las esporangiosporas se lleva a cabo por la división del protoplasma esporangial en pequeñas porciones uninucleadas, las cuales posteriormente se tornan multinucleadas por división nuclear, o bien que se formen directamente multinucleadas⁶.

La liberación de las esporangiosporas se lleva a cabo por destrucción de la pared esporangial; algunos mucorales tienen sus esporas inmersas en líquido, el cual se seca y deja las esporas firmemente unidas entre sí, y a la columnela; en otras especies las esporas forman una masa seca pulverulenta, por lo que son fácilmente dispersadas por las corrientes de aire⁶.

I.3 ASPECTOS INMUNOLOGICOS

En el humano, las esporas de estos hongos son contaminantes permanentes de todas las superficies y orificios del cuerpo⁷, además al ser inhaladas, se depositan en la superficie de la mucosa de la nasofaringe, paladar o senos paranasales⁸, volviéndose saprófitos de éstas; cuando las células fúngicas pasan las barreras mecánicas del cuerpo humano, como lo son piel, mucosas y sus secreciones, ocurre una respuesta inflamatoria que está dada por mediadores químicos, los cuales permiten la migración de células fagocíticas de la circulación a los espacios intersticiales del sitio de la infección; la acumulación de fluidos lleva cierta cantidad de factores séricos no específicos, que aumentan el contacto con el microorganismo patógeno, algunos de estos factores son la properdina, lactoferrina y transferrina⁹.

Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos son las principales células fagocíticas involucradas en la ingestión y destrucción de agentes patógenos microbianos. Los neutrófilos constituyen la primer línea de defensa del hospedero⁹.

La fagocitosis puede ocurrir una vez que la célula microbiana comienza a atacar al neutrófilo, por lo que pequeños pseudópodos alrededor de la célula extraña, la engullen formando un fagosoma, entonces ocurre la degranulación del neutrófilo, los lisosomas migran al fagosoma fusionando su

membrana con esta, por lo tanto forman un fagolisosoma que descarga sus contenidos microbicidas. Después de la fagocitosis, los neutrófilos generan también una descarga de metabolitos oxidativos asociados con la producción de peróxido de hidrógeno⁹.

Un ejemplo de la patogenia de la enfermedad la da la cortisona, la cual estabiliza las membranas lisosomales dentro de las células fagocíticas, impidiendo la fusión de las lisosomas con los fagosomas, los cuales contienen esporas fúngicas, ésto permite el establecimiento de la infección y la subsecuente proliferación de hifas en el tejido⁹.

En otros casos de mucormicosis, los PMN se observan alrededor de hifas gruesas en el tejido necrótico, éstas son demasiado largas para ser ingeridas por las células fagocíticas, sin embargo, se ha demostrado in vitro, que los neutrófilos pueden atacar dañándolas, al vaciar sus contenidos sobre ellas⁹.

Estudios en animales a los cuales se les inoculó una gran cantidad de esporas por vía intravenosa (I.V.) muestran altas concentraciones de esporas en hígado y bazo; sin embargo, las lesiones que contenían proliferación de micelio eran encontradas en el cerebro, riñones y el corazón; esto concluyó que la localización del hongo se vió influenciada por variaciones locales en

que la localización del hongo se vió influenciada por variaciones locales en la respuesta inmune, tanto por la presencia de componentes del tejido que afectan el desarrollo del hongo⁹.

Experimentos en ratones con defectos inmunológicos por células T, demostraron que éstos no fueron más susceptibles a la infección letal aguda que los animales normales, esto sugiere que la respuesta de linfocitos T no juega un papel de importancia en la resistencia de mucormicosis (9), sin embargo, los pacientes afectados por mucormicosis tienen diferentes niveles de decremento en su inmunidad celular¹⁰.

En los diabéticos descompensados la cetoacidosis impide la movilización de los leucocitos PMN al área invadida y favorece el desarrollo de los mucorales¹¹; esta misma condición de pH ácido afecta de manera importante la capacidad que tiene la transferrina para ligar hierro, con lo cual afecta aún más la movilización de los PMN¹²; en el tejido local hay acumulación de granulocitos y fibroblastos, así mismo, se ha demostrado *in vitro*, que la actividad fagocítica de los PMN también está disminuida¹³.

Existen reportes de un factor sérico presente en el suero humano, el cual inhibe el desarrollo de ciertos mucorales, aun cuando se calienta a 50°C por 30 minutos para inactivar el complemento; los más afectados son los

miembros del género *Cunninghamella* y *Absidia*, siendo más resistentes (aunque también se vean afectados) las especies del género *Rhizopus*¹⁴; este factor sérico se encuentra inhibido en los pacientes diabéticos cetoacidóticos¹³.

Por otra parte, estudios efectuados en conejos a los que se les inocularon esporas de *Rhizopus arrhizus* y otros mucorales, al ser inducida la hiperglucemia por vía I.V., desarrollaron lesiones nasales y a veces pulmonares sin tener presencia de diabetes previa, mientras que en conejos sanos sin inducción de hiperglucemia, sólo había lesiones en el sitio de inoculación. Las lesiones en diabéticos y en conejos hiperglucémicos no diabéticos, tienen en común dar cambios degenerativos en los PMN consistiendo en picnosis nuclear y cariorrhexis¹⁵. Las funciones afectadas de los PMN se pueden revertir al corregir el dismetabolismo diabético¹⁶.

I.4 ASPECTOS CLINICOS

La mucormicosis se ha visto por igual en personas de cualquier edad (ocupando un 40% los pacientes pediátricos)¹⁷, sexo, ocupación sin importar la zona geográfica del mundo donde se encuentren, lo único que se ha asociado como factor predisponente es la presencia de enfermedades debilitantes primarias, trasplantes de hígado, médula ósea¹⁸, antibiolicoterapia prolongada¹⁹, etc. Aunque también se han dado casos de personas sanas en las cuales se ha presentado esta afección^{7, 20}.

Las variedades clínicas son muy diversas y abarcan prácticamente cualquier parte del cuerpo humano, asociadas o no con padecimientos debilitantes.

La forma diseminada puede presentarse habitualmente a partir de un foco pulmonar y diseminarse por vía hematógena, se ha asociado a anemias, leucemias²¹, pacientes con esplenectomías o tratados con deferoxamina (la cual disminuye la cantidad de hierro disponible en circulación)^{22, 23, 24, 25}, y también puede darse en pacientes con quemaduras muy extensas en las que puede haber también varias localizaciones o ser invasiva²⁶.

Como se señaló anteriormente, el uso prolongado de corticoesteroides puede predisponer al paciente a infecciones por micorales causando osteomielitis micótica²⁷.

Los adictos a la heroína desarrollan mucormicosis cerebrales sin evidencia rinoorbital^{28, 29}, probablemente ligada a la entrada masiva de esporas al torrente circulatorio.

La forma gastrointestinal es común en pacientes con desnutrición calórico-protéica (Kwashiorkor), malnutrición, amibiasis, uremias³⁰ y pacientes pediátricos en la infancia temprana³¹.

En el desarrollo de la mucormicosis en los recién nacidos son importantes la prematurez y el traumatismo como asociación favorable¹⁷.

Por otra parte, las infecciones intrahospitalarias son importantes, la mayoría de casos se ven en pacientes inmunosuprimidos causadas por *Rhizopus arrhizus*, el cual se aisló de sus lesiones y del filtro de aire acondicionado del pabellón donde se encontraban³²; otros casos excepcionales se dan en peritoneo, comunes en pacientes con diálisis peritoneal, en donde el mucoral penetra a través del catéter³³.

La invasión a Sistema Nervioso Central (SNC) suele comenzar por vía I.V., provocando la endocarditis vascular, como consecuencia de operaciones a corazón abierto (30), los casos de necrosis de médula ósea por mucorales por lo regular son consecuencia de la diabetes³⁴.

La variedad pulmonar se observa generalmente en pacientes con malignidades hematológicas ³⁰, diabéticos³⁵, y algunas veces se vé también en neonatos en los que se tienen pronósticos fatales³⁶; por la formación de nódulos pulmonares causados por mucorales³⁷.

Otra variedad clínica importante es la cutánea primaria, la cual suele presentarse por traumatismos en agricultores que cargan costales al hombro; pero es más común la forma intrahospitalaria por el uso de bandas elásticas contaminadas con esporas de hongos mucorales^{38, 39, 40, 41, 42} siendo frecuentes en recién nacidos⁴³. Pacientes con úlcera diabética también presentan la forma cutánea aunque no de manera primaria⁴⁴.

Aun cuando se ha visto que pacientes cuyo inmunocompromiso se encuentre dado por padecimientos que involucran linfocitos B o T, no son afectados, una asociación de HTLV-1 con diabetes ha sido vista como causante de mucormicosis cutánea⁴⁵.

La forma rinocerebral se puede observar en pacientes con malignidades hematológicas⁴⁶, pero sobre todo en pacientes con diabetes no controlada^{30, 47, 48, 49} a veces concomitante con síndrome adrenogenital⁵⁰; puede comenzar, como una rinomucormicosis, es decir, infección a nivel de nariz y senos paranasales⁷.

Se ha observado que algunos hongos mucorales (*Rhizopus sp.*, principalmente), presentan un activo sistema cetano-reductasa; su desarrollo se ve favorecido en un medio con alto contenido de glucosa y su actividad metabólica se ve aumentada a pH ácido, condiciones que en el diabético descompensado estimulan el desarrollo de estos hongos¹³.

En un inicio, se establecen en las cavidades nasales y luego colonizan los senos y la órbita (51), pueden evolucionar en forma benigna limitándose solamente a estas regiones⁵², puede presentarse de forma indolora al principio⁵³ y provocar osteomielitis o afección intracraneal en raros casos crónicos^{54, 55, 56}.

Involución hacia sinusitis esfenoidal es frecuente⁵⁷, puede afectar también el hueso temporal previa afección ótica de la trompa de Eustaquio y el músculo tensor del tímpano, provocando además trombosis y ruptura de la arteria carótida interna⁵⁸.

