

133
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MUCORMICOSIS EN EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 1

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A :

MARGARITA SÁNCHEZ MACÍAS

DIRECTORA: C.D MARTHA C. CHIMAL SÁNCHEZ
ASESORA: C.D ANGELES L. MONDRAGÓN DEL V.

1999



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA LE ORIGEN



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.

AGRADECIMIENTOS

A *mis padres* Irma Macías y José Sánchez por haberme apoyado, dado fuerzas toda la vida, y por estar incondicionalmente junto a mí. A ellos debo lo hasta ahora logrado.

A *mi esposo* Ernesto Sosa por su gran amor, apoyo y comprensión a lo largo de mi carrera y mi vida. Formando parte fundamental en la elaboración de este trabajo.

A *mis hermanas* Yolanda y Gabriela , y a *mi cuñado* Marco por su cariño y apoyo durante toda mi vida y carrera.

A *mis compañeros* de carrera, en especial a Nancy Arzate y Beatriz Castañeda por su valiosa amistad.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3

CAPITULO 1. DIABETES MELLITUS

1.1 Generalidades	7
1.1.1 Definición	7
1.1.2 Epidemiología	7
1.1.3 Clasificación	8
1.1.4 Regulación normal de la glucosa	11
1.1.5 Páncreas	12
1.1.6 Insulina	13
1.2 Complicaciones	16
1.2.1 Agudas	16
1.2.2 Crónicas	17

CAPITULO 2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

2.1 Etiopatogenia	19
2.2 Fisiopatología	21
2.3 Curso clínico	22
2.4 Diagnóstico	24
2.5 Tratamiento	25

CAPITULO 3. MUCORMICOSIS

3.1	Definición	29
3.2	Etiología	29
3.3	Patogénesis	30
3.4	Epidemiología	32
3.5	Cuadro clínico	33
3.6	Diagnóstico	38
3.7	Tratamiento	44
3.8	Pronóstico	47

CAPITULO 4. CONCLUSIONES

4.1	Importancia en Odontología	48
-----	----------------------------	----

GLOSARIO	51
----------	----

BIBLIOGRAFÍA	52
--------------	----

MUCORMICOSIS EN EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 1

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de condiciones en las cuales los niveles de glucosa son anormalmente altos. Afecta aproximadamente del 5 al 10% de la población dependiendo del sitio en donde se realicen las estadísticas. La Diabetes tipo 1 es una condición en realidad poco frecuente. Se considera que aproximadamente un 10% de toda la población de diabéticos son de tipo 1.

La diabetes ocurre cuando el páncreas disminuye, o no produce suficiente insulina, hormona necesaria para el metabolismo de los carbohidratos e interviene también en el de grasas y proteínas.

La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades crónicas comunes en los niños, en la cual los pacientes no tienen producción de insulina, por causa de la destrucción autoinmune de células beta del páncreas.

Dentro de las complicaciones orales presentadas se encuentran la sialosis, xerostomía, caries, alteraciones del gusto, e infecciones localizadas como candidosis, periodontitis, entre otras.

El tema de ésta tesina está enfocado a una de las infecciones oportunistas, asociada en un 50% a la diabetes mellitus tipo 1. Es un padecimiento poco frecuente, que se ha reconocido con mayor frecuencia en las dos últimas décadas: la Mucormicosis, también conocida como Zygomycosis o Phycomycosis.

Esta infección fúngica es causada por microorganismos pertenecientes a la clase de los Phycomicetes, y al orden de los Mucorales, principalmente: *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor* (3,4), la enfermedad se caracteriza por la predisposición de los agentes

etiológicos a invadir vasos sanguíneos con trombosis subsecuente. Se presenta como una infección oportunista asociada a enfermedades sistémicas que condicionen deshidratación, estado de choque y acidosis, como en el caso de la diabetes tipo 1.

En este trabajo se manejará la mucormicosis rino-cerebral, en la que generalmente la vía de entrada es a través de la nasofaringe o senos paranasales con extensión anterior al macizo facial, órbitas oculares y a través de la placa cribiforme del etmoides, al cerebro.

Como odontopediatras tenemos la posibilidad de tratar niños con diabetes, para lo cual se debe tener siempre en mente la trascendencia que este trabajo puede tener sobre estos pacientes.

Cualquier tratamiento intervencionista lo somete a un estrés, mismo que induce a la producción de hormonas contrarreguladoras como epinefrina, cortisol, que normalmente protegen de los cambios metabólicos agudos, producen descontrol del paciente diabético y que como cualquier otro factor de estrés puede desencadenar cetoacidosis diabética. O bien, en pacientes no controlados que han presentado múltiples estados cetósicos, que condicionan a las infecciones oportunistas como es el caso de la mucormicosis.

Es por ello que, como dentistas, debemos estar alertas de los signos y síntomas tanto orales como generales sugestivos de mucormicosis, ya que es una enfermedad potencialmente mortal y el diagnóstico oportuno así como el inicio temprano del tratamiento pueden mejorar en gran medida el pronóstico de estos pacientes.

