

11227

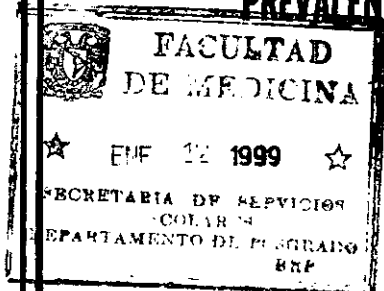
35
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

**"PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE
DIABETICO"**



TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. MARIA ANTONIETA RAMIREZ CRESCENCIO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA

DR. JORGE LOZANO FLORES

ASESOR DE TESIS DR. CESAR RIVERA BENITEZ

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DESCENTRALIZADO



HGM

ORGANISMO
DESCENTRALIZADO

MEXICO, D. F.

0269690

1998

TESIS CON
FALTA DE OR EN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

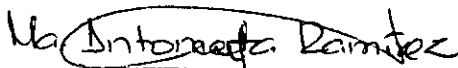
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO

El contenido y presentación del presente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor y asesor del mismo, por lo que su reproducción total o parcial necesita de la autorización escrita de ambos.


AUTOR



MARIA ANTONIETA RAMIREZ CRESCENCIO

26/12/98

ASESOR DE TESIS


DR. CESAR RIVERA BENITEZ

RECIBIDA:

Fecha

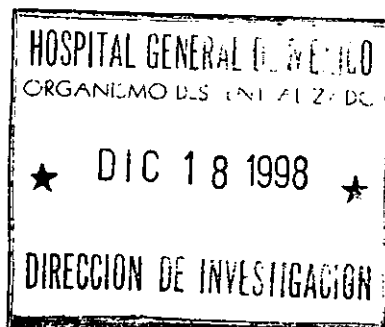
18. Dic. 98


DR. JORGE LOZANO FLORES

Profesor Titular del Curso Universitario de
Postgrado de Medicina Interna
Hospital General de Mexico

ESTA TESIS FUE REGISTRADA CON LA CLAVE

DIC 94/405/01/108



AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanas

A Benjamín y Alejandro

Al Dr. Octavio Amancio

por su apoyo en el análisis estadístico de esta obra.

Al Q.F.B. Alejandro Bonifaz

por su apoyo para la identificación y búsqueda de hongos a través del laboratorio de micología de la Unidad 109 del Hospital General de México.

Al Dr. César Rivera Benitez

por su amistad y asesoría para la realización de este estudio.

INDICE

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 1.INTRODUCCION..... | 1 |
| 2.JUSTIFICACION | 6 |
| 3.HIPOTESIS..... | 7 |
| 4.OBJETIVOS | 8 |
| 5.MATERIAL Y METODO | 9 |
| 6. RESULTADOS..... | 11 |
| 7.DISCUSION | 17 |
| 8.CONCLUSIONES..... | 19 |
| 9.ANEXOS | 20 |
| 10.BIBLIOGRAFIA..... | 24 |

1.INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un síndrome que se presenta en un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la hiperglucemia por deficiencia absoluta o relativa de insulina o por una alteración en su actividad biológica. Se considera a la diabetes mellitus como un problema de salud pública en el mundo dada su alta prevalencia y morbimortalidad (1).

La diabetes mellitus se clasifica en primaria y secundaria. La primaria implica que no está asociada a otra enfermedad, mientras que la secundaria presenta alguna condición identificable como causa del síndrome diabético (2).

La diabetes mellitus primaria incluye a :

1. Diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus insulino-dependiente.
2. Diabetes mellitus tipo 2 o diabetes mellitus no insulino dependiente:
 - a) Diabetes mellitus no insulino dependiente sin obesidad.
 - b) Diabetes mellitus no insulino dependiente con obesidad.
 - c) Diabetes gestacional.

La diabetes mellitus secundaria puede deberse a:

- a) Enfermedad pancreática.
- b) Transtornos hormonales.
- c) Inducida por drogas o sustancias químicas.
- d) Anormalidades en los receptores de insulina.
- e) Síndromes genéticos.
- f) Otras.

La diabetes mellitus tipo 1 generalmente afecta a los niños, adolescentes y adultos jóvenes que presentan insulinopenia y desarrollan cetoacidosis con facilidad. Comúnmente son delgados y por definición dependen de la administración de insulina exógena para vivir, representan el 10 a 20 % de todos los casos de diabetes. Su etiología todavía se desconoce pero existen factores genéticos, hereditarios, autoinmunes y ambientales involucrados (1,2).

La diabetes mellitus tipo 2 ocurre generalmente después de los 40 años, aproximadamente el 80% de los sujetos son o han sido obesos y son resistentes al desarrollo de cetoacidosis, excepto en condiciones de estrés como en infecciones y traumatismos (1,2).

La diabetes afecta casi todos los sistemas del organismo. En los diabéticos las infecciones se presentan con mayor frecuencia que en los individuos normales y tienden a ser más graves. Esto puede deberse a un trastorno en la función leucocitaria, lo cual es una alteración frecuente cuando el control de la diabetes es inadecuado. Además de las infecciones comunes de la piel, aparato urinario, pulmones y de la sangre hay padecimientos poco comunes que parecen tener una relación específica con la diabetes mellitus.