Clínicamente se describen datos neurológicos con pérdida unilateral de la visión así como de la función de los nervios craneales 2o., 3o., 4o., 5o. y 7o.; cabe señalar que, como dato característico, se presenta la mucosa nasal infartada, de color negro que recuerda un coágulo sanguíneo desecado, así mismo, es frecuente encontrar secreción nasal sanguinolenta, dolor facial u orbitario, ptosis palpebral, anestesia pericardial localizada, proptosis del ojo con limitación al movimiento del globo ocular, midriasis, pérdida de la visión⁷ celulitis órbito-facial, dolor craneal, sensibilidad alterada, hemiparesis⁵⁹, quimosis conjuntival, deterioro mental^{60, 61}, oclusión de venas o arterias centrales⁶². La invasión cerebral puede ser bilateral⁶³.

Por otra parte, también se han dado casos de pacientes con mucormicosis rinocerebral secundaria a insuficiencia renal terminal, con o sin antecedentes de diabetes, por lo regular tratados con antibióticos de amplio espectro e inmunosupresores^{64, 65}.

Otra forma de afección en la mucormicosis oral generalmente se inicia en paladar, dando úlceras bien limitadas y que afectan exclusivamente senos maxilares^{66, 67}.

Algunas veces, en los diabéticos pobremente controlados, se pueden presentar formas de mucormicosis endobronquial^{68, 69} y bronquiovascular^{70, 71}.⁷², puede estar asociada con alcoholismo, malnutrición y afectarse ambos

pulmones ⁷³. Las oclusiones arteriales primarias por mucorales, tampoco son raras⁷⁴.

1.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstica debe estar orientada por los primeras signos y síntomas; a veces el otorinolaringólogo puede encontrar los primeros datos clínicos ⁷⁵ ya que es difícil un pronta diagnóstica, que origine un rápido tratamiento para una buena evaluación⁷⁶, la mayoría de las veces éstas se efectúan *post-mortem*⁷⁷.

El otorinolaringólogo es otro especialista quien puede sospechar cuando el caso ya está avanzada, ya que la exploración nasal, casi siempre, es pasada por alta por el primer médico que revisa⁷⁸.

La presencia, tipo y localización de la destrucción ósea es muy importante en el diagnóstica de la mucormicosis rinocerebral. La destrucción ósea difusa acompañada con invalucramiento múltiple de las senas, sugiere tanto esta enfermedad como tumor maligna. Las radiografías hacen imposible la diferenciación, es necesaria una alta sospecha para facilitar un diagnóstica temprana, por ejemplo, pacientes con sinusitis también muestran mucosa espesa uniforme acompañada con otra resorción ósea a sin cambios óseos, un nivel de aire fluida está siempre presente. En la mucormicosis, a veces la destrucción ósea es local, en contraste a la desmineralización más uniforme vista en la sinusitis aguda. En la sinusitis piógena crónica, se observa mucosa

denso, espesa, pero hay más esclerosis ósea que destrucción. En el caso inusual de mucormicosis con esclerosis ósea, también se involucra destrucción de hueso.

La osteomielitis piógena a veces está asociada con sinusitis crónica, y la diferenciación clínica con mucormicosis es prácticamente imposible⁷⁹.

La celulitis orbital piógena es otra de las entidades clínicas con las que la isquemia orbital se puede confundir, ya que ésta incluye: proptosis, oftalmoplejía interna y externa, edema total y ceguera, características propias de la mucormicosis rinoórbitorcerebral⁸⁰.

En zonas del cerebro de difícil acceso, la aspiración de biopsias con aguja, guiadas por tomografía axial computarizada (TAC) puede facilitar este tipo de tomas de muestra⁸¹; así mismo, en el caso de la mucormicosis craneofacial, es posible observar vía TAC embolización de la arteria esfenopalatina, obstrucciones en el interior de la órbita⁸²; grado de afección en nervios ópticos, venas, etc.⁸³ La resonancia magnética se utiliza conjunta a la TAC⁸⁴.

En la mucormicosis pulmonar es frecuente ver nódulos densos en las radiografías⁸⁵.

El diagnóstico rutinario se efectúa por exámenes histológicos y micológicos⁸⁶.⁸⁷, las muestras más comunes son: aspirado bronquial, tejidos, raspados nasales; preparados con hidróxido de potasio (KOH), en los que se observa la presencia de hifas anchas, dicotómicas (ramificadas), cenocíticas (no septadas) y de paredes gruesas⁸⁸.

El aislamiento en medio de Sabouraud, sólo o con cloramfenicol (pero sin cicloheximida, ya que los mucorales son sensibles a ésta) no es determinante en el diagnóstico de mucormicosis, ya que son microorganismos ubicuos, que pueden encontrarse como contaminantes en el aire y cultivos.

Los hallazgos histopatológicos de las biopsias de tejido afectado, son la mejor forma de diagnóstico, tratado con hematoxilina y eosina, o bien con los métodos de plata metenamina (Grocott), ácido peryódico de Schiff (PAS) y Gridley, es posible observar estructuras de hifas no septadas, anchas, dicotómicas; éstas son abundantes y el tejido presenta una gran cantidad de infiltrado de neutrófilos PMN, zonas trombóticas y necrosadas⁸⁹.

Los procedimientos serológicos están excluidos en el diagnóstico de este padecimiento, ya que estos hongos son ubicuos además de cruzar inmunológicamente con otros hongos contaminantes y patógenos. Únicamente tiene utilidad diagnóstica la aplicación de los extractos antigénicos en la investigación de hipersensibilidad inmediata para pacientes asmáticos o riniticos.

I.6 TRATAMIENTO

El primer paso después de un diagnóstico de mucormicosis es el control de los factores predisponentes; y si este es temprano, aun con la simple limpieza de las áreas afectadas se puede observar curación⁹⁰. También se pueden asociar antimicóticos como el econazol al 1% utilizado en "spray"⁹¹ e itraconazol a dosis de 200 mg. diarios, sobre todo en pacientes con baja respuesta a la anfotericina B y/o ketoconazol⁹².

En general reportan bajos índices de curación, quedando con secuelas devastadoras como: enucleación orbital, oftalmoplegia permanente, ceguera monocular y defectos del paladar que requieren extrema cirugía reconstructiva⁹³, e inclusive se puede aplicar cirugía plástica para corregir, algunas veces, el daño causado³⁸.

Antes de los años 50 el pronóstico de los pacientes con mucormicosis era considerado como desesperado; el uso de la anfotericina B ha sido efectivo en estos casos^{94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}, en algunas ocasiones haciendo innecesaria la cirugía, la cual puede incluir amputación de los miembros afectados, debridación de tejidos, etc¹⁰¹.

El mecanismo de acción de la anfotericina B¹⁰² se explica porque ésta se liga a hongos susceptibles, esto es, se enlaza con un esteroide de la membrana fúngica; y éste enlace altera la permeabilidad en la membrana celular, de modo que se pierden iones de potasio con otros componentes intracelulares.

Debido a que la anfotericina B se absorbe mal por el tubo digestivo, la vía de administración es I.V., a dosis de 0.25 mg/kg el primer día, aumentándola después en 0.25 mg/kg cada día hasta llegar a una dosis de 1 mg/kg, pudiéndola incrementar hasta 1.5 mg/kg en los casos muy graves¹⁰³. Es posible disminuir el daño renal causado por el uso de anfotericina B, administrando soluciones de yoduro de potasio (KI) junto con dosis más bajas de lo normal de anfotericina B¹⁰⁴ o bien la administración conjunta de 5-fluorocitidina con anfotericina B¹⁰⁵. Se pueden utilizar pequeñas dosis de anfotericina B por tiempo prolongado con el objeto de minimizar el daño renal, proponiéndose la evaluación promedio para los pacientes en general y evitándose las dosis individuales¹⁰⁶.

Otra alternativa es el uso de la anfotericina B liposomal¹⁰⁷ y coloidal¹⁰⁸ las cuales disminuyen el daño renal y la dosis, aumentando el grado de supervivencia, aunque también se incrementan ligeramente los niveles de creatinina sérica en 0.38 mg/dl¹⁰⁸.

En algunas ocasiones, después del tratamiento quirúrgico (como elmoidectomía)¹⁰⁹ en pacientes con mucormicosis rinocerebral, puede resultar en diseminación pleural encefálica o meníngea y tener una prognosis letal¹¹⁰.

La eliminación de los tejidos u órganos dañados junto con anfotericina B es común como es el caso de la resección pulmonar en mucormicosis pulmonar¹¹¹.

Otro tratamiento muy efectivo utilizado solo o concomitante con anfotericina B (u otro fármaco indicado) y cirugía es el oxígeno hiperbárico (OHB), efectivo también contra actinomicosis, aspergilosis y coccidioidomicosis.

La acción del OHB es:

1. Provoca oxigenación a los tejidos distales y a las arterias ocluidas.
2. Resulta en una baja de la acidosis y esta disminución inhibe rápidamente el desarrollo del microorganismo.
3. El oxígeno en concentración alta es fungicida.

En cultivos previos a los tratamientos, el desarrollo de hongos como *Rhizopus* sp. fue grande; en cultivos posteriores al tratamiento sólo hubo desarrollo bacteriano contaminante.

Un buen esquema consiste en aplicar 100% de oxígeno puro a 2 atm. por 12 horas en 22 tratamientos.

Experimentalmente se ha visto que el OHB actúa a nivel fúngico, alterando la permeabilidad de la membrana celular, inhibe la respiración celular y disminuye la síntesis de proteínas y lípidos. Una teoría dice que puede haber efecto directo sobre enzimas inhibiendo o inactivando la fosfato transacetilasa, dihidrofolato reductasa, deshidrogenasas, fosfatasa alcalina, pirúvico oxidasa y enzimas de citocromos. Su actividad electroquímica se ha demostrado por reducción de NAD, oxidación de ácido tetrahidrofólico e incremento del potencial Redox. La oxidación de varios grupos sulfhidrilo (SH) inactiva muchos sistemas enzimáticos. Se incrementa la formación de peroxidasa y radicales libres y éstos se combinan con grupos SH, flavinas y compuestos carbonílicos para formar otros complejos tóxicos o inefectivos que llevan a la muerte celular o inhiben el desarrollo^{97, 98, 99, 112, 113, 114}.

CAPITULO II

METODOLOGIA

II.1 METODOLOGIA

El estudio se llevó a cabo con 180 pacientes provenientes de la consulta interna y externa del Hospital General de México, durante el periodo de Agosto de 1994 a Febrero de 1995. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de 60 cada uno, de la siguiente forma:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

GRUPO A:

Pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus, cuyo ingreso al hospital fuese por descompensación diabética por cualquier causa (cetoacidosis o coma hiperosmolar), sin que existiera evidencia de mucormicosis sistémica.