ANTECEDENTES

La diabetes y la infección se encuentran íntimamente relacionadas, siendo los procesos infecciosos la causa más frecuente de descompensación metabólica aguda. La situación metabólica de los pacientes determina el riesgo de que ocurran infecciones, por lo que, entre mayor sea el control, menor será el riesgo de infecciones y viceversa.

El metabolismo de los carbohidratos es afectado durante los procesos infecciosos a través de la excesiva producción de hormonas que antagonizan la acción de la insulina, como son el glucagón, hormona de crecimiento y cortisol. Las consecuencias de esto se manifiestan gradualmente, observándose en fases iniciales, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia y, posteriormente sepsis grave e hipoglucemia (1).

La inmunidad humoral y el sistema del Complemento no se encuentran afectados y en cambio, la inmunidad mediada por células y el funcionamiento de los neutrófilos muestran grados variables de alteración en diversos niveles (1).

Los defectos identificados se encuentran a nivel de quimiotaxis, adherencia a endotelios, fagocitosis, opsonización, actividad bactericida y de la inmunidad mediada por células (1,2).

Las funciones metabólicas de los leucocitos dependen de la energía proveniente de la glucólisis, actividad que se encuentra disminuida en los leucocitos de diabéticos (1).

El paciente diabético bien controlado y sin complicaciones posiblemente no tenga mayor riesgo que aquellos, no diabéticos, para desarrollar infecciones. Esta condición se modifica conforme

existe descontrol y ocurren complicaciones como las antes mencionadas, encontrándose entonces un enfermo altamente predispuesto a adquirir infecciones graves como la mucormicosis y múltiples exposiciones de riesgo por el tratamiento médico que se requiere (1).

La mucormicosis, es un término que se refiere a un grupo de micosis distintivas causadas por uno de los hongos saprofiticos más ubicuos del orden de los Mucorales. Aunque, el número de diferentes especies de mucorales que son responsables de la enfermedad humana es limitado; los reportes de casos en la literatura sugieren que, bajo ciertas condiciones, especies de mucorales que eran previamente considerados comensales inocuos pueden causar enfermedad invasiva. La identificación de los organismos recuperados de infecciones humanas ha sido complicada por el hecho de que los nombres de los hongos han cambiado a través de los años una vez que más detalles de su taxonomía han sido revelados.

La mucormicosis es una enfermedad oportunista aguda causada por un hongo saprofitico que se encuentra en diferentes alimentos como panes, frutas y vegetales en descomposición (3).

En 1885, Paltauf describió el primer caso de esta infección poco frecuente en los humanos. La enfermedad fue poco reconocida hasta 1942 cuando Gregori et al., reportaron tres casos de mucormicosis en el sistema nerviosos central.(4).

Einsenberg en 1977 reportó el primer ejemplo de mucormicosis mandibular, que fue una mujer negra de 28 años de edad hospitalizada por pielonefritis aguda que desarrolló ulceración y necrosis progresiva de la mandíbula, crestas alveolares maxilares y

septum nasal. El estado de la paciente se complicó con hiperglucemia y acidosis metabólica, además de que recibió dosis altas de prednisona durante por lo menos 5 años (4).

En 1986 Brown y Finn reportaron el segundo caso de mucormicosis mandibular. Un hombre de 57 años con insuficiencia renal crónica e hipertensión que presentó necrosis de labio inferior y osteomielitis de la mandíbula. Se realizó mandibulectomía total incluyendo los cóndilos, con desbridamiento del labio inferior y el área mentoniana (4).

Numerosos ejemplos de mucormicosis han aparecido en la literatura médica y dental. Sólo casos aislados han sido descritos en personas sanas, sin factores de riesgo predisponentes o en pacientes con diabetes mellitus bien controlada. Al parecer los pacientes que desarrollan mucormicosis y no tienen factores de riesgo predisponentes o quienes tienen diabetes mellitus bien controlada experimentan morbilidad y mortalidad disminuidas, comparados con pacientes con mucormicosis que presentan condiciones inmunosupresivas subyacentes (4).

Aunque la gran mayoría tiene ulceración palatina y demuestra destrucción de las estructuras bucales adyacentes, se han reportado ejemplos ocasionales que afectan la mucosa bucal, crestas alveolares maxilares, labio superior, labio inferior o mandíbula. Dos casos se han presentado como áreas aisladas de necrosis sin extensión hacia los tejidos vecinos (4).

El diagnóstico temprano y los avances en el tratamiento en los casos de mucormicosis han resultado en disminución de la morbilidad y mortalidad.

El tratamiento recomendado consiste en controlar cualquier enfermedad inmunosupresiva subyacente, tratamiento quirúrgico agresivo y terapia con anfotericina B (4).

CAPÍTULO 1. DIABETES MELLITUS

1.1 GENERALIDADES

1.1.1 DEFINICIÓN

La diabetes es una enfermedad de disregulación metabólica, principalmente del metabolismo de los carbohidratos, en la cual está dañada la secreción de la insulina, lo que resulta en niveles de glucosa en sangre elevados (fig 1)(5).