El término de mucormicosis es utilizado para las infecciones invasivas causadas por un grupo de hongos oportunistas que pertenecen a la clase de los *Zygomycetes*, especialmente los miembros de la familia *Mucoraceae*, que se subdividen en algunos géneros como *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor* (3,4). Todos los *Zygomycetes* están como esporas en el medio ambiente, y en los tejidos en forma de hifas, y en consecuencia son filamentosos. Son cosmopolitas y habitantes comunes de la materia en descomposición y el aire. Al igual que otros *Zygomycetes* son oportunistas en pacientes con diabetes y acidosis prolongadas, leucemia, kwashiorkor, diarrea severa, procesos malignos, en especial linfomas y defectos congénitos de producción de Ig A, y también en quienes toman drogas citotóxicas, esteroides e inmunosupresores (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Comúnmente el hongo penetra en el organismo a través del tracto respiratorio y para poder causar la enfermedad, la espora debe superar la inmunidad natural del huésped y los mecanismos inmunes específicos humorales y mediados por células.

Los mecanismos responsables de la mayor susceptibilidad de la mucormicosis en diferentes grupos de pacientes no han sido aclarados; sin embargo, se ha visto una estrecha relación entre la presencia de mucormicosis y diabetes mellitus (5, 6, 7, 8, 9, 10).

La diabetes mellitus es sin duda el factor predisponente más importante de la mucormicosis, sobre todo en estadios no controlados o cetoacidóticos, teniendo especial relación con la variedad rinocerebral. Se ha demostrado la existencia de un sistema enzimático cetona-reductasa, el cual presenta su máxima actividad a un pH ácido y con una concentración elevada de glucosa, siendo estas tres condiciones propias de los diabéticos descontrolados (11,12). Se desconoce como interfieren la diabetes y los esteroides con la capacidad del hongo para estimular productos tóxicos de los fagocitos o con la actividad de los metabolitos oxidativos; sin embargo, resulta claro que defectos indefinidos de los macrófagos y neutrófilos presentes en animales diabéticos y tratados con esteroides son importantes para permitir la replicación de los mucorales. Una vez que el hongo comienza a crecer, las hifas invaden los tejidos y presentan especial afinidad por los vasos sanguíneos.

Las manifestaciones de la mucormicosis pueden ser divididas arbitrariamente en seis entidades separadas, según su presentación clínica y localización en un sitio determinado: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, sistema nervioso central y otros sitios.

La mucormicosis rinocerebral se encuentra en pacientes con diabetes mellitus, en particular en presencia de acidosis, y en pacientes con leucemia que sufren una neutropenia prolongada (12,13, 14). Las manifestaciones de mucormicosis rinocerebral dependen de las localizaciones anatómicas afectadas y del promedio de progresión de la infección. Lo más frecuente es que inicie con afectación de los senos paranasales seguido por erosión del paladar duro, órbitas o cerebro. Lo menos común es el reporte de mucormicosis cerebral aislada quizá como resultado de la diseminación hematogena. El principio es súbito, con tumefacción periorbitaria y perinasa, dolor, escumamiento nasal sanguinolento y lagrimeo abundante (12, 13,14, 15, 16).

La mucosa nasal y los tejidos subyacentes adquieren aspecto negruzco y necrótico. No son raras las parálisis de los nervios craneales (especialmente de los nervios V y VII). Puede haber trombosis de la vena yugular interna o de los senos cerebrales. La presencia de proptosis, quemosis e ingurgitación de las venas retinianas son signos de trombosis del seno cavernoso. Sin tratamiento, la muerte suele ocurrir en 1 semana a 10 días (16).

La posibilidad de curación con resección quirúrgica es alta y el pronóstico es bueno. En contraste, la mortalidad es alta para pacientes con afectación intracraneal y los sobrevivientes generalmente quedan con deformidades faciales extensas como resultado de la desbridación quirúrgica extensa desarrollada para el control de la infección.

El tratamiento más indicado es la administración de anfotericina B, desbridamiento minucioso, la corrección de los factores desencadenantes o asociados (cetoacidosis) y se ha descrito el uso de oxígeno hiperbárico como tratamiento adyuvante que reduce la hipoxia tisular, ocasionada por la insuficiencia vascular (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) .

Debido a los efectos tóxicos renales y sistémicos del tratamiento con anfotericina B, especialmente por las altas dosis usadas para el tratamiento de la mucormicosis, está clara la necesidad de desarrollar alternativas menos tóxicas. Esto incluye las formulaciones lipídicas de anfotericina B como es el caso de anfotericina B con dos fosfolípidos y la anfotericina B liposomal, las cuales tienen marcadas diferencias en sus características físicas y cinéticas, pero que sobre todo tienen efectos tóxicos menores que condicionan que las dosis altas sean bien toleradas (15, 16).

En los estadios terminales de la enfermedad, la afección predisponente de base sigue progresando y los pacientes pueden perder el conocimiento y evolucionar al coma y finalmente a la muerte.

Los estudios de laboratorio son inespecíficos, pero se observan signos sugestivos de la enfermedad en las radiografías de senos paranasales (engrosamiento de la mucosa sinusal y en ocasiones niveles hidroaéreos). A medida que la enfermedad progresa puede haber erosión ósea a través de las paredes de los senos o hacia las órbitas que puede observarse en la TAC y en la resonancia magnética (16,17,21).

La biopsia se toma para examen histopatológico y cultivo micológico (3, 4, 5, 9, 12, 16) . Los organismos se ven generalmente con facilidad con coloración de hematoxilina y eosina, pero se distinguen mejor con el colorante de metenamina de plata de Gomori. Las hifas anchas varían de 6 a 50 micras de tamaño pero en promedio es generalmente de 10 a 20 micras. Tienen pocos tabiques o pueden aparecer no tabicados. La ramificación arbitraria en angulo recto es más visible en montajes húmedos que en cortes histopatológicos (4).

El diagnóstico diferencial incluye infecciones nasofaríngeas debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* o a lesiones neoplásicas como el granuloma letal de la línea media (5, 6, 7, 8, 9, 10) .