GRUPO B:

Pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus controlada, los cuales se encontrasen internados o acudieran a consulta externa por cualquier causa.

GRUPO C:

-Pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos, sin diabetes mellitus, ni antecedentes de sintomatología de vías aéreas superiores; a éstos se les realizó determinación de glucemia en ayunas para incluir a aquéllos con valores iguales, o menores a 130 mg/dl.

CRITERIOS DE EXCLUSION

GRUPO A y B:

-Pacientes con rinitis alérgica o sinusitis crónica, o que se encontraban recibiendo terapias con inmunosupresores (esteroides y antimetabolitos), inmunocomprometidos por diversas causas (neoplasias, infección por HIV, transplantados, leucémicos, etc.) y pacientes con evidencia de mucormicosis sistémica.

GRUPO C:

-Pacientes que cursaran con sintomatología respiratoria, con antecedentes de rinitis alérgica, o sinusitis crónica.

II.2 TOMA DE MUESTRA

La toma de muestra se realizó con un hisopo estéril para cada fosa nasal, se introdujo y rotó, para frotar las paredes de la mucosa nasal, y recolectar la muestra. Los hisopos con la muestra se colocaron en tubos de 13 X 100 con 3ml. de caldo dextrosa Sabouraud (medio de transporte) y se incubaron a 28° C por 8 días.

Posteriormente se sembraron las muestras de cada paciente en cajas Petri con agar dextrosa Sabouraud, en donde se frotó el hisopo con el cultivo en el agar de uno de los compartimentos, utilizando el agar del otro compartimento para la muestra de la otra fosa nasal. Las cajas se incubaron una semana a 28° C.

Al término de la semana de incubación, se observó el desarrollo de las colonias, se anotaron las características macroscópicas y junto con los exámenes directos que se efectuaron a los cultivos, se identificaron los agentes micológicos presentes en el mismo.

Los exámenes directos de las colonias micológicas que desarrollaron en las cajas Petri, se realizaron mediante el método de cinta adhesiva ("Scotch"),

utilizando como colorante azul de lactofenol, posteriormente se hicieron observaciones microscópicas con los objetivos de 10x y 40x para identificar las estructuras fúngicas y formas de reproducción que orientasen a la tipificación del cultivo; a los aislamientos que no se pudieron identificar con el método anterior se les hicieron microcultivos.

Una vez obtenidos los resultados, se realizó un análisis estadístico de Chi cuadrada, ya que se trata de un estudio clínico prospectivo con variables cuantitativas, referidas al número de casos presentes en un periodo dadas en los tres grupos estudiados.

II.3 FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____ años.	
Sexo: Masculino () Servicio: _____ Femenino ()	
Teléfono: _____ Fecha: _____	
ANTECEDENTES DE DIABETES.	
Tiempo de evolución de la diabetes: _____	Tipo de diabetes: Tipo I () Tipo II ()
Control de la diabetes: si () no ()	Tipo de control: Insulina () Hipoglucemiantes ()
Tiempo de descompensación de la diabetes: _____	
Probable causa desencadenante: _____	
EXAMENES DE LABORATORIO	TIPO DE DESCOMPENSACION
Glucemia: _____ mg/dl.	DIABETICA
Hb.: _____ g/dl.	1.- Coma hiperosmolar ()
Hto.: _____ g/dl.	2.- Cetoacidosis diabética ()
	3.- Acidosis láctica ()
OTROS ANTECEDENTES	

1.- Ingesta de otros medicamentos: si () 2.- Enfermedades asociadas:
¿Cuáles? _____ no () si () no () ¿Cuáles? _____

ESTUDIOS ANALITICOS

Fecha de la toma de biopsia: _____ No. de biopsia: _____

Resultado de la biopsia: _____ Examen en fresco: _____

Cultivo: positivo: _____ Estudios de gabinete: si ()

negativo: _____ no ()

Otros estudios: _____ ¿Cuáles? _____

NOMBRE Y FIRMA

CAPITULO III

RESULTADOS

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 180 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos de 60 pacientes cada uno, siendo el grupo A diabéticos descompensados, el grupo B diabéticos controlados y el grupo C individuos sanos; los datos demográficos, exámenes de laboratorio, así como los resultados de los cultivos se muestran en las Tablas 1, 2 y 3; las proporciones de los microorganismos aislados en cada grupo se observan en las Gráficas 1, 2 y 3.

En las Tablas 4 y 5, se han condensado los valores promedio de los datos de laboratorio y datos demográficos de cada grupo. Los porcentajes de aislamientos de hongos, bacterias no identificadas y cultivos mixtos (bacterias y hongos) de las narinas de los pacientes de cada grupo, se encuentran en la Tabla 6.

El porcentaje de hongos aislados en cada grupo se representa en la Gráfica 4, mientras que en las Gráficas 5, 6 y 7 se ilustra el de los hongos mucorales, así como los géneros para cada grupo estudiado.

La Tabla 7 indica el tipo de descompensación en donde se obtuvieron aislamientos de mucorales.

TABLA 1. GRUPO A

N	SEXO	EDAD (años)	EVOL. D.M.	Gluc. mg/dl	Hb g/dl	Hto %	Desc.	RESULTADOS	
								Derecha	Izquierda
1	F	53	11a	411	13	36.6	HG	<i>Gliocladium sp.</i>	(-)
2	M	40	15a	433	16	44.2	HG	<i>Candida sp</i>	<i>Rhizopus sp</i>
3	M	34	8a	464	12	36.7	HG	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
4	M	33	19a	425	13	40	HG	<i>Rhizopus sp</i>	<i>Penicillium sp.</i>
5	M	44	12a	416	11	31.3	HG	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
6	M	49	16a	450	9.4	27.7	HG	Mucedinaceo	<i>Penicillium sp.</i>
7	F	72	7a	261	14	41.1	HG	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
8	F	70	25a	274	11	32.3	HG	(-)	Mucedinaceo
9	M	40	3d	275	15	43.6	HG	<i>Candida sp</i>	<i>Penicillium sp.</i>
10	M	72	4d	275	13	38.3	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
11	M	39	15a	94	18	51.5	HG	(-)	<i>Candida sp</i>
12	M	43	7a	323	18	54.2	CT	<i>Cladosporium sp</i>	<i>Penicillium sp.</i>
13	F	50	16a	260	12	35.7	HG	<i>Paecilomyces sp.</i>	<i>A. flavus</i>
14	M	61	10a	282	12	36.8	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
15	M	64	10a	215	13	38.4	HG	(-)	(-)
16	F	65	3a	407	14	39.8	HG	<i>Candida sp</i>	<i>Penicillium sp.</i>
17	F	53	10a	560	14	39	CT	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
18	F	47	1a	451	15	43.6	CT	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
19	M	19	1a	201	13	39	CT	<i>Candida sp</i>	<i>A. flavus</i>
20	M	52	3a	452	16	45.7	CT	<i>Mucor sp</i>	<i>Mucor sp</i>
21	M	30	Debut	660	18	54.2	CT	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
22	M	47	9a	285	14	39	CT	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
23	M	43	17a	224	16	45.1	CT	<i>Absidia sp.</i>	<i>A. terreus</i>
24	F	38	Debut	290	11	32	HG	(-)	<i>Penicillium sp.</i>
25	F	52	12a	414	13	38.3	HG	(-)	(-)
26	F	57	Debut	703	19	57.4	CT	<i>Monilia sp.</i>	(-)
27	F	40	8a	661	13	36.8	CT	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
28	F	52	4a	434	16	44.2	CT	<i>A. terreus</i>	(-)
29	F	19	10m	724	17	47.3	CT	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>
30	M	25	Debut	432	16	44	CT	<i>Candida sp</i>	(-)

Evolución de la Diabetes mellitus (Evol. D.M.) : a=años, m=meses, d= días

Descomposición (Desc.) : HG = Hiperglucemia, CT = Cetoacidosis

(-): Bacterias no identificadas

TABLA 1. GRUPO A
(Continuación)