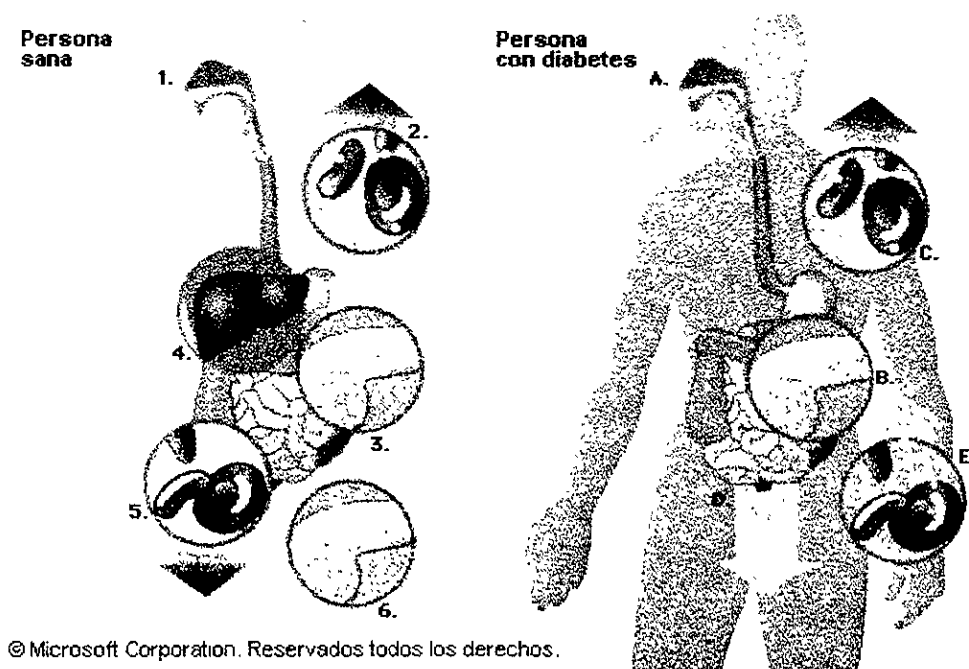


FIGURA 1.

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus afecta 15 millones de americanos, alrededor del 7% de la población. Esto significa que en la práctica dental con 2000 pacientes 140 pueden tener diabetes (5).

La diabetes mellitus tipo 1 es uno de los desórdenes crónicos más comunes en niños en EEUU. Cada año son diagnosticados de 11,000 a 12,000 niños. Y se estima que alrededor del 5 al 10% de la población de diabéticos tienen esta forma de la enfermedad (5).

Se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos y se estima que el 95% de los casos ocurren en individuos menores de 16 años. El primer pico de incidencia se encuentra entre 5 a 6 años y el segundo entre los 10 a 14 años(6).

1.1.3 CLASIFICACIÓN

La clasificación vigente hasta 1997 se desarrolló en el año de 1979 por el National Diabetes Data Group de EEUU y, debido a los conocimientos adquiridos sobre la enfermedad a partir de entonces, se decidió cambiar el sistema de clasificación basado en el tipo de manejo farmacológico que requiere el paciente, por un sistema basado en la etiología en los casos que esto sea posible. En Julio de 1997, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes desarrolló una nueva clasificación en la que se toma como uno de los puntos fundamentales la etiología del padecimiento.

La clasificación con los nuevos cambios queda así:

I.- Diabetes tipo 1.- Destrucción de células Beta, usualmente llevando a la deficiencia absoluta de insulina.

a) Mediada por inmunidad

b) Idiopática.

II.- Diabetes tipo 2.- La deficiencia de insulina no es absoluta; pueden encontrarse resistencia a la insulina y deficiencia relativa de la misma en diferentes proporciones.

III.- Otros tipos específicos

- A) Defectos genéticos de la función de las células Beta
- B) Defectos genéticos en la acción de la insulina
- C) Enfermedades del páncreas endócrino
- D) Endocrinopatías
- E) Diabetes inducida por fármacos o químicos
- F) Infecciones
- G) Formas no comunes de diabetes mediadas por inmunidad
- H) Otros síndromes genéticos asociados con diabetes.

IV.- Diabetes Gestacional (7).

I.- Diabetes Tipo 1.

Este tipo de diabetes es considerada una enfermedad autoinmune mediada por células T, y causa la destrucción progresiva de células Beta del páncreas (6,8,9,10,11).

Existen factores de susceptibilidad para que se presente la enfermedad, estos son, genético, ambiental, inmunidad activa, y disminución en la secreción de insulina (daño celular), como manifestación propia de la enfermedad (6,11).

II.- Diabetes tipo 2.

Representa casi el 90% de los diabéticos, tiene bases genéticas que se expresan por una mayor ocurrencia familiar. Los factores ambientales y el estilo de vida influyen en el desencadenamiento y evolución de la enfermedad. Los pacientes tienden a ser obesos.

La hiperglucemia en ayunas y la curva de tolerancia a la glucosa suelen mejorar al corregir el peso. En la mayor parte de los pacientes el diagnóstico se realiza en la edad media de la vida (6).

El incremento en las concentraciones de glucosa en plasma deriva de la caída en la secreción de insulina y de la resistencia a la acción de la insulina por parte de tejidos insulino-dependiente tales como: músculo, grasa e hígado (5,8).