Además de los pacientes inmunosuprimidos y en acidosis diabética, los enfermos con diabetes mellitus bien controlada en forma ocasional parecen predispuestos a mucormicosis, habiéndose descrito también casos de una forma más benigna y localizada de mucormicosis maxilofacial en pacientes sin desordenes sistémicos, con antecedente de infecciones paranasales benignas en ausencia de una enfermedad o condición debilitante general, sugiriendo que los factores del huésped son de mayor importancia en el desarrollo de mucormicosis paranasal(22, 23).

Los defectos neurológicos residuales como hemiparesia, parálisis facial, oftalmoplejia y ceguera son frecuentes y solo pueden prevenirse mediante el diagnóstico y tratamiento a tiempo.

En los pacientes con infección por VIH, la coinfección con zigomicosis es rara , ocurre en pacientes con cuentas bajas de linfocitos CD4 y no siempre requiere de las condiciones y predisponentes usuales para zigomicosis. Puede ser la infección oportunista presente entre personas infectadas por VIH y ocurre más comúnmente, pero no exclusivamente en los usuarios de drogas intravenosas. Los síntomas presentes se relacionan con el sitio de afectación y la enfermedad puede desarrollarse insidiosamente o progresar rápidamente a un curso fulminante (24).

También se han descrito las presentaciones crónicas de mucormicosis rinocerebral y en la infección crónica, el curso de la enfermedad es indolente y lentamente progresivo y ocurre de semanas a meses. Las presentaciones más comunes de la forma crónica son oftalmológicas e incluyen ptosis, proptosis, disminución de la agudeza visual y oftalmoplejia. Ocurre en pacientes con diabetes y cetoacidosis. La incidencia de la afectación de la arteria carótida interna y la trombosis del seno cavernoso son más frecuentes que en los pacientes con enfermedad aguda, aunque la tasa de sobrevida para los pacientes con mucormicosis rinocerebral crónica (CRM) es del 83% y la CRM es clínicamente diferente a la infección por *Entomophthorales* (17).

La mucormicosis pulmonar es una de las más serias complicaciones de la diabetes mellitus, está asociada con un alta mortalidad si no se realiza el diagnóstico y tratamiento tempranamente, siendo susceptibles los pacientes con diabetes mellitus pobremente controlada y particularmente aquellos con cetoacidosis diabética, en quienes parece que la acidosis juega un papel mayor etiológico mediante el bloqueo en la unión del hierro a la transferrina, lo que provee al hongo libre de hierro un factor de crecimiento. Suele haber fiebre y disnea, pudiendo presentar hemoptisis al continuar la necrosis tisular y al lesionarse un vaso sanguíneo importante se puede desencadenar una hemorragia pulmonar fatal (27,28,29).

La mucormicosis cutánea también se ha descrito en pacientes con diabetes mellitus después de traumatismos menores, habiéndose descrito en la década de 1970 una epidemia por contaminación de vendas elásticas en la que los pacientes presentaron celulitis en las áreas cubiertas por los vendajes, probablemente por inoculación directa del hongo en la piel ocluida por el adhesivo. La mucormicosis cutánea afecta principalmente la epidermis y la dermis y la necrosis se desarrolla tras la invasión vascular (30,31,32,33,34)

La mucormicosis gastrointestinal se encuentra principalmente en pacientes que sufren una desnutrición extrema y se considera que se debe al ingreso del hongo junto con los alimentos, observándose que el estomago, el íleon y el colón son los sitios más susceptibles de la infección, presentándose dolor abdominal y distensión, asociados con náusea y vómitos, pudiendo presentarse fiebre y hematoquexia (35, 36)

La mucormicosis del sistema nervioso central se observa en pacientes muy debilitados, llegando el hongo al SNC por extensión a partir del sitio de infección inicial en la nariz o senos paranasales a través de los huesos adyacentes. Se observa depresión del estado de conciencia y desarrollo de hallazgos neurológicos focales en los nervios craneales y neuronas motoras del resto del organismo. En ocasiones, se produce luego de un traumatismo cefálico abierto, y la aparición de una exudación negruzca por la herida anuncia la necrosis de la duramadre y del cerebro, sugiriendo el diagnóstico de mucormicosis (37, 38, 39, 40, 41).

Se han descrito casos de mucormicosis que afecta otras áreas como corazón (endocarditis), huesos, riñón, vejiga, inserciones de cáteter arterial con extensión al tejido circulante, mediastino y tráquea. Otras afecciones son osteomielitis del clivus que causa meningitis crónica, síndrome de la vena cava superior y posiblemente necrosis de la médula ósea (42, 43, 44, 45).

Es evidente que en todos los pacientes son dos los factores que determinan el desenlace de la infección: el diagnóstico temprano y la resolución de los problemas predisponentes.

La mortalidad llega al 50% aunque en estudios más recientes se sostiene que es posible tratar con buenos resultados hasta el 85% de los pacientes. Sin embargo, no existe ningún método para prevenir la infección sistémica por los mucorales.

En nuestra experiencia, en pacientes con mucormicosis tratados en el Hospital General de México, se han reportado casos con respuesta favorable al tratamiento, haciendo hincapié en el diagnóstico precoz y en el control metabólico como aspectos primordiales en el tratamiento de estos pacientes (46).

2.JUSTIFICACION

Dada la alta prevalencia de diabetes mellitus en México y habiéndose observado relación entre las infecciones por hongos mucorales y la cetoacidosis diabética, así como la dificultad para el diagnóstico temprano de la mucormicosis, la importancia de este estudio es conocer la prevalencia de colonización por hongos mucorales en la mucosa nasal del paciente diabético compensado y descompensado, para que de esta manera se pueda diagnosticar tempranamente la infección en los pacientes con diabetes mellitus y aplicar el tratamiento oportuno para la erradicación de la enfermedad, intentando de esta manera disminuir las tasas de morbilidad y evitar en forma secundaria las secuelas de la misma.