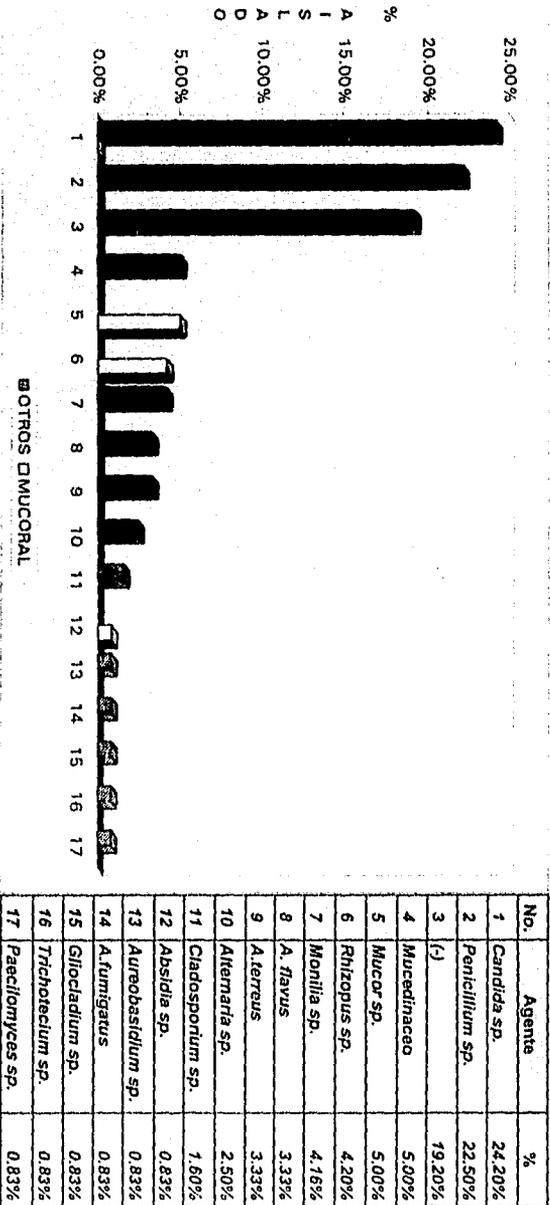
N	SEXO	EDAD (años)	EVOL. D.M.	Gluc. mg/dl	Hb g/dl	Hto %	Desc.	RESULTADOS	
								Derecha	Izquierda
31	M	29	Debut	442	19	54.5	CT	<i>A. flavus</i>	<i>A. flavus</i>
32	M	37	7a	786	14	39	CT	<i>Mucor sp.</i>	<i>Mucor sp.</i>
33	F	52	9a	348	14	40.9	CT	<i>Alternaria sp.</i>	<i>Mucor sp.</i>
34	F	74	9a	389	13	37.2	CT	<i>Monilia sp.</i>	<i>Monilia sp.</i>
35	M	54	3a	482	18	54.1	CT	(-)	(-)
36	M	36	Debut	926	17	47.9	CT	<i>Penicillium sp.</i>	Mucedinaceo
37	M	44	6a	311	11	28.3	CT	<i>Candida sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
38	F	40	1a	456	17	41.5	CT	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Monilia sp.</i>
39	M	54	4.4a	630	12	34.5	HG	<i>Aureobasidium sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
40	F	32	1.5a	763	14	39.5	CT	(-)	(-)
41	M	50	7a	1063	18	53.7	CT	<i>Mucor sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
42	M	31	3a	346	14	40.9	CT	<i>A. terreus</i>	<i>A. terreus</i>
43	M	21	6m	454	14	39.2	CT	(-)	<i>Candida sp.</i>
44	F	80	30a	320	15	44.8	HG	Mucedinaceo	<i>Cladosporium sp.</i>
45	F	19	1a	450	16	34.5	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Trichotecium sp.</i>
46	F	70	2a	249	11	32	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
47	F	65	20a	427	12	35.2	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
48	F	70	8a	290	12	33.5	HG	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
49	F	50	10a	227	13	39	HG	<i>A. fumigatus</i>	<i>Alternaria sp.</i>
50	M	33	4a	415	13	37.2	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
51	M	25	4a	585	15	44.6	CT	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>
52	M	62	3a	424	14	44.3	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
53	M	34	3a	435	14	45	CT	<i>Penicillium sp.</i>	
54	M	30	6a	400	10	33.2	HG	(-)	(-)
55	F	42	5a	460	13	40.1	CT	<i>Candida sp.</i>	<i>Alternaria</i>
56	F	58	2a	402	11	31.8	HG	<i>Candida sp.</i>	(-)
57	M	22	15d	415	18	53	CT	<i>Mucor sp.</i>	Mucedinaceo
58	F	62	75d	274	15	45	HG	(-)	(-)
59	M	58	Debut	407	15	48	HG	(-)	(-)
60	M	35	8m	413	17	52.6	HG	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Monilia</i>

Evolución de la Diabetes mellitus (Evol. D.M.) : a=años, m=meses, d= días

Descomposición (Desc.) : HG = Hiperglucemia, CT = Cetoacidosis

(-) : Bacterias no identificadas

Grafica No 1: Porcentaje de Microorganismos aislados. Grupo "A"



(-) = Aislamiento Bacteriano no identificado

TABLA 2. GRUPO B

N	SEXO	EDAD (años)	EVOL. D.M.	Gluc. mg/dl	Hb g/dl	Hto %	RESULTADOS	
							Derecha	Izquierda
1	M	65	5a	107	9.9	28	<i>Mucedinaceo</i>	<i>Paecilomyces sp.</i>
2	M	46	1m	196	13	36.7	(-)	(-)
3	F	49	8a	160	11.5	35	(-)	(-)
4	F	42	3a	180	15.3	46	<i>Penicillium sp.</i>	<i>A. fumigatus</i>
5	M	56	30a	185	14.4	44.4	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
6	M	55	15a	66	4.1	20.8	(-)	(-)
7	F	60	30a	182	13.3	38	(-)	(-)
8	M	55	30a	181	13.9	41.6	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
9	M	55	3.5a	93	5	14.6	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
10	M	60	30a	170	8.7	25.2	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
11	F	49	2a	85	9.8	29.5	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
12	F	68	10a	134	18	56	(-)	<i>Candida sp.</i>
13	F	69	21a	91	7.3	23	<i>Absidia sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>
14	F	54	30a	188	14.1	42.4	(-)	(-)
15	F	80	30a	186	10	28.7	(-)	<i>A. fumigatus</i>
16	M	18	2a	68	14.6	41.4	(-)	<i>Penicillium sp.</i>
17	M	57	30a	178	7.6	23	<i>Mucor sp.</i>	<i>Mucor sp.</i>
18	F	44	14a	391	13.2	38.3	<i>A. fumigatus</i>	(-)
19	M	42	2a	127	11.2	31.5	(-)	(-)
20	M	44	18a	184	11.7	34.1	<i>Penicillium sp.</i>	(-)
21	F	58	1a	174	13.6	38.6	(-)	<i>Candida sp.</i>
22	M	49	14a	97	5	14.6	(-)	<i>Candida sp.</i>
23	F	22	3a	245	11.1	33.4	(-)	<i>Candida sp.</i>
24	F	39	2a	249	11.9	36.4	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
25	F	59	3a	200	13.5	41	(-)	(-)
26	F	34	2a	200	13.2	39	(-)	<i>Penicillium sp.</i>
27	M	62	3a	242	9.9	28	(-)	<i>Candida sp.</i>
28	F	56	2a	185	12.3	34.2	<i>Candida sp.</i>	(-)
29	M	39	5a	120	9.6	28.3	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
30	F	60	15d	120	16	48	(-)	(-)

Evolución de la Diabetes mellitus (Evol. D.M.): a=años, m=meses, d= días

(-): Bacterias no identificadas

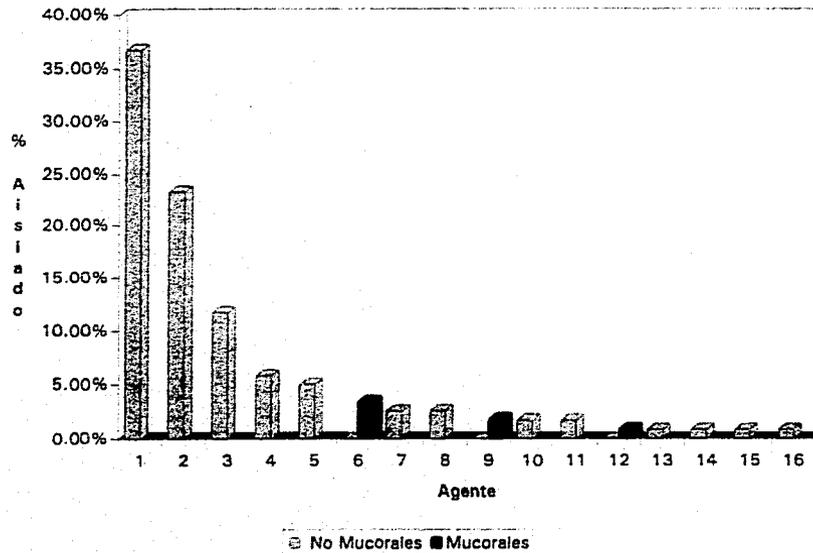
TABLE 2. GRUPO B
(Continuación)

N	SEXO	EDAD (años)	EVOL. D.M.	Gluc. mg/dl	Hb g/dl	Hto %	RESULTADOS	
							Derecha	Izquierda
31	M	50	1m	184	12	34.1	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
32	M	44	7a	115	11	34	<i>Mucedinaceo</i>	<i>A. flavus</i>
33	M	43	9a	149	12	35.9	<i>Candida sp.</i>	<i>Mucedinaceo</i>
34	M	66	34a	85	9.8	29.5	<i>A. terreus</i>	<i>Gliocladium sp.</i>
35	F	56	2a	104	15	45.2	<i>Candida sp.</i>	(-)
36	M	70	35a	185	13	38.5	<i>Monilia sp.</i>	<i>A. terreus</i>
37	M	50	14a	163	14	42.3	(-)	<i>Candida sp.</i>
38	M	71	15a	143	12	36	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
39	F	62	26a	150	14	42.3	<i>Mucor sp.</i>	<i>Mucor sp.</i>
40	F	52	16a	201	13	4.3	(-)	<i>Penicillium sp.</i>
41	F	52	5a	180	15	46	(-)	(-)
42	M	59	5a	176	18	56	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
43	M	70	15a	80	9.8	29.5	<i>Cladosporium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
44	F	52	15a	120	18	55.6	(-)	(-)
45	F	73	26a	130	18	56	<i>Candida sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
46	F	58	27a	188	15	46	<i>Gliocladium sp.</i>	<i>Gliocladium sp.</i>
47	M	84	12a	120	9.6	28.3	(-)	(-)
48	F	55	10a	200	14	41	<i>Candida sp.</i>	(-)
49	M	71	25a	68	15	41.4	(-)	(-)
50	F	62	15a	123	15	46	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
51	M	61	15a	130	18	57.3	<i>Alternaria sp.</i>	<i>Alternaria sp.</i>
52	M	49	21d	184	14	44.4	(-)	<i>Alternaria sp.</i>
53	M	48	2a	102	9.2	29.2	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>
54	F	42	1s	130	12	38.9	(-)	<i>Alternaria sp.</i>
55	M	41	6a	176	18	56	<i>Alternaria sp.</i>	<i>Alternaria sp.</i>
56	F	52	20a	211	12	37.4	(-)	(-)
57	M	45	3a	185	12	37.7	(-)	<i>Candida sp.</i>
58	F	57	10d	114	14	43.6	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>
59	F	65	15a	170	10	32.2	<i>Mucedinaceo</i>	<i>Mucedinaceo</i>
60	F	50	1a	81	13	41.5	<i>Mucedinaceo</i>	<i>Alternaria sp.</i>

Evolución de la Diabetes mellitus (Evol. D.M.) : a=años, m=meses, d= días

(-) : Bacterias no identificadas

Grafica No 2. Porcentaje de microorganismos aislados Grupo "B"



No.	AGENTE	%
1	(-)	36.70%
2	Candida sp.	23.33%
3	Penicillium sp.	11.70%
4	Alternaria sp.	5.80%
5	Mucedinaceo	5.00%
6	Mucor sp.	3.33%
7	A.fumigatus	2.50%
8	Gliocladium sp.	2.50%
9	Rhizopus sp.	1.67%
10	A.terreus	1.66%
11	A.niger	1.66%
12	Absidia sp.	0.83%
13	A.flavus	0.83%
14	Cladosporium sp.	0.83%
15	Monilia sp.	0.83%
16	Paecilomyces sp.	0.83%