III.- Otros tipos de diabetes.

Incluyen entidades secundarias o asociadas con ciertas alteraciones o síndromes, adquiriendo así su nombre: diabetes asociada a enfermedades como Acromegalia, Síndrome de Cushing, Glucagonoma, etc. o secundaria a la administración de fármacos como diuréticos, preparaciones a base de estrógenos, corticoesteroides, etc.

También suele asociarse con defectos genéticos de los receptores de insulina, bien en número o afinidad a estos, o por defectos genéticos que cursan con anticuerpos contra receptores con o sin enfermedad inmunitaria asociada (6).

IV.- Diabetes Gestacional.

Es la intolerancia a los carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente que se requiera insulina o no y de que persista después del parto. Incluye mujeres con intolerancia sólo durante el embarazo, así como con el trastorno previo sin diagnóstico. El riesgo de muerte fetal es el doble que el de la población general.

Las mujeres que tienen el antecedente de diabetes gestacional pueden presentar diabetes tipo 2 en un lapso de 5 a 10 años después del parto, con variación de acuerdo al grado de anormalidad de la curva de tolerancia a la glucosa (6).

1.1.4 REGULACIÓN NORMAL DE LA GLUCOSA

La glucosa es el principal componente energético del organismo. Prácticamente es el combustible de todas las funciones celulares, por lo tanto sus concentraciones en el plasma deben mantenerse siempre dentro de márgenes estrechos. Esta regulación se alcanza mediante la interacción de diversos órganos y acciones hormonales. Existen tres órganos que se encargan de esta regulación: el páncreas, el hígado y los tejidos periféricos (grasa y músculo).

El páncreas aporta las hormonas reguladoras y contrarreguladoras que tienen su efecto a nivel hepático para la utilización de las reservas de glucosa (glucogenólisis) o bien, su almacenamiento (glucogénesis) de acuerdo a las necesidades del organismo, en los tejidos periféricos se optimiza la utilización de la glucosa o bajo ciertas condiciones se obtiene de ellos grasas o proteínas para la producción de energía (gluconeogénesis)(9).

1.1.5 PÁNCREAS

El páncreas es una glándula mixta que contiene una porción exócrina y una endócrina. La primera está constituida por acinos y conductos. Tiene como función la síntesis de enzimas que desempeñan un papel primordial en varios procesos digestivos.

La porción endócrina está formada por grupos de células que constituyen los islotes de Langerhans y por células aisladas distribuidas entre las porciones acinar y ductal.

Las células endocrinas (Fig 2) mas importantes en la regulación de la glucosa que son producidas en el islote de Langerhans son:

Célula	Hormona	Efecto
A o Alfa	Glucagón	Hiperglucemia
B o Beta	Insulina	Hipoglucemia

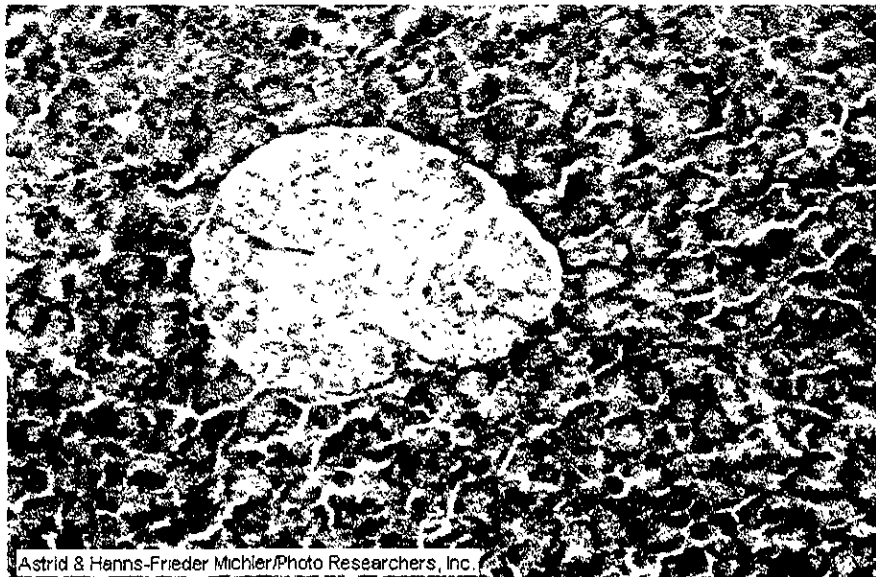


FIGURA 2. Corte de páncreas humano, que muestra uno de los islotes de Langerhans. Estas células secretan insulina.

1.1.6 INSULINA

La insulina es un polipéptido de 52 aminoácidos. Consiste en dos cadenas unidas por puentes disulfuro, circula en la sangre y discurre a través de los líquidos extracelulares como una molécula hidrosoluble (2).

La información genética para la biosíntesis de insulina está determinada por el gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (1).