3.HIPOTESIS

" Los hongos mucorales se encuentran con menor frecuencia en la mucosa nasal del paciente diabético controlado que en el descompensado".

4.OBJETIVOS

Conocer la prevalencia de colonización por hongos de la familia Mucoraceae en el paciente diabético compensado y descompensado.

5.MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y observacional de casos y controles en pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo I y II que acudieron a consulta externa y de urgencias del Hospital General de México durante el período del 30 de julio de 1994 al 28 de febrero de 1995.

Se integraron tres grupos de estudio:

Grupo A. Población sana: Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años de edad, sin patología adyacente y sin existencia de sintomatología de infecciones de vías aéreas superiores en el momento del estudio.

Grupo B. Pacientes diabéticos compensados : Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años con diabetes mellitus tipo 1 y 2 controlada que se encontraron internados o acudieron a consulta externa por cualquier causa estando bajo control médico.

Grupo C. Pacientes diabéticos descompensados con cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar : Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años con diabetes mellitus tipo 1 y 2 diagnosticada, que ingresaron al hospital por descompensación diabética por cualquier tipo de causa con cetoacidosis o estado hiperosmolar sin evidencia de mucormicosis sistémica y sin tratamiento con antimicóticos orales.

Los criterios de exclusión fueron:

Grupo A: Pacientes que cursaron con sintomatología respiratoria o con antecedentes de sinusitis crónica o rinitis alérgica o con ingesta de antimicóticos en el momento del estudio.

Grupo B: Pacientes con rinitis alérgica o con sinusitis crónica, pacientes que reciben inmunosupresores (esteroides y antimetabolitos), inmunocomprometidos por enfermedades adyacentes (neoplasias, infección por HIV, transplantados, leucemias) y pacientes con evidencia de mucormicosis sistémica.

Grupo C: Los mismos que para el grupo B.

El criterio de eliminación para los 3 grupos fué la obtención de muestra contaminada. A los 3 grupos se les realizó historia clínica, glicemia en ayunas y toma de muestra de mucosa nasal con hisopos estériles.

Previa autorización escrita del paciente y llenado de la hoja de recolección de datos se llevó a cabo la obtención de la muestra de secreción de ambas narinas con hisopos estériles. Se utilizó un mechero para establecer un medio ambiente estéril e introducir el hisopo en un medio de transporte (caldo dextrosa Sabouroud) manteniéndose en refrigeración hasta por una semana, sembrándose en placas de agar dextrosa Sabouroud para su crecimiento. Posteriormente se realizó el examen directo con identificación al microscopio del agente causal describiéndose la familia y el género de los hongos encontrados.

La toma de biopsia de mucosa nasal se consideró un procedimiento traumático e innecesario, tomando en cuenta que la toma de cultivos se realizó en pacientes asintomáticos y sin evidencia clínica de infección por mucorales.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se llevó a cabo con la prueba de X² en tabla de 2X3, con la asesoría del departamento de Epidemiología y Estadística del Hospital General de México.

6. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 180 pacientes que se integraron en 3 grupos :

Grupo A: Pacientes sanos. Este grupo incluyó 25 hombres y 35 mujeres con promedio de edad de 43.35 años +/- 19.3 años. (Figuras 1 y 2).

Grupo B: Pacientes diabéticos controlados (con glicemia sérica menor de 200 mg/dl). Este grupo incluyó 30 hombres y 30 mujeres con promedio de edad de 54.3 +/- 12.2 años. (Figuras 1 y 2).

Grupo C: Pacientes diabéticos descompensados. Este grupo incluyó 26 mujeres y 34 hombres con promedio de edad de 46.5 años +/- 15.6 años. (Figuras 1 y 2).

El valor promedio de la glicemia en los diabéticos controlados fué de 149 +/- 47 mg/dl y en los descompensados fué de 426 +/- 174 mg/dl. (Figura 3).

Se encontraron hongos de la familia *Mucoraceae* en 4 pacientes del grupo A (23.5%) y en 4 del grupo B (23.5 %). En el grupo C se encontraron 9 casos con mucorales (52.9 %), siendo un total de 17 pacientes con cultivo positivo a mucorales en los 3 grupos. (Figura 4), correspondiendo al 9.4% de los 180 pacientes incluidos.

De los 9 pacientes con cultivos positivos en el grupo C se encontraron 5 con *Mucor sp* (55.5%), 2 con *Rhizopus sp* (22.2 %), 1 con *Absidia sp* (11.1%) y 1 con *Mucor sp* y *Rhizopus sp* (11.1 %). (Tabla 1), siendo 8 hombres y 1 mujer con edad promedio de 38.55 +/- 11.45 años. En este grupo 6 pacientes eran portadores de diabetes mellitus tipo 2 y 3 pacientes de diabetes mellitus tipo 1, de los cuales 7 (77.7 %) pacientes cursaban con cetoacidosis diabética al momento de la toma de la muestra.

En el grupo B se reportaron 4 casos positivos, de los cuales 2 fueron con *Mucor sp* (50%), 1 con *Rhizopus sp* (25 %) y 1 con *Absidia sp* y *Rhizopus sp* (25 %). (Tabla 1). En este grupo se encontraron 2 hombres y 2 mujeres con edad promedio de 59 +/- 10 años, cursando los 4 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada al momento de la toma de la muestra.

En el grupo A se encontraron 4 casos con cultivos positivos : 3 pacientes con *Rhizopus sp* (75 %) y 1 con *Absidia sp* (25 %) (Tabla 1), de los cuales 2 fueron hombres y 2 mujeres con edad promedio de 43 +/- 18 años.