(-) = aislamiento bacteriano no identificado

TABLA 3 . GRUPO C

N	SEXO	EDAD (años)	Gluc. mg/dl	Hb g/dl	Hto %	RESULTADOS	
						Derecha	Izquierda
1	F	23	99	14.5	50.5	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
2	F	39	105	12.7	47.8	(-)	(-)
3	F	36	10	15.6	49.7	<i>A. terreus</i>	<i>Penicillium sp.</i>
4	F	26	130	13.2	45.8	<i>Monilia sp.</i>	<i>Monilia sp.</i>
5	F	26	110	13	39.6	<i>Absidia sp.</i>	Mucedinaceo
6	F	24	109	15.5	35.8	(-)	<i>Penicillium sp.</i>
7	F	32	95	16.7	42.9	(-)	(-)
8	M	23	70	14.2	55.7	(-)	(-)
9	F	36	88	13.8	42.9	<i>Candida sp.</i>	<i>Cladosporium sp</i>
10	F	25	103	17.5	39.8	<i>Alternaria sp.</i>	Mucedinaceo
11	F	23	100	13.5	55.7	<i>A. flavus</i>	(-)
12	M	26	120	12.6	48.3	Mucedinaceo	<i>A. fumigatus</i>
13	F	32	85	15.1	53.2	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
14	M	28	130	17.3	48.7	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
15	M	26	70	11.2	53.4	(-)	(-)
16	F	26	75	13.5	39.5	<i>Gliocladium sp.</i>	<i>Gliocladium sp.</i>
17	F	25	100	14.3	48.9	(-)	<i>Candida sp.</i>
18	M	25	80	16	45	<i>Cladosporium sp</i>	<i>Candida sp.</i>
19	M	35	95	17	53.9	<i>A. fumigatus</i>	<i>Gliocladium sp.</i>
20	M	26	110	11.5	50.1	<i>Penicillium sp.</i>	Mucedinaceo
21	F	27	129	13	48	(-)	(-)
22	M	27	110	15.7	33	(-)	<i>Candida sp.</i>
23	F	20	95	16.4	45	(-)	<i>Candida sp.</i>
24	F	20	80	13.5	40.8	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
25	M	25	108	15.8	39.7	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
26	F	27	123	13.2	46.4	(-)	<i>Candida sp.</i>
27	M	41	118	16.4	57.3	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
28	F	71	89	12.5	48.2	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
29	F	61	11	15.5	47	(-)	(-)
30	F	79	105	13.7	39.5	(-)	(-)

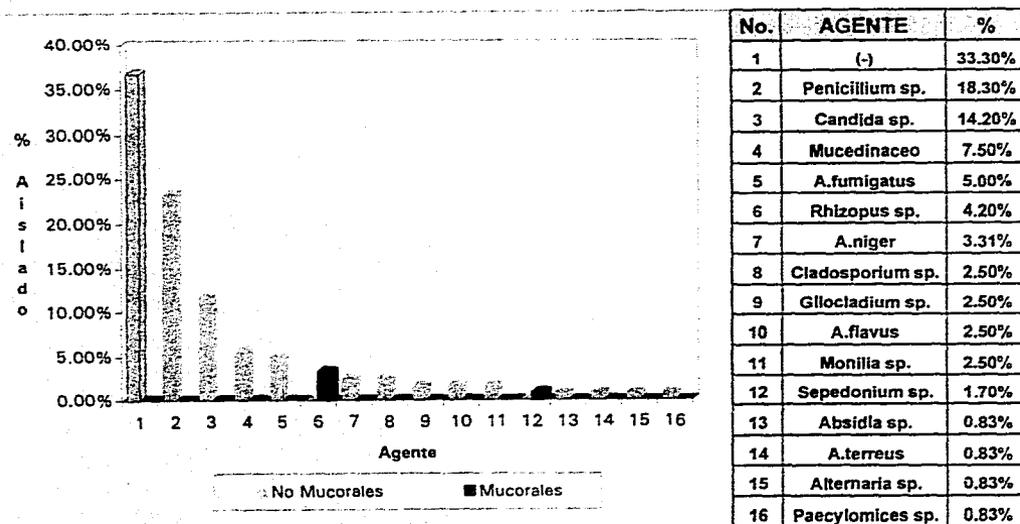
(-): Bacterias no identificadas

TABLA 3. GRUPO C
(Continuación)

N	SEXO	EDAD (años)	Gluc. mg/dl	Hb g/dl	Hto %	RESULTADOS	
						Derecha	Izquierda
31	F	48	88	20.7	65.6	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
32	M	60	79	10.2	31	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>
33	M	60	113	14.5	44	<i>Penicillium sp.</i>	Mucedinaceo
34	M	64	98	16.8	51	<i>Cladosporium sp.</i>	Mucedinaceo
35	F	75	78	16.5	50	(-)	<i>A. fumigatus</i>
36	M	27	104	14.1	43	Mucedinaceo	<i>Penicillium sp.</i>
37	F	21	90	16.8	57	Mucedinaceo	<i>Penicillium sp.</i>
38	M	56	138	15.4	46.4	(-)	(-)
39	F	55	88	13.2	45.9	<i>Candida sp.</i>	(-)
40	M	88	53	14.5	47.9	<i>Sepedonium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
41	M	66	95	17.4	39.8	(-)	<i>Sepedonium sp.</i>
42	F	69	120	15.7	48	(-)	(-)
43	F	32	115	13.8	63.4	(-)	(-)
44	M	39	98	14.6	58.3	(-)	(-)
45	F	42	97	15	46	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>
46	F	57	99	13.2	41.3	<i>Candida sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
47	F	99	131	10.3	33	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
48	M	36	154	18.6	56.9	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>
49	M	44	85	15	45.9	(-)	<i>Candida sp.</i>
50	F	61	93	11.9	44.9	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>
51	F	58	102	16.8	48.3	Mucedinaceo	<i>Penicillium sp.</i>
52	F	51	88	15.7	54	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
53	F	67	87	15	46	(-)	(-)
54	F	52	110	15.9	46.3	(-)	(-)
55	F	49	98	14.6	45.2	(-)	<i>Candida sp.</i>
56	M	78	101	13.9	42.6	(-)	<i>Penicillium sp.</i>
57	M	41	78	14.2	44.8	<i>A. flavus</i>	<i>A. flavus</i>
58	M	44	134	12.5	48.5	<i>A. fumigatus</i>	<i>Monilia sp.</i>
59	M	44	89	14.8	45	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>
60	M	58	115	14.7	44.5	(-)	(-)

(-): Bacterias no identificadas

Grafica No 3. Porcentaje de microorganismos aislados Grupo "C"



(-) = Aislamiento bacteriano no identificado

TABLA 4. DATOS DEMOGRAFICOS
DE LOS GRUPOS EN ESTUDIO

Grupos	EDAD	SEXO M/F	EVOLUCION DE LA D.M.
A	Mínimo 19 años Máximo 80 años Promedio 49.5 años	34/26	Mínimo Debut Máximo 30 años Promedio 15 años
B	Mínimo 18 años Máximo 84 años Promedio 51 años	30/30	Mínimo 2 días Máximo 35 años Promedio 17.5 años
C	Mínimo 20 años Máximo 99 años Promedio 59.5 años	25/35	

TABLA 5. DATOS DE LABORATORIO
DE LOS GRUPOS EN ESTUDIO

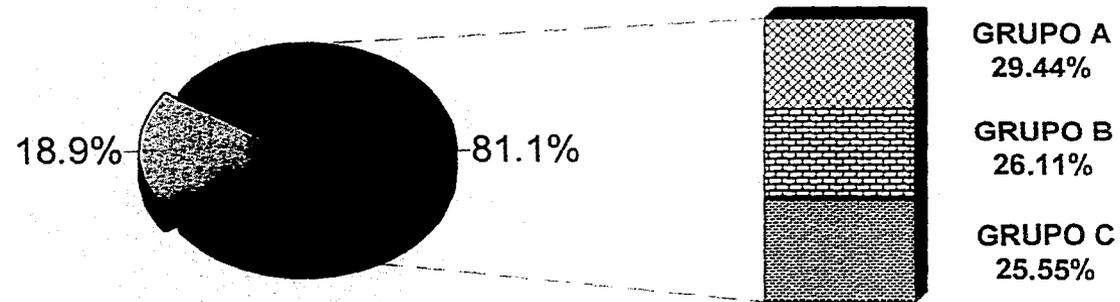
Grupos	Hb g/dl.	Hto. %	Glucemia mg/dl.
A	Máximo 19.4 Mínimo 9.4 Promedio 14.4	57.40 27.70 42.55	1063 94 578.5
B	Máximo 18.4 Mínimo 5.0 Promedio 11.7	57.30 4.30 30.80	391 66 228.5
C	Máximo 20.7 Mínimo 10.2 Promedio 15.45	65.60 31.00 48.30	154 53 103.5

TABLA 6. CULTIVOS CON AISLAMIENTOS DE HONGOS
EN CADA GRUPO

GRUPO	1 NARINA	2 NARINAS	(-)
A	9 (15.0%)	44 (73.33%)	7 (11.67%)
B	18 (30.0%)	29 (48.33%)	13 (21.67%)
C	12 (20.0%)	34 (56.67%)	14 (23.30%)
TOTALES	39 (21.67%)	107 (59.44%)	34 (18.99%)

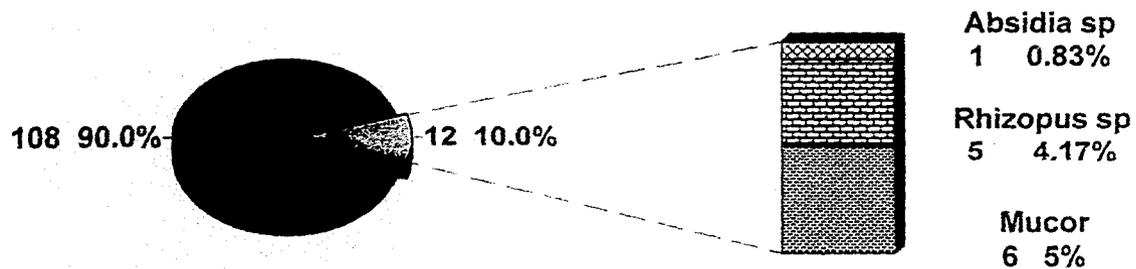
(-) = CRECIMIENTO BACTERIANO NO IDENTIFICADO