Síntesis y metabolismo: La insulina se sintetiza en las células Beta de los islotes de Langerhans como un polipéptido de cadena simple. El primer precursor es la preproinsulina. Este precursor se convierte en proinsulina gracias a las proteasas microsomales a pocos minutos de su síntesis. La proinsulina se transfiere desde el retículo endoplásmico rugoso hasta el aparato de Golgi, donde se envuelve en microvesículas. Dentro del complejo de Golgi y continuando en los gránulos de secreción acumulados, la proinsulina se rompe en cantidades moleculares iguales de insulina y péptido C tras la estimulación de las células Beta con nutrientes. Los gránulos secretorios maduros migran y se incorporan a la membrana plasmática para realizar la secreción de la insulina y péptidos C en el espacio extracelular (9).

La insulina discurre libremente a través de los líquidos extracelulares y se une a receptores de la membrana plasmática de ciertos tejidos para iniciar la transmisión de sus señales. Al unirse la insulina a un lugar específico en la membrana plasmática (receptor), forma un complejo ligando-receptor. En milisegundos este complejo produce reacciones en cadena de vía corta que conducen a las respuestas anabólicas subsecuentes. La insulina es la principal responsable de la promoción

del almacenamiento de macronutrientes en forma de proteínas, triglicéridos y glucógeno.

Al proporcionar el paso de glucosa del espacio extracelular al intracelular y la disminución de ácidos grasos libres disponibles, la insulina aumenta también la oxidación de la glucosa.

El receptor de insulina está constituido por cuatro subunidades, dos Alfa y dos Beta. Las subunidades Alfa se encuentran en la superficie externa de la membrana plasmática y sirve de punto de enlace para la insulina. Las subunidades Beta atraviesan la membrana plasmática y se extienden de la capa interna, donde rápidamente transmiten las señales de insulina. Cuando la insulina se une al receptor, los residuos de tirosina se fosforilan. A partir del complejo insulina- receptor se transmiten muchas señales para promover las actividades de varios sistemas de transporte de membranas plasmáticas (permeasas) y enzimas anabólicas citoplasmáticas. El complejo insulina-receptor estimula rápidamente la traslocación de la glucosa y de lípidos extracelulares al citoplasma de varios tejidos. El complejo activa las células produciendo las vesículas de permeasas ricas en glucosa, haciendo que éstas se unan a la membrana plasmática y aumenten el transporte de la glucosa de manera importante. El complejo produce la disminución de las concentraciones intracelulares de AMP cíclico.

El glucagón y la adrenalina activan la adenilato ciclasa que a su vez convierte el ATP en AMP cíclico, activando las cinasas de proteínas, que a su vez fosforilan otras proteínas intracelulares. Las proteínas fosforiladas estimulan el catabolismo; movilizan la glucosa a partir de glucógeno, los ácidos grasos libres a partir de triglicéridos y aminoácidos a partir de las proteínas.

El AMP cíclico es regulado también por degradación a través de fosfodiesterasas. Éstas son las responsables de las concentraciones intracelulares del calcio (1,9).

Secreción: La insulina es la única hormona que produce disminución de la glucemia y tiene un papel importante en los procesos anabólicos (1).

El principal regulador de la secreción de la insulina es la glucosa; los niveles normales tienen un margen entre 70 y 110mg/dL a pesar de las diferencias en el estado fisiológico como el ayuno, ejercicio o posprandio (1).

Existen dos fases en la secreción de la insulina; la primera es una respuesta rápida transitoria, que inicia en el primer minuto posterior al incremento de la glucosa, un pico máximo de 3 a 5 minutos, y una duración de máximo 10 minutos. La insulina secretada durante esta fase ha sido sintetizada y almacenada en los gránulos secretores.

La fase dos se inicia también a partir del incremento de glucosa. Se hace aparente hasta los 10 minutos, con duración de 4 horas o mientras persista la hiperglucemia, la magnitud de esta fase tiene relación con los niveles de glucosa previos (1).

La insulina actúa como la hormona anabólica, al activar los sistemas de transporte y las enzimas involucradas en el almacenamiento y utilización de la glucosa, aminoácidos, y ácidos grasos. También actúa como hormona anticatabólica, al inhibir la gluconeogénesis, la glucogenólisis, la lipólisis y el desdoblamiento de proteínas (1).

1.2 COMPLICACIONES

1.2.1 AGUDAS

Las complicaciones agudas que se presentan en la diabetes son cetoacidosis, estado hiperosmolar no cetósico y la hipoglucemia (6,10).

La **cetoacidosis diabética** es un trastorno metabólico causado por la deficiencia absoluta o relativa de insulina, junto con una hiperproducción de glucagón, catecolaminas, cortisol, y hormona del crecimiento, todo lo cual condiciona alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas, proteínas y es frecuente en los pacientes con diabetes tipo 1. Los factores desencadenantes de esta complicación pueden ser cualquier estado de estrés físico o metabólico. De las más comunes son las infecciones (vías urinarias, respiratorias, tejidos blandos) y la suspensión o reducción de la dosis de insulina.

Las manifestaciones clínicas frecuentes son: poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos, deshidratación, pérdida de peso, astenia, taquipnea, parestesias, y alteraciones neurológicas, así como acidosis metabólica y cetonuria o cetosis (6).