El análisis estadístico demostró que estos resultados no son significativos ($p > 0.06$).

El número de hongos encontrados en cada paciente fué máximo de 2 géneros, lo cual se observó en un 40% del total de pacientes incluidos en el grupo C y en un 26.6 % y 18.3% de los grupos A y B respectivamente (Tabla 2).

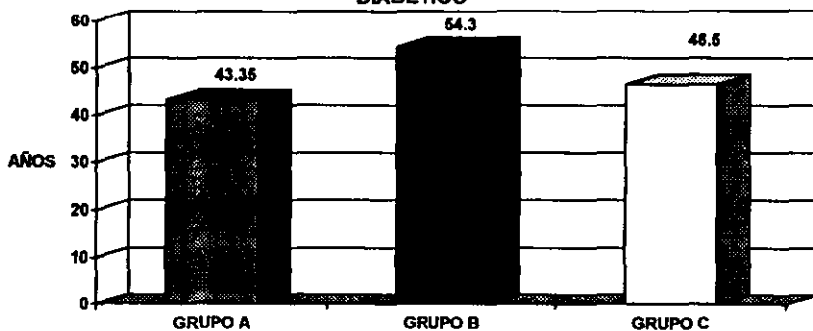
Se encontraron cultivos negativos en el 23.3 % del total de pacientes incluidos en el grupo A, en el 21.6% del grupo B y el 11.6 % del grupo C (Tabla 2).

Otros hongos se encontraron en los 3 grupos de pacientes:

En los grupos A y B se observaron con mayor frecuencia *Candida sp* y *Penicillium sp*, seguido de *Aspergillus*.

En el grupo C predominó *Candida sp*, seguido de *Penicillium sp*. Los Mucorales se encontraron en un 16.6 %. seguido de *Aspergillus* y *Mucedinaceos*. En el subgrupo de otros hongos se incluyeron *Gliocadium* y *Sepedonium*. (Tabla 3).

FIGURA 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR PROMEDIO DE EDAD EN EL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO

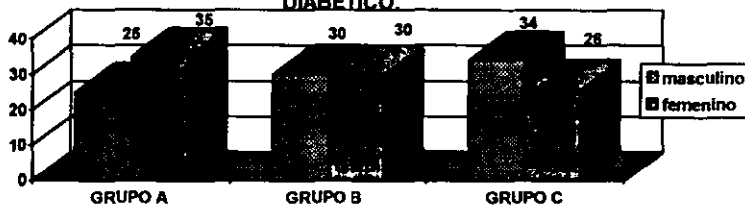


GRUPO A: PACIENTES SANOS

GRUPO B: DIABETICOS COMPENSADOS

GRUPO C: DIABETICOS DESCOMPENSADOS

FIGURA 2. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO EN EL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO.



GRUPO A: PACIENTES SANOS

GRUPO B: DIABETICOS COMPENSADOS

GRUPO C: DIABETICOS DESCOMPENSADOS

FIGURA 3. PROMEDIO DE GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DEL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO.

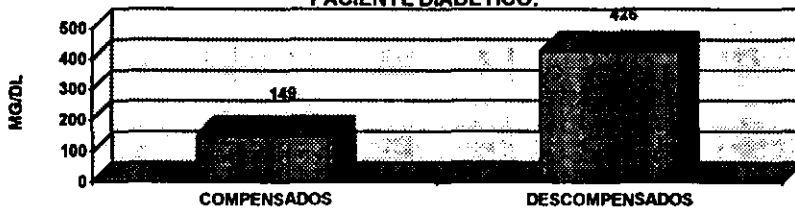


FIGURA 4. PROPORCION DE CASOS CON MUCORALES EN LOS DIFERENTES GRUPOS DEL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO

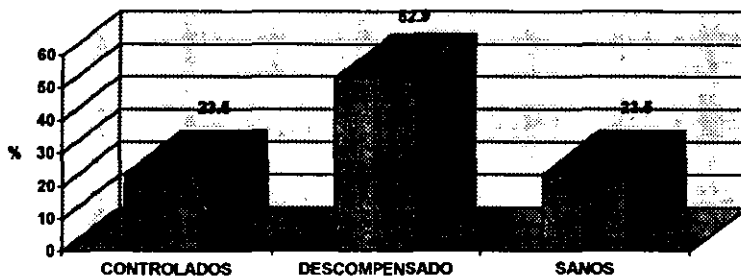


TABLA 1. GENEROS DE MUCORALES ENCONTRADOS EN CADA GRUPO DE PACIENTES DEL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO

| GENERO MUCORAL | GRUPO A | | GRUPO B | | GRUPO C | |
|-------------------------------|---------|-----|---------|-----|---------|------|
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| <i>Rhizopus sp</i> | 3 | 75 | 1 | 25 | 2 | 22.2 |
| <i>Absidia sp</i> | 1 | 25 | - | - | 1 | 11.1 |
| <i>Mucor sp</i> | - | - | 2 | 50 | 5 | 55.5 |
| <i>Mucor sp y Rhizopus sp</i> | - | - | 1 | 25 | 1 | 11.1 |
| TOTAL | 4 | 100 | 4 | 100 | 9 | 99.9 |

GRUPO A : SANOS

GRUPO B: DIABETICOS CONTROLADOS

GRUPO C: DIABETICOS DESCOMPENSADOS

TABLA 2. NUMERO DE HONGOS ENCONTRADOS EN CADA PACIENTE POR GRUPO DE PACIENTES EN EL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO..