PORCENTAJE DE HONGOS AISLADOS EN LOS TRES GRUPOS



GRAFICA 4

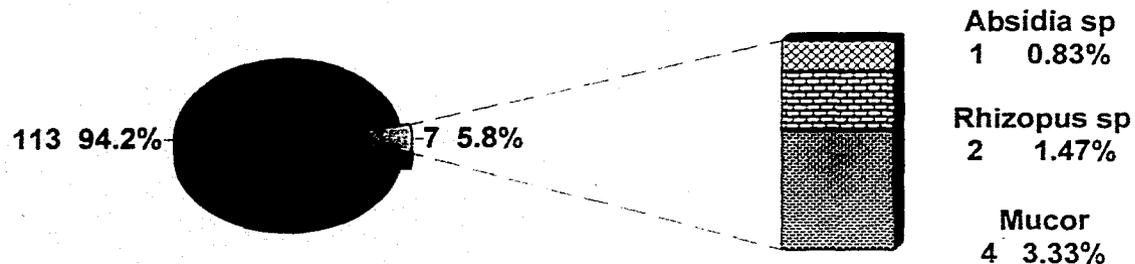
PORCENTAJE DE MUCORALES AISLADOS EN AMBAS NARINAS
DEL GRUPO A (PACIENTES DIABETICOS DESCOMPENSADOS)



GRAFICA 5

PORCENTAJE DE MUCORALES AISLADOS EN AMBAS NARINAS

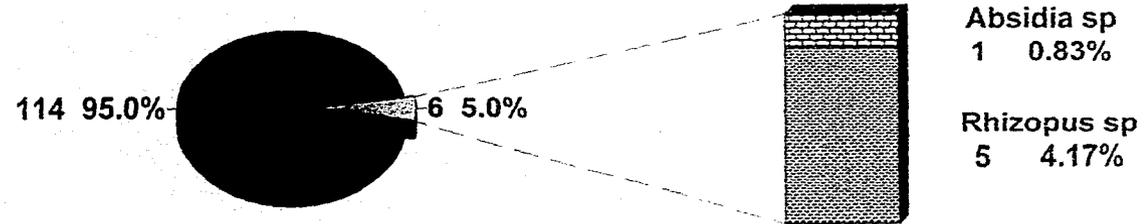
DEL GRUPO B (PACIENTES DIABETICOS CONTROLADOS)



GRAFICA 6

PORCENTAJE DE MUCORALES AISLADOS EN AMBAS NARINAS

DEL GRUPO C (PACIENTES SANOS)



GRAFICA 7

Tabla 7. Porcentaje de Mucorales Aislados y Tipo de Descompensacion en el Grupo A

TIPO DE DESCOMPENSACION	MUCORAL	PORCENTAJE
CETOACIDOSIS	<i>Mucor sp.</i>	3.33%
CETOACIDOSIS	<i>Rhizopus sp.</i>	1.66%
CETOACIDOSIS	<i>Absidia sp.</i>	0.55%
HIPERGLUCEMIA	Rhizopus sp.	1.11%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo con el planteamiento de hipótesis para el manejo estadístico de χ^2 ; se tiene que: $\nu = (h-1)(k-1) = (2-1)(3-1) = 2$ grados de libertad

El planteamiento de la hipótesis nula establece que:

FRECUENCIAS ESPERADAS BAJO H_0

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total
	10% de 120 = 12		10% de 120 = 12	
	90% de 120 = 108		90% de 120 = 108	
	120		120	

FRECUENCIAS OBSERVADAS

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total
	10% de 120 = 12		5% de 120 = 6	
	90% de 120 = 108		95% de 120 = 114	
	120		120	

Así, se tiene que:

$$\chi^2 = \frac{(12-12)^2 + (7-12)^2 + (6-12)^2}{12} + \frac{(108-108)^2 + (113-108)^2 + (114-108)^2}{108} = 5.65$$

Por lo que se tienen valores de significancia sobre 0.10, esto es:

$$\chi^2_{0.90} < \chi^2 \text{ obtenida, ya que } \chi^2_{0.90} = 4.61 \text{ para } \nu = 2 \text{ grados de libertad}$$

Así es que, H_0 se rechaza con una certeza del 90%. Esto es que, la seguridad de que la cetoacidosis metabólica en los diabéticos descompensados aumenta la probabilidad de encontrar hongos mucorales en sus fosas nasales como saprófitos está dada con un 90% de certeza.

CAPITULO IV

DISCUSION

DISCUSION

La población del estudio fue evaluada mediante un análisis estadístico, el cual indicó que el número total de pacientes diabéticos que se incluyeron fue válido y representativo (Tabla 5). La cantidad de pacientes incorporados (Tablas 1, 2 y 3) en cada uno de los grupos en estudio fue similar, no presentando diferencias significativas entre ellos, por lo que la investigación se consideró aceptable.

El objetivo básico del presente estudio fue evaluar la flora de los mucorales en pacientes diabéticos, sin embargo, existen padecimientos hematológicos como las leucemias y los linfomas que también pueden favorecer la parasitación

por hongos mucorales, por lo tanto durante nuestro estudio se evaluaron pruebas de hematocrito (Hto.) y hemoglobina (Hb.); aun cuando las alteraciones en los valores de éstos no son determinantes de los padecimientos mencionados anteriormente, si permiten descartar su posible presencia de una manera rápida y económica, razones por las que se evaluaron estos parámetros, por lo tanto se evitó la presencia de

padecimientos que alterasen los resultados; por otra parte, los valores de glucemia presentan marcadas diferencias, siendo altos las de los dos primeros grupos (diabéticos descompensados y controlados) y normales los del grupo C (individuos sanos).

Por lo que respecta a los hongos aislados (Gráf. 4): se observó que el total de éstos ascendió a un 81.11%, lo que indica que no importando el tipo de pacientes, los hongos pueden estar como flora habitual de los orificios nasales, debido a que son anemófilos, sin embargo, al efectuar un análisis por grupos, el C (individuos sanos) es en el que se aisló menos hongos, en cambio los grupos A (diabéticos descompensados) y B (diabéticos controlados) tuvieron mayor cantidad, siendo más para el grupo de pacientes diabéticos descompensados, lo cual puede tener relación con los niveles de glucosa libre, esto probablemente significa que se trató de flora pasajera, la cual se mantiene más tiempo por el azúcar que hay en las mucosas.

El análisis de cultivos por narinas se puede observar en la Tabla 6, en donde se indica que no de todas ellas se obtuvieron cultivos positivos, e incluso en algunas no se aisló el mismo hongo de ambas.

En el caso de *Candida sp.*, fue aislada en los 3 grupos obteniéndose menor proporción en los individuos sanos (Grupo C, Gráf. 3) en cambio en los grupos de pacientes diabéticos descompensados (Grupo A, Gráf. 1) y controlados

(Grupo B, Gráf. 2) prácticamente se obtuvo el mismo porcentaje, por lo tanto los niveles de glucosa en estos últimos parecen tener un impacto en el aislamiento de este hongo, su presencia decrece de un 24.2% (Grupo A) y 23.33% (Grupo B) a un 14.2% (Grupo C) debido a que puede cohabitar con el resto de la flora habitual en mayor o menor proporción dependiendo de los factores predisponentes.

Aunque *Penicillium sp.* aparece en segundo o tercer lugar como microorganismo aislado (Gráficas 1, 2 y 3), no se considera como agente patógeno u oportunista, por lo que su aislamiento no tiene importancia, ya que probablemente se trata de una flora anemófila pasajera, similar al resto de los hongos hifomicetos; posiblemente los únicos que tengan relativa importancia son los que presentan alergénico tales como *Alternaria sp.* y algunas especies de *Aspergillus*.

Del total de hongos aislados en el grupo A (diabéticos descompensados), el 10% (n=12) correspondieron a mucorales (Gráf. 5) observándose una mayor proporción de *Mucor sp.* seguido de *Rhizopus sp.* y *Absidia sp.*; en el mismo orden se encontraron en el grupo B (diabéticos controlados, Gráf. 6) pero en un porcentaje menor 5.83% (n=7), mientras que en el caso del grupo C (individuos sanos, Gráf. 7) solamente se aislaron *Rhizopus sp.* y *Absidia sp.* en cantidad similar a los hongos mucorales encontrados en el grupo B; el

incremento en la cantidad de mucorales aislados se vió favorecida por el dismetabolismo presente, haciéndose marcadamente superior si el paciente se encuentra en cetoacidosis (Tabla 7).

Es importante señalar que para el caso de los pacientes diabéticos, ya sean descompensados o controlados, *Mucor* sp. es el mucoral que se aisló en mayor cantidad a pesar de que no es el principal agente etiológico reportado de mucormicosis en la literatura (1, 5); sin embargo, *Rhizopus* sp. que es el principal agente causal de esta patología, se encontró en hiperglucémicos y cetoacidóticos, lo que probablemente indique su facilidad de adaptación al dismetabolismo desde que este se inicia como hiperglucemia, mientras que los otros mucorales se adaptan mejor cuando la descompensación se encuentra más avanzada, ya que tienen sistemas enzimáticos y de defensa menos efectivos que *Rhizopus* sp. (13, 14).

El presente trabajo nos permite conocer aún más sobre la patogenia de la mucormicosis; con el conocimiento de la flora habitual de los diversos hongos aislados se puede plantear una serie de hipótesis de cómo éstos pueden desencadenar la propia enfermedad, sin embargo, también queda una serie de dudas sobre la presencia y mecanismos de éstos; por lo tanto consideramos que este estudio puede ser la base para muchos otros sobre el

conocimiento de la mucormicosis, esto nos permitiría tener un control más certero de este padecimiento que tiene tan alta letalidad.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El porcentaje de mucorales encontrados en diabéticos descompensados cetoacidóticos, fué mayor que en diabéticos controlados e individuos sanos.

- *Mucor* sp. fué el hongo aislado en mayor proporción en las diabéticos descompensadas.

- La cetoacidosis metabólica aumenta la probabilidad (con una certeza del 90%) de encontrar hongos mucorales saprófitos, en las fosas nasales de los diabéticos descompensados.