El **estado hiperosmolar no cetósico** es más frecuente en pacientes diabéticos tipo 2. En este síndrome existe una grave deshidratación como resultado de la diuresis osmótica por elevación importante y sostenida de los niveles séricos de glucosa. Se asocia a infecciones graves, infarto al miocardio, enfermedad cardiovascular cerebral, quemaduras, hiperalimentación oral, y se relaciona con diversos medicamentos como es la prednisona, tiazidas, difenilhidantoína entre otras. El cuadro clínico puede durar días o semanas. Es frecuente en pacientes de edad avanzada, pudiéndose presentar datos

neurrológicos que varían desde la afasia, convulsiones, hemianopsia, hemiparesia, alteraciones extrapiramidales como signo de Babinski, e incluso, estado de coma (6).

La **hipoglucemia** se define como la asociación del descenso de la concentración plasmática de glucosa y determinada sintomatología. El diagnóstico sólo se realiza a razón de la cifra plasmática, aunque en general, se considera anormal por debajo de 45mg/100ml y es sospechosa de 45-60 mg/ 100ml. Los primeros síntomas que se presentan son: palidez, taquicardia y sudoración, que son de naturaleza adrenérgica, como parte de los mecanismos de defensa de la homeostasis. En la hipoglucemia más grave puede haber confusión mental, cambios de personalidad, incontinencia, convulsión o muerte (6).

1.2.2 CRÓNICAS

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se han presentado de una forma más frecuente desde que las estrategias de tratamiento y control crónico son más adecuadas; por lo tanto los pacientes pueden sobrevivir a las complicaciones agudas y padecen la enfermedad durante un tiempo más prolongado. Existen diversas teorías para explicar la fisiopatología de las mismas, entre las que destacan la glucosilación de las proteínas de prácticamente todos los tejidos, así como factores angiogénicos, de proliferación celular y alteraciones metabólicas en la vía de polímeros de carbohidratos llamados polioles; sin embargo de todas ellas, aunque tienen muchos puntos a favor, ninguna acaba por explicar de forma completa su presencia.

Las complicaciones crónicas se pueden dividir en macro y microangiopáticas. Las primeras son las que afectan a vasos sanguíneos de mediano o gran calibre, como aterosclerosis coronaria y de vasos periféricos, la microangiopatía diabética incluye retinopatía, nefropatía y neuropatía (6,8,10). En amplios estudios epidemiológicos se ha identificado que estas complicaciones se presentan después de los primeros 5 años de padecer la enfermedad en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. La primera en presentarse es la retinopatía. Por otra parte, en la diabetes tipo 2, es posible que en el momento del diagnóstico ya existiera la enfermedad durante un tiempo previo no identificado y que desde el mismo diagnóstico se encuentren lesiones a órganos blanco.

La mejor forma de evitar o retrasar la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes es el control estricto de los niveles de glucosa y la observación de cifras normales de hemoglobina glucosilada.

CAPÍTULO 2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

2.1 ETIOPATOGENIA

El rasgo característico de la diabetes mellitus tipo 1 es la deficiencia endógena de insulina, resultado de la destrucción de las células Beta. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión inicial del páncreas es una notable infiltración linfocítica de los islotes de Langerhans: "Insulitis". Esta alteración se identifica en los primeros meses de evolución clínica del padecimiento y, progresivamente desaparece viéndose reemplazada por fibrosis con atrofia de los islotes y pérdida completa de las células Beta. La causa por la cual se destruyen estas células se desconoce; sin embargo se han implicado factores genéticos, inmunológicos e infecciosos (12).

GENÉTICO

Los antígenos de histocompatibilidad (HLA) son proteínas presentes en todas las células nucleadas y son responsables de la reacción de rechazo a trasplantes. Por lo tanto, se consideran la "huella digital" de las células. Los genes que codifican para estos antígenos se localizan en el brazo corto del cromosoma 6, ocupando cuatro locus a lo largo del cromosoma (A, B, C, D)(11,12). En este mismo cromosoma se encuentran los genes que controlan y determinan la respuesta inmune de los seres humanos (monocitos y linfocitos). Esta vecindad genética permite que la determinación de antígenos HLA sirva como marcador genético, de tal manera que su presencia en forma heterocigota indica mayor riesgo para desarrollar padecimientos de naturaleza inmunohereditaria.

En diabéticos tipo 1 se ha demostrado una mayor frecuencia de asociación de antígenos D y D 12 del locus del sistema HLA y de éstos, los más persistentes son DR4, DR3, B15 y B3 (11,12).

INMUNOLÓGICOS

La evidencia de un defecto inmunológico se inició a partir de la caracterización histológica del páncreas, en la que destaca la infiltración linfocítica (insulitis), que tiene semejanza con la que se presenta en otros trastornos de índole inmunológico como el caso de la tiroiditis crónica, enfermedades de Addison y Graves, hipotiroidismo adquirido y vitiligo que pueden formar un síndrome poliglandular autoinmune tipo II. Es frecuente encontrar anticuerpos órgano-específicos para células de los islotes del páncreas, corticosuprarrenales, tiroideas, parietales gástricas y para factor intrínseco (10,11,12).