| NUMERO DE HONGOS | GRUPO A | | GRUPO B | | GRUPO C | |
|------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | No. pacientes | % | No. pacientes | % | No. pacientes | % |
| NINGUNO | 14 | 23.3 | 13 | 21.6 | 7 | 11.6 |
| UNO | 30 | 50.0 | 36 | 60.0 | 29 | 48.3 |
| DOS | 16 | 26.6 | 11 | 18.3 | 24 | 40.0 |

GRUPO A: SANOS

GRUPO B: DIABETICOS CONTROLADOS

GRUPO C: DIABETICOS DESCOMPENSADOS

TABLA 3. OTROS HONGOS ENCONTRADOS POR GRUPO DE PACIENTES EN EL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO.

| HONGOS | GRUPO A | | GRUPO B | | GRUPO C | |
|--------------------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | No. cultivos | % | No. cultivos | % | No. cultivos | % |
| <i>Candida</i> | 16 | 26.6 | 21 | 35.0 | 25 | 41.6 |
| <i>Penicillium</i> | 16 | 26.6 | 11 | 18.3 | 20 | 33.3 |
| <i>Aspergillus</i> | 10 | 16.6 | 7 | 11.6 | 7 | 11.6 |
| <i>Mucedinaceo</i> | 9 | 15.0 | 5 | 8.3 | 6 | 10.0 |
| <i>Mucorales</i> | 4 | 6.6 | 5 | 8.3 | 10 | 16.6 |
| <i>Alternarias</i> | 4 | 6.6 | 6 | 10.0 | 5 | 8.3 |
| Otros | 4 | 6.6 | 3 | 4.9 | 4 | 6.4 |
| Negativos | 14 | 23.3 | 13 | 21.6 | 7 | 11.6 |

* Los porcentajes no suman 100% ya que en algunos pacientes se encontraron dos hongos diferentes.

GRUPO A: SANOS

GRUPO B: DIABETICOS CONTROLADOS.

GRUPO C: DIABETICOS DESCOMPENSADOS

7.DISCUSION

La mucormicosis rinocerebral es una infección causada por hongos del género Mucorales, que generalmente es de curso agudo y afecta primordialmente a pacientes con antecedente de diabetes mellitus descompensada e inmunosupresión.

El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de colonización de la mucosa nasal en pacientes diabéticos por hongos mucorales. No hay referencias previas de un estudio similar y, en su mayoría los reportes existentes se refieren a las presentaciones clínicas de mucormicosis y casos clínicos con revisión de la literatura. Esto se puede deber a que el enfoque de estos estudios ha sido la presentación de casos clínicos y no el de abordar aspectos preventivos.

La mucormicosis es una enfermedad que se sospecha poco aún en grupos de alto riesgo y cuando presenta datos clínicos evidentes es porque se encuentra en etapas avanzadas.

En el caso de mucormicosis rinocerebral se han reportado casos crónicos en pacientes diabéticos, las presentaciones más comunes de la mucormicosis rinocerebral crónica son oftalmológicas e incluyen ptosis, proptosis, disminución de la agudeza visual y oftalmoplejia. El curso de la enfermedad es indolente y lentamente progresivo, puede durar semanas o meses y ocurre predominantemente en pacientes con diabetes y acidosis.

En nuestros resultados, los mucorales colonizan la mucosa nasal de los pacientes sanos y diabéticos controlados, tal y como se han descrito casos de Mucormicosis Rinocerebral Crónica en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

En los diabéticos descompensados se incrementa el porcentaje de pacientes colonizados en narinas por mucorales tal y como lo demuestra la mayor prevalencia de mucormicosis rinocerebral crónica en asociación a diabetes descontrolada.

El defecto en las defensas del huésped que hacen al paciente diabético con cetoacidosis susceptible a mucormicosis no ha sido identificado, sin embargo, Artis y cols. (11) hicieron un estudio en el que los resultados indican que la acidosis interrumpe temporalmente la capacidad de la transferrina para unirse al hierro y sugieren que esta alteración suprime un importante mecanismo de defensa que permite crecer a los mucorales.

Ningún estudio se ha realizado para investigar la colonización por hongos en narinas de pacientes en riesgo de desarrollar la infección y de ahí la importancia que reviste nuestro estudio ya que se podría detectar tempranamente los casos de pacientes con colonización por mucorales para poder instituir medidas preventivas y de esta manera evitar la infección por éstos hongos, dando incluso profilaxis antimicótica y haciendo hincapie en el control de los factores de riesgo. Esta práctica se podría generalizar dada la facilidad y bajo riesgo que implica tomar la muestra con hisopo estéril del paciente que cuente con factores de riesgo o sintomatología leve ya que las narinas son un sitio accesible y el procedimiento no es traumático.

Este método no sería aplicable a otras formas de mucormicosis, ya que en estos casos se debe tener la firme sospecha de infección por hongos y se utilizan métodos invasivos como la broncoscopia, la toma de biopsias o la cirugía para poder confirmar el diagnóstico.

Nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos, probablemente se requiere de una muestra mayor y sugerimos ser muy estrictos en la selección de pacientes descompensados ya que como Artis sugiere, la existencia del sistema cetona reductasa en pH ácido con concentración elevada de glucosa son los factores que pueden favorecer el crecimiento de mucorales y, al comparar la prevalencia de colonización por mucorales entre diabéticos controlados, diabéticos descompensados sin acidosis y diabéticos descompensados con acidosis podríamos confirmar que la acidosis es el factor que más favorece el desarrollo de mucorales. En nuestro grupo de diabéticos descompensados se incluyeron tanto a pacientes con acidosis como a pacientes sin acidosis y eso pudo haber originado un sesgo.