APENDICE

APENDICE

MATERIAL

- ✂ -Aguja de disección.
- ✂ -Algodón absorbente.
- ✂ -Anillo metálico.
- ✂ -Asa bacteriológica.
- ✂ -Asa micológica.
- ✂ -Cajas Petri plásticas desechables de dos compartimentos.
- ✂ -Cinta adhesiva (Scotch).
- ✂ -Cubreobjetos.
- ✂ -Embuda de vidrio de tallo largo.
- ✂ -Etiquetas.
- ✂ -Gasas.
- ✂ -Gradillas metálicas para 40 tubos.
- ✂ -Hisapas estériles.
- ✂ -Matraces Erlenmeyer de 250 y 500 ml.
- ✂ -Mechero Bunsen.
- ✂ -Papel de estrasa.
- ✂ -Pinzas de Mahr.
- ✂ -Portaobjetos.
- ✂ -Probetas de 100 y 500 ml.
- ✂ -Soparte Universal.
- ✂ -Tela de asbesto.
- ✂ -Tubos de 13 X 100.

EQUIPO

- ✂ -Autoclave.
- ✂ -Balanza granataria.
- ✂ -Estufa.
- ✂ -Incubadora de 28° C.
- ✂ -Microscopio óptica.
- ✂ -Refrigerada.

REACTIVOS

- ⊘ Agua destilada
- ⊘ Azul algodón lactofenol
- ⊘ Etanol

MEDIOS DE CULTIVO Y TRANSPORTE

- ⊘ Agar dextrosa de Sabouraud
- ⊘ Caldo dextrosa de Sabouraud

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. **Bonifaz A.** *Zigomicosis* in: *Micología Médica Básica*. 1a. Méndez Cervantes Eds., México 1991; p. 349.
2. **Arenas R.** *Zigomicosis* in: *Micología Médica Ilustrada Clínica*, laboratorio y terapéutica. 1a. Ed. Interamericana McGraw Hill, México 1993; p. 241.
3. **Kilpatrick CJ, Speer AG, Trees BM, et al.** Rhinocerebral mucormycosis. *Med J Aust* 1983; 1 (7): 308-10.
4. **Rippon JW.** *Zigomicosis* in: *Tratado de Micología Médica*. 3a. Ed. Interamericana McGraw Hill, México 1990, p. 735.
5. **Mackenzie DWR.** Rhinocerebral mucormycosis. *Med J Aust* 1983; 1 (7): 300-1.
6. **Alexopoulos CJ, Mims CW.** *Introductory Micology*. 3a. Ed. John Wiley and Sons, U.K. 1979, p. 190.
7. **Normann FC, Tellerson SD.** *Ficomycosis* in: *Micología* 3a. Ed. Interamericana, México 1985, p. 312.
8. **Hoffman P, Garl TM, De Bievre C, et al.** Rhino-orbito-cerebral-mucormycosis caused by *Rhizopus oryzae*. A typical case in a cirrhotic patient. *Ann Pathol* 1993; 13(3): 180-3.
9. **Warnock DW, Richardson MD.** Clinical manifestations and management of mucormycosis in the compromised patient, in: *Fungal Infection in the compromised patient*. 1a. Ed. John Wiley and Sons, U.K. 1982, p. 155.
10. **Tanpalchitra D.** Rhinocerebral mucormycosis with emphasis on clinical diagnosis, altered host defensive mechanisms and management. *Postgr Med J* 1979; 55: 622-4.
11. **Triplett SJ.** Rhinocerebral mucormycosis. *Am J Nurs* 1981;81(6): 1162-3
12. **Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, et al.** A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: Transferrin and iron availability. *Diabetes* 1982; 31 (12): 1109-14.
13. **Abramson E, Wilson D, Arky RA.** Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Report of two cases and a review of clinical and experimental experience with Amphotericin B therapy. *Ann Int Med* 1967; 66 (4): 735-42.
14. **Eng. RHK, Corrado M, Chin E.** Susceptibility of zygomycetes to human serum. *Sabouraudia* 1981; 19: 111-5.
15. **Bawer H, Wallece GL, Sheldon WH.** The effects of cortisone and chemical inflammation on experimental mucormycosis (*Rhizopus oryzae* infection). *Yale J Biol Med* 1957; 12 (29): 389-95.

16. Melero M, Maciel K, Tirabos ChN, et al. Adjunctive treatment with hyperbaric oxygen in a patient with rhinosinusitis-orbital mucormycosis. *Medicine* 1991; 51(1): 53-5.
17. Rangel CML, Aleman VP, Lara GP. Mucormycosis en el recién nacido. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1982; 39 (12): 820-5.
18. Morrison VA, McGlave PB. Mucormycosis in the BMT population. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11 (5): 383-8.
19. Del Palacio A, Romanyk J, Garcia-Bravo M. Zygomycosis. A propósito de 4 casos. *Actas Dermo-Sif* 1991; 82 (5): 277-83.
20. Pintado V, Valencia E, Lopez DJM, et al. Infection by Mucorales fungi. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9 (8): 484-7.
21. Armesto S. Mucormycosis diseminada. *Actas Dermo-Sif* 1991; 82 (4): 195-8.
22. Ingram ChW, Samesh J, Cooper JN, et al. Disseminated zygomycosis. Report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1982; 11 (5): 741-54.
23. Yohal RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surg Ophthalmol* 1994; 39 (1): 3-22.
24. Boelaert JR. Mucormycosis (zygomycosis): Is there news for the clinician?. *J Infect* 1994; 28: 1-6.
25. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 126-9.
26. Bruck HM, Nash G, Foley D, et al. Opportunistic fungal infection of the burn wound with phycomycetes and *Aspergillus*. *Arch Surg* 1971; 102: 476-82.
27. Echols RM, Selinger DS, Hallowell R, et al. *Rhizopus* osteomyelitis. A case report and review. *Am J Med* 1979; 66: 141-4.
28. Massucci EF, Fabara JA, Saini N, et al. Cerebral mucormycosis (phycomycosis) in a heroin addict. *Arch Neurol* 1982; 39: 304-6.
29. Pierce PF, Solomon SL, Kaufman L. Zygomycetes brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. *JAMA* 1982; 248 (21): 2881-3.
30. McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope* 1982; 92: 1140-3.
31. Figueroa DR, Torres GF. Zygomycosis in childhood. A report of 2 cases. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1993; 50 (11): 813-8.
32. England AC III, Wemstein M, Ellner JJ, et al. Two cases of rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis) with common epidemiologic and environmental features. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124 (4): 497-8.
33. Branton MH, Johnson SC, Brooke JD, et al. Peritonitis due to *Rhizopus* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (1): 19-21.
34. Caraveo J, Trowbridge AA, Amaral BW, et al. Bone marrow necrosis associated with a *Mucor* infection. *Am J Med* 1977; 62: 404-8.
35. Cohen MS, Brook CJ, Naylor B, et al. Pulmonary phycomycetoma in a patient with diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 519-23.

36. Woodward A, Metigue C, Watkins R, et al. Mucormycosis of the neonatal gut: a "new" disease or a variant necrotizing enterocolitis?. *J Pediatr Surg* 1992; 27 (6): 737-40.
37. Matsushima T, Soejima R, Nakashima T. Solitary pulmonary nodule caused by phycomycosis in a patient without obvious predisposing factors. *Thorax* 1980; 35: 877-8.
38. Szepes E, Gróf P. Subcutaneous mucormycosis. *Mykosen* 1982; 25 (9): 503-7.
39. Baker RD. Cutaneous mucormycosis. *Lab Invest* 1980; 42 (1):99.
40. Kamalan A, Thambiah AS. Cutaneous infection by *Syncephalastrum Sahouraudia*. 1980; 18: 19-20.
41. Hammond DE, Winkelmann RK. Cutaneous Phycomycosis. Report of three cases with identification of *Rhizopus*. *Arch Dermatol* 1979; 115 (8): 990-2.
42. Gortenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, et al. Hospital-Acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue. *N Eng J Med* 1978; 299 (20): 1115-8.
43. Dennis JE, Rhodes KH, Cooney DR, et al. Nosocomial *Rhizopus* infection (Zygomycosis) in children. *J Pediatrics* 1980; 96 (5): 824-8.
44. Tomford JW, Whittlesey D, Ellner JJ, et al. Invasive primary cutaneous Phycomycosis in a diabetic leg ulcers. *Arch Surg* 1980; 115: 770-1.
45. Clark R, Greer DL, Carlisle T, et al. Cutaneous zygomycosis in a diabetic HTLV-1 seropositive man. *J Am A Derm* 1990; 22 (5): 956-9.
46. Schuster RG, Stern J. Zygomycosis orbital apex syndrome in association with a solitary lung carcinoma. *J Med Vet Mycol* 1995; 33: 73-5.
47. Garrison MW, Campbell RK. Identifying and treating common and uncommon infection in the patient with diabetes. *Diabetes Educ* 1993; 19 (6): 522-31.
48. Gokhale YA, Rammath C, Patil RD, et al. Rhinocerebral mucormycosis associated with diabetic ketoacidosis. *J Assoc Physicians India*. 1991; 39 (12): 970-1.
49. Batha VK, Garha M, Gupta PS. Mucormycosis in a diabetic. *Postgr. Med. J*. 1982; 58: 781-2.
50. Weinberg JR, Smith A, Langley K, et al. Rhinocerebral mucormycosis. Diabetes mellitus and adrenogenital syndrome. *Br J Clin Pract* 1993; 47 (2): 108-9.
51. Vlaud JF. Mucorales infection in diabetes. *Rev Med Interne* 1994; 15 (8): 541-5.
52. Jurgens Ma, Martinez VV, Pelro CG, et al. Mucormycosis of paranasal sinuses: benign type. Report of one case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1994; 45 (2): 117-20.
53. Dooley DP, Hollsten DA, Grimes SK, et al. Indolent orbital apex syndrome caused by occult mucormycosis. *J Clin Neuroophthalmol* 1992; 12 (4): 245-9.
54. Barge RM, Bulting AG, Thompson J, et al. A patient with chronic mucormycosis. *Ned-Tijdschr-Geneskd*. 1992; 136 (43): 2135-8.
55. Jones PG, Gilman RM, Medeiros AA, et al. Focal intracranial mucormycosis presenting as chronic meningitis. *JAMA* 1981; 246 (18): 2063-4.