INFECCIOSOS

Esta relación es de tipo circunstancial, como se infiere de un gran número de casos después de parotiditis o antecedentes de esta infección antes del diagnóstico. Se ha dado importancia al aumento en la incidencia de Diabetes tipo 1 en épocas frías, que coincide con el aumento de enfermedades respiratorias en las que destacan las producidas por virus Coxsackie B y B4. Otro virus relacionado es el de la rubéola, en su forma de infección congénita que se presenta en un 10 – 20% de los diabéticos tipo 1 en edad adulta. También lo es el virus de la influenza A y B , así como el de la hepatitis infecciosa (6,12).

2.2 FISIOPATOLOGÍA

La deficiencia progresiva de insulina, que caracteriza a la diabetes mellitus tipo 1, conduce a la inhibición en la captación de la glucosa por los tejidos dependientes de insulina y a la reducción en los procesos encargados de la síntesis de proteínas, lípidos y glucosa.

Al mismo tiempo se aceleran los procesos catabólicos, resultado de la acción combinada del déficit insulínico y del exceso absoluto o relativo de las hormonas antagonistas de la insulina (contrarreguladoras), en particular el glucagón. El estado catabólico se hace evidente a diferentes niveles:

1. En el tejido adiposo se produce movilización de grasas que lleva a la elevación en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos.
2. En el tejido muscular las proteínas se degradan en aminoácidos, lo que produce pérdida global del nitrógeno.
3. En el hígado se degrada el glucógeno con la subsecuente producción de glucosa.

La hiperglucemia característica del estado diabético es resultado de la disminución en la utilización tisular de la glucosa y de la activación de los procesos gluconeogénicos (obtención de energía a partir de grasas o aminoácidos) y glucogenólicos (degradación del glucógeno para obtener glucosa) (7).

El incremento en la concentración de glucosa en sangre inicialmente postprandial y después preprandial, es el elemento esencial en el diagnóstico, ya que refleja el grado en que declina la función endócrina del páncreas. Los síntomas clásicos del padecimiento aparecen cuando la glucosa filtrada por el glomérulo renal sobrepasa a la capacidad de resorción tubular (umbral renal), momento en el

que se presenta glucosuria y diuresis osmótica en forma de poliuria, con importante pérdida de agua corporal que estimula el centro de la sed (polidipsia). Los procesos catabólicos y la producción de energía se traduce clínicamente por pérdida de peso y polifagia.

Si no se aplica una terapia con insulina y dieta adecuadas se acentúan las anomalías culminando en el desarrollo de Cetoacidosis o Estado Hiperosmolar no Cetósico (12).

2.3 CURSO CLÍNICO

Sigue un curso característico a través de tres fases: inicio, remisión transitoria, reactivación o diabetes total.

Fase de inicio. El padecimiento se presenta de manera brusca, con los síntomas clásicos de diabetes, el hallazgo más temprano es la poliuria (nicturia o enuresis) que se debe a la hiperglucemia y glucosuria que, de manera secundaria producen polidipsia. En etapas iniciales de la enfermedad puede presentarse anorexia debido a la presencia de cetonas en la sangre. Más tarde cuando hay daño sobre las células Beta se produce polifagia, los síntomas anteriores conllevan a la pérdida de peso, que en niños al momento del diagnóstico puede ser entre el 10 y 30%. Otros síntomas debidos a la falta de insulina son la astenia, adinamia y calambres frecuentemente nocturnos, secundarios a la pérdida de electrolitos en la orina. Puede haber cambios en la personalidad (irritabilidad, ansiedad, etc.), visión borrosa, dolor de cabeza o abdominal, dificultad para respirar, náusea, diarrea o constipación (1).

Este cuadro clínico es progresivo en ausencia de tratamiento específico y lleva al paciente a la cetoacidosis o estado hiperosmolar no cetósico. Al momento del diagnóstico se refiere una evolución

sintomática de 2 a 4 semanas y se identifica hiperglucemia, glucosuria y cetonuria de grado variable. Suelen estar presentes hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, sobre todo cuando el deterioro metabólico es grave. La cetoacidosis diabética indica una deficiencia notable de insulina o bien que el ayuno ha sido prolongado o que está presente una enfermedad concomitante. No es raro que el diagnóstico inicial se establezca por la presencia de cetoacidosis (12).

Fase de remisión transitoria o "luna de miel". Aproximadamente 2 a 3 meses después del diagnóstico, el paciente muestra una reducción espontánea de sus necesidades de insulina con mejoría en la tolerancia a los carbohidratos. Esta remisión se presenta en un 50 a 90% de los casos y puede ser completa en algunos, de manera que no se requiere de insulina para mantener los niveles normales de glucosa (12).

Durante esta fase, la síntesis y liberación de insulina por las células del páncreas es normal, lo que explica la normalidad de la respuesta a la glucemia al aporte de carbohidratos y la ausencia de sintomatología.

El período varía de 3 a 12 meses, aunque hay casos en los que puede variar hasta 2 años. En pacientes de corta edad esta fase puede ser muy corta o no presentarse (6,12).