8.CONCLUSIONES

La importancia de la mucormicosis radica en la gravedad que implica su presencia, sobre todo en los diabéticos descompensados, siendo necesario destacar la importancia del diagnóstico precoz, ya que el retraso en la instalación del tratamiento puede ser de consecuencias fatales.

En este estudio se encontró que ante la presencia de estados descompensados de la diabetes hay un incremento que no es estadísticamente significativo en la frecuencia de colonización por esta clase de Zygomycetes.

Es más frecuente la colonización en estos pacientes por 2 hongos, reduciéndose el número de cultivos negativos.

De esta manera podemos concluir que los Mucorales en el paciente diabético forman parte de la flora normal del individuo y se incrementan en los estados descompensados, por lo que se puede considerar que todo paciente diabético descompensado reciba tratamiento profiláctico a base de azoles para disminuir la morbimortalidad por mucormicosis.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

9.ANEXOS

"PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO "**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

México, D.F. a _____ de _____ de 199__.

Yo, _____, de _____ años de edad, acepto participar en el estudio "PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO " con el conocimiento previo de que podré retirarme en el momento que lo desee y que no tendrá ningún perjuicio en la atención de mi salud.

Asimismo, autorizo la toma de cultivos y en caso de requerirlo, la toma de biopsia de mucosa nasal, con la plena conciencia de que no ocasionara daño a mi salud y por el contrario, servirá para ampliar el conocimiento médico.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma del investigador

PREVALENCIA DE MUCORALES EN EL PACIENTE DIABETICO.
FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.

NOMBRE: _____ EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____

SEXO:

MASCULINO ()

FEMENINO ()

SERVICIO: _____

TELEFONO: _____

NO. DE CASO _____

*GRUPO: _____

ANTECEDENTES DE DIABETES:

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES :

TIPO DE DIABETES :

TIPO 1 ()

TIPO 2 ()

-CONTROL DE LA DIABETES :

SI ()

NO ()

-TIPO DE CONTROL:

INSULINA ()

HIPOGLICEMIANTES ()

-TIEMPO DE DESCOMPENSACION DE LA DIABETES :

-PROBABLE CAUSA DESENCADENANTE :

EXAMENES DE LABORATORIO :

FECHA : _____

GLICEMIA EN AYUNAS : _____ MG/DL

OTROS (GASOMETRIA, EXAMEN GENERAL DE ORINA, ETC) :

TIPO DE DESCOMPENSACION METABOLICA :

1. COMA HIPEROSMOLAR ()

2. CETOACIDOSIS ()

3. ACIDOSIS LACTICA ()

OTROS ANTECEDENTES :

1. INGESTA DE MEDICAMENTOS :

SI () ¿CUALES? _____

NO ()

2. ENFERMEDADES ASOCIADAS :

SI () ¿CUALES? _____

NO ()

3. ANTECEDENTE DE SINUSITIS CRONICA :

SI ()

NO ()

COMPONENTE CLINICO DE MUCORMICOSIS :

1. SECRECION NASAL SI () NO ()

2. LESION LOCALIZADA SI () NO ()

3. NECROSIS LOCALIZADA SI () NO ()

TIEMPO DE EVOLUCION :

ESTUDIOS REALIZADOS :

FECHA DE TOMA DE EXAMEN DIRECTO : _____

RESULTADO : _____

RESULTADO DE CULTIVO :

POSITIVO () ¿A CUALES? _____

NEGATIVO ()

FECHA DE TOMA DE BIOPSIA : _____

RESULTADO: _____

ESTUDIOS DE GABINETE :

SI () ¿CUALES? _____

NO ()

* GRUPOS :

A. PACIENTES SANOS SIN SINTOMATOLOGIA DE VIAS AEREAS SUPERIORES.

B. PACIENTES DIABETICOS COMPENSADOS.

C. PACIENTES DIABETICOS DESCOMPENSADOS POR CUALQUIER CAUSA.

FECHA DE RECOLECCION DE DATOS : _____

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN LOS RECOLECTO:

10.BIBLIOGRAFIA

1. Santos de R M. Diabetes mellitus. En: Martín-Abreu L, ed. Introducción a la Medicina Interna. Méndez Cervantes: México, 1989:27.96 -27.102.
2. Foster DW. Diabetes mellitus. En : Isselbacher KJ, Braunwald E, WilsonJD, Martin JB, Faucy AS, Kasper DL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1979-86.
3. Sugar MA. Agentes de la mucormicosis y especies relacionadas. En: Mandell G, Douglas G, Bennett J, ed. Enfermedades infecciosas principios y practica. 3a ed. Panamericana: Buenos Aires, 1990:2077.
4. Bonifaz A. Zygomycosis. En: Bonifaz A, ed. Micología Médica. 1a ed. Méndez Cervantes: México, 1991:349-70.
5. Marchevsky AM, Bottone EJ, Geller SA, Giger DK. The changing spectrum of disease, etiology and diagnosis of mucormycosis. Human Pathology 1980; 11: 457-64.
6. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. Ann Int Med 1980; 93:93-108.
7. Martinson FD. Ficomicosis (cigomicosis). En: Braude AL, ed. Enfermedades Infecciosas. 3a ed. Panamericana: México, 1984:43-6.
8. Rangel - Guerra R, Martínez HR, Sáenz C. Mucormycosis. Report of 11 cases. Arch Neurol 1985; 42 : 578 - 581.
9. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathology study of 33 cases. Medicine 1986; 65:113-23.
10. Sugar AM. Mucormycosis. Clin Infect Dis 1992; 14:S126-9.
11. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. Diabetes 1992; 31:1109-14.
12. Abramson E, Wilson D, Arky RA. Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Ann Int Med 1967; 66: 735-41.
13. Morduchowicz G, Shmueli D, Shapira Z, Cohen SL, Yussim A, Block CS, et al. Rhinocerebral mucormycosis in renal transplant recipients: report of three cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1986; 8:441-6.
14. Ochi JW, Hamis JP, Feldman JI, Press GA. Rhinocerebral mucormycosis: result of aggressive surgical debridement and amphotericin B. Laryngoscope 1988; 98:1339-42.