56. Finn DG, Farmer JC, Durham JK. Chronic mucormycosis. *Laryngoscope* 1982; 761-3.
57. Lewis DR, Thompson DH, Fetter TW, et al. Mucormycotic sphenoid sinusitis. *Ear, Nose and Throat J* 1981; 60: 32-9.
58. Gussen R, Canalis RF. Mucormycosis of the temporal bone. *Ann Otol* 1982; 91: 27-31.
59. Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994; 41 (2): 152-6.
60. Bashar SM, Nichols RD, Burch KH. Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 212-4.
61. McIntyre GJD. Acute orbital mucormycosis. Reports of two cases. *Arch Ophthalmol* 1961; 65: 214-9.
62. Nattali M, Vered I, Gaizuzi H. Mucormycosis. *Harefuah* 1992; 122 (4): 223-6.
63. Harmill R, Oney LA, Crane LR. Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain abscesses. *Arch Intern Med* 1983; 143: 581-4.
64. Fernández E. Mucormycosis rinocerebral. *Actas Derm* 1990; 78 (9): 603-4.
65. Gluskin M, Solomon MP, Gold B, et al. Mucormycotic slough of nasal floor and palate in the anephric patient. *JADA* 1979; 98: 224-7.
66. Jones AC, Benfsen TY, Freedom PD. Mucormycosis of the oral cavity. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1993; 75 (4): 455-60.
67. Breiman A, Sadowsky D, Friedman J. Mucormycosis. Discussion and report of a case involving the maxillary sinus. *Oral surg* 1981; 52 (4): 375-8.
68. al-Majed S, al-Kassimi F, Ashaur M, et al. Removal of endobronchial mucormycosis lesion through a rigid bronchoscope. *Thorax* 1992; 47 (3): 203-4.
69. Fermanis GG, Mafar KS, Steele R. Endobronchial zygomycosis. *Aust N Z J Surg* 1991; 61 (5): 391-3.
70. Brown RB, Johnson JH, Kessinger JM, et al. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: an urgent surgical problem. *Ann Thorac Surg* 1992; 53 (5): 854-5.
71. Johnson GM, Baldwin JJ. Pulmonary mucormycosis and juvenile diabetes. *Am J Dis Child* 1981; 135: 567-8.
72. Donahue JF, Scott JR, Walker DH, et al. Phycomycosis a cause of bronchial obstruction. *South Med J* 1980; 73 (6): 734-6.
73. Valicenti JF, Conte JH. Successful medical management of pulmonary phycomycosis. *South Med J* 1980; 73 (3): 384-6.
74. Bruce WW, Grotta JC, Schold C, et al. Cerebral mucormycosis. An unusual case *Arch Neurol* 1979; 36: 725-6.
75. Richard DD. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1982; 806-13.
76. Bessier SC, Hallemariam S, Gammert C. Rhinoorbital mucormycosis: surgical aspects. *ORL J Otorhinolaryngology Relat Spec* 1994; 56 (4): 244-6.

77. Meyers BR, Wormser G, Hirschman SZ, et al. Rhinocerebral mucormycosis. Premortem diagnosis and therapy. *Arch Intern Med* 1979; 139: 557-60.
78. Pillsbury HC, Fischer ND. Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 1977; 103: 600-4.
79. Addlestone RB, Baylin GJ. Rhinocerebral mucormycosis. *Radiology* 1975; 115: 113-7.
80. Bodensteln NP, McIntosh WA, Vlantis AC, et al. Clinical signs of orbital ischemia in rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1993; 103 (12): 1357-61.
81. Bigner SH, Burger PC, Dubois PJ, et al. Diagnosis of cerebral mucormycosis by needle aspiration biopsy. *Intern Acad Cytol* 1982; 26 (5): 699-704.
82. Lazo A, Wilner HI, Metes JJ. Craniofacial mucormycosis: Computed tomographic and angiographic findings in two cases. *Radiology* 1981; 139 (3): 623-6.
83. Centeno RS, Bentson JR, Mancuso AA. CT Scanning in rhinocerebral mucormycosis and aspergillosis. *Radiology* 1981; 383-9.
84. Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, et al. M. R. imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with C.T. and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging* 1992; 10 (1): 81-7.
85. De Souza R, Mackinnon S, Spagnolo SV, et al. Treatment of localized pulmonary phycomycosis. *South Med J* 1979; 72 (5): 609-12.
86. Vlaud JF, Gin H, Couprie B, et al. Mucorales infection in diabetics. *Rev Med Interne* 1994; 15 (8): 541-5.
87. Grothey A, Donhuijsen K. Mucoraceae mycoses: clinical aspects and pathology in ten patients. *Mycoses* 1991; 34: 29-32.
88. Baker RD, Seabury JH, Schneidau JD. Subcutaneous and cutaneous mucormycosis and subcutaneous phycomycosis. *Lab Invest* 1962; 11 (11): 1091-101.
89. Rodriguez VJ, Alvarado AF, Gamboa FA. Zigomicosis. Revisión de 6 casos hallados en un hospital de Costa Rica. *Rev Iber Micol* 1993; 10: 7-9.
90. Pollock RA, Pratt RC, Shulman JA, et al. Nasal mucormycosis early detection and treatment without radical surgery or Amphotericin B. *South Med J* 1975; 68 (10): 1279-81.
91. Rivier A, Grigoriu D, Delacrétaz J. Fungal maxillary sinusitis induced by *Rhizopus* sp. *Mykosen* 1979; 23 (5): 230-4.
92. Kumar B, Kaur J, Chakrabarti A, et al. Treatment of deep mycoses with Itraconazole. *Mycopathologia* 1991; 115 (3): 169-74.
93. Sandler R, Tallman CB, Keamy DG, et al. Successfully treated rhinocerebral phycomycosis in well controlled diabetes. *New Engl J Med* 1971; 285 (21): 1180-1.
94. Stary A. Zigomicosis y Aspergilosis. *Monogr Dermatol* 1995; 8: 291-306.
95. Henriquez M, Levy R, Raja RM, et al. Mucormycosis in a renal transplant recipient with succesful outcome. *JAMA* 1979; 242 (13): 1397-9.

96. Kaplan AL, Huerta AR, Chiou SJ. Rhinocerebral mucormycosis. *West J Med* 1981; 135 (4): 326-9.
97. Agostino A, Parenzi A, D'Amore F. Rhinocerebral mucormycosis in type 2 diabetes mellitus. Description of a clinical case with favorable outcome. *Clin Ter* 1994; 145 (7): 19-25.
98. Kemper J, Kuijper EJ, Mirck PG, et al. Recovery from rhinocerebral mucormycosis in a ketoacidotic diabetic patient: a case report. *J Laryngol Otol* 1993; 107 (3): 233-5.
99. De La Paz MA, Patrinely JR, Marines HM, et al. Adjunctive Hyperbaric oxygen in the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1992; 114 (2): 208-11.
100. Chetchotisakd P, Boonma P, Sookpranee M, et al. Rhinocerebral mucormycosis: a report of eleven cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 (2): 268-73.
101. Bogard BN. Pulmonary mucormycosis. *New Engl J Med* 1972; 286: 606.
102. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM. México, D.F. 38a. Ed. 1992.
103. Goodman LS, Gilman A. 4a. Ed. Interamericana. México, D.F., 1974. p. 1079.
104. Bahadur S, Ghosh P, Chopra P, et al. Rhinocerebral phycomycosis. *J Laryngol Otol* 1983; 97: 267-70.
105. Maniglia JA, Mintz DH, Novak S. Cephalic phycomycosis: A report of eight cases. *Laryngoscope* 92 1982: 755-60.
106. Daniel JD. Treatment of disseminated mycotic infection. A new approach to Amphotericin B therapy. *Am J Med* 1968; 45: 405-17.
107. Fisher EW, Toma A, Fisher PH, et al. Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal Amphotericin B. *J Laryngol Otol* 1991; 105 (7): 575-7.
108. Berenguer J, Muñoz P, Parras F, et al. Treatment of deep mycoses with liposomal Amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (6): 504-7.
109. Mahagne MH, Hoffman P, Bedoucha P, et al. Orbital apex syndrome disclosing naso-oculo-cerebral zygomycosis. *Rev Neurol Paris* 1992; 148 (11): 704-6.
110. Ochiai H, Iseda T, Miyahara S, et al. Rhinocerebral mucormycosis. Case report. *Neurol Med Chin* 1993; 33 (6): 373-6.
111. Wright RN, Saxena A, Robin A, et al. Pulmonary mucormycosis (Phycomycetes) successfully treated by resection. *Ann Thor Surg* 1980; 29 (2):166-9.
112. Price JC, Stevens DL. Hyperbaric oxygen in the treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 90 1980; (5): 737-47.
113. Price MJC. Hyperbaric oxygen halts *Rhizopus* infection. *JAMA* 1979; 242 (4): 314.
114. Castelli JB, Pallin JL. Lethal Rhinocerebral Phycomycosis in a healthy adult. A case report and review of the literature. *ORL* 1978; 86: 696-703.

INDICE

INDICE

A		I	
AGRADECIMIENTOS.....	iv	I.1 ANTECEDENTES HISTORICOS.....	8
ANALISIS ESTADISTICO.....	58	I.2 MICOLOGIA.....	10
APENDICE.....	67	I.3 ASPECTOS INMUNOLOGICOS.....	15
B		I.4 ASPECTOS CLINICOS.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	70	I.5 DIAGNOSTICO.....	25
C		I.6 TRATAMIENTO.....	28
CAPITULO I.....	1	II.1 METODOLOGIA.....	33
CAPITULO II.....	32	II.2 TOMA DE MUESTRA.....	35
CAPITULO III.....	39	II.3 FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS	37
CAPITULO IV.....	59	INDICE.....	77
CAPITULO V.....	65	INTRODUCCION.....	2
CONCLUSIONES.....	66	J	
CONTENIDO.....	v	JUSTIFICACION.....	5
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	34	M	
CRITERIOS DE INCLUSION.....	33	MARCO TEORICO.....	2
D		METODOLOGIA.....	33
DEDICATORIAS.....	i	O	
DEFINICION DEL PROBLEMA.....	4	OBJETIVOS.....	6
DISCUSION.....	60	R	
H		RESULTADOS.....	40
HIPOTESIS.....	7		