Se piensa que este período ocurre por la disminución en el proceso de insulinitis, por lo que algunos investigadores tratan de prolongarla mediante la administración de agentes antiinflamatorios (6).

Fase de diabetes total. La terminación del período de remisión es señalado por la presencia de hiperglucemia en ayuno con glucosuria nocturna persistente que hace necesario aumentar la dosis diaria de insulina para mantener al paciente sin síntomas. El período se distingue

por inestabilidad metabólica, que se manifiesta por notables oscilaciones de los niveles de glucosa, así como por la ausencia de insulina inmunoreactiva y de la actividad de la insulina en el plasma, que son reflejo de la reducción y atrofia de las células Beta del páncreas. La deficiencia de la insulina se instala desde el período inicial, de manera que de 2 a 5 años se llega a un estado de deficiencia absoluta de insulina (12).

Su manejo depende del equilibrio entre la dosis de insulina, dieta, ejercicio, y estabilidad emocional, con el fin de mantener cifras de glucemia lo más cercanas a lo normal, con lo que se permite que el niño o el adolescente logre un crecimiento y desarrollo adecuados.

En base a estudios poblacionales el promedio de vida para estos pacientes se reduce un 25% en comparación con la población general. Pero, si la diabetes se presenta antes de los 30 años, sólo el 50% de los pacientes sobrevivirá 30 años después (6).

La evolución clínica de la diabetes tipo 1 varía, dependiendo de la rapidez con la que se establezca el diagnóstico y de la educación que se dé al paciente y a sus familiares para lograr un tratamiento integral con base en la administración exógena de insulina, dieta, ejercicio, y mantenimiento de la estabilidad emocional.

2.4 DIAGNÓSTICO

Se establece con base en el cuadro clínico, mediante análisis de laboratorio que detectan la hiperglucemia. Su magnitud depende de la deficiencia de insulina, de la glucogenólisis, de la gluconeogénesis y de las calorías que se ingieren. Se considera que dos determinaciones de glucosa en sangre en ayunas que reporten cifras

de 126 mg/100mL o bien una cifra mayor de 200 mg/ 100mL, son indicios suficientes para el establecimiento del diagnóstico de la diabetes mellitus.

La hiperglucemia se acompaña de glucosuria y cetonas en sangre y orina, debidas no sólo a la falta de insulina sino, además a lipólisis mayor. Pueden haber leucocitosis, bacteriuria, proteinuria e hiperlipidemia.

La determinación porcentual de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se encuentra, al inicio del padecimiento, por arriba de los valores normales.

Es necesario establecer el diagnóstico diferencial entre diabetes mellitus tipo 1 y entidades que produzcan síndrome poliúrico-polidíptico, como en la glucosuria renal, en que no hay hiperglucemia, o bien con polidipsia compulsiva, en que faltan hiperglucemia y glucosuria (6).

2.5 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento para la diabetes tipo 1 se pueden dividir en dos: los objetivos inmediatos, en los que destacan, el mantener los niveles de glucemia lo más cercano a lo normal (60-160mg %) preprandiales y menores de 180-200 mg % postprandiales, promover el crecimiento y desarrollo normales, evitar la cetosis e hipoglucemia, evitar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, eliminar los síntomas de hiperglucemia y promover un desarrollo emocional normal. Y los objetivos mediatos, que es el evitar y retrasar el desarrollo de complicaciones microvasculares (12).

El procedimiento utilizado para que el diabético tenga cifras de glucemia cercanas a lo normal, se denomina autovaloración domiciliar de la glucosa, en la que el paciente cuantifica sus niveles de glucosa en diferentes momentos del día, que le guía para dosificar su insulina, ajustar alimentación y ejercicio (12).

El procedimiento de autoevaluación es posible con dispositivos mecánicos que permiten obtener sangre capilar por punción de los pulpejos. La cuantificación de la glucemia se puede realizar con tiras reactivas en las que se deposita la gota de sangre, y según el contenido de glucosa ésta cambia de color, la tira se compara con un patrón de referencia (semicuantitativa), o bien con un dispositivo electrónico (reflectómetro) que da valores cuantitativos.

El objetivo de las mediciones domiciliarias de la glucemia es mantener los valores preprandiales menores de 160mg %, aproximadamente 120mg %, y posprandiales menores de 200 mg. Al mismo tiempo se pretende que las cifras no alcancen los valores de hipoglucemia por lo que se recomienda que sean mayores de 60mg% (12).

Las insulinas comerciales de acción intermedia (NPH y lenta) son las recomendables para el manejo cotidiano del diabético tipo 1, porque tienen una duración de su efecto de 18 a 24 horas con una mayor actividad a las 6-12 horas de su aplicación. Como complemento de la terapia se utiliza insulina de acción rápida que tiene un máximo efecto de 2 a 4 horas después de su aplicación subcutánea y una duración de su actividad de 6 horas.

La dosis de insulina intermedia varía con la edad, peso y grado de desarrollo que tiene cada niño. La dosis oscila entre 0.4 y 1.0 U/Kg/día (12).

En los niños con reciente diagnóstico, se acepta el iniciar con 2 aplicaciones en 24 horas, antes del