15. Fisher EW, Toma A, Fisher PH, Cheesman AD. Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal amphotericin B. *J Laryn Otol* 1991; 105:575-7.
16. Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996; 156:337-9.
17. Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic Rhinocerebral Mucormycosis. *Laryngoscope* 1996; 106: 1292-7.
18. De la Paz MA, Patrinely JR, Marinos HM. Applying adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:208-11.
19. Bessler SC, Hailemariam S, Gammert C. Rhinoorbital mucormycosis: surgical aspects. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56:244-6.
20. Melero M, Kaumen-Maciel I, Tirabosch N, Botargues M, Radisch M. Adjunctive treatment with hyperbaric oxygen in a patient with rhino-sinuso-orbital mucormycosis. *Medicina B Aires* 1991; 51:53-5.
21. Terk MR, Underwood AJ, Zee CS, Colletti PM. MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging* 1992; 10:81-7.
22. De Biscop J, Mondie JM, Venries de la Guillaumie B, Peri G. mucormycosis in an apparently normal host. Case study and literary review. *J Cranio Max Fac Surg* 1991; 19:275-8.
23. Radner AB, Witt MD, Edwards JE. Acute Invasive Rhinocerebral Zygomycosis in an Otherwise Healthy Patient: Case Report and Review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:163-6.
24. Nagy-Agren SE, Peiguo Chu GJ, Smith W, Waskin HA, Altice FL. Zygomycosis (Mucormycosis) and HIV infection : Report of Three Cases and Review. *J Acquired Imm Def Synd and Hum Retr* 1995; 10:441-9.
25. Hansen LA, Prakash UB, Olby TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:791-9.
26. Al Majed S, Al Kassini F, Ashour M, Osman MM, Sadiq S. Removal of endobronchial mucormycosis lesion through a rigid bronchoscope. *Thorax* 1992; 47:203-4.
27. Brown RD, Johnson JH, Kessinger JM, Sealy WC. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: an urgent surgical problem. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:854-5.
28. Rubin SA, Chaljub G, Winer Muram HT, Flicker S. Pulmonary zygomycosis : a radiographic and clinical spectrum. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 85-90.
29. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hedge SS, Teder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis : results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1044-50.

30. Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, Brock N, Mayers DL. Hospital acquired wound mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14:350-52.
31. Hernández VR, Aguirre AG, Landeros Navarro E, Pérez R A, Peredo G, Amaya TG, et al. Mucormicosis cutánea: reporte de 3 pacientes con Diabetes mellitus. *Dermatologia Rev Mex* 1994; 38:170-3.
32. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 67-76.
33. Fingerroth JD, Roth RS, Talcott JA, Rinaldi MG. Zygomycosis Due to *Mucor circinelloides* in a Neutropenic Patient Receiving Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia. *Clin Infect Dis* 1994;19:135-7.
34. Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA, et al. Primary Cutaneous Zygomycosis Due to *Saksenaea vasiformis* and *Apophysomyces elegans*. *Clin Infect Dis* 1997; 24:580-3.
35. Thomson SR, Bade PG, Taams M, Chrystal V. Gastrointestinal mucormycosis. *Br J Surg* 1991; 78: 952-4.
36. Singh N, Gayowski T, Singh J, Yu VL. Invasive Gastrointestinal Zygomycosis in a Liver Transplant Recipient: Case Report and Review of Zygomycosis in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 1995, 20:617-20.
37. Masucci EF, Fabara JA, Saini N, Kurtzke JF. Cerebral mucormycosis (phycomycosis) in a heroin addict. *Arch Neurol* 1982; 39:304-6.
38. Pierce PF, Solomon SL, Kaufman L, Garagusi VF, Parker RH, Ajello L. Zygomycetes Brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. *JAMA* 1982; 248:2281-2.
39. Cuadrado LM, Guerrero A, López GA, Martin F, Palau E, García UD. Cerebral mucormycosis in two cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1988; 45:109-11.
40. Stave GM, Heimberger T, Kerkering TM. Zygomycosis of the basal ganglia in intravenous drug users. *Am J Med* 1989; 86:115-7.
41. Anand VK, Alemar G, Griswold JA. Intracranial complications of mucormycosis: an experimental model and clinical review. *Laryngoscope* 1992; 102:656-62.
42. Rozich J, Holley P, Henderson F, Gardner J, Nelson F. Cauda equina syndrome secondary to disseminated zygomycosis. *JAMA* 1988; 260: 3638-40.
43. Ingram CW, Sennesh J, Cooper JN, Perfect JR. Disseminated zygomycosis: report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11:741-54.
44. Branton MH, Johnson SC, Brooke JD, Hasbargen JA. Peritonitis due to *Rhizopus* in a Patient Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Rev Infect Dis* 1991, 13:19-21.

45. González CE, Couriel DR, Walsh TJ. Disseminated Zygomycosis in a Neutropenic Patient: Successful Treatment with Amphotericin B Lipid Complex and Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Clin Infect Dis* 1997;24:192-6.
46. González MJ, Espinoza RJ, Chavolla MR, Padilla BS, Bonifaz A, Arreguin PD. Mucomicosis rinocerebral informe de dos casos resueltos favorablemente. *Revista Médica del Hospital General de México*, SS. 1994; 57:130-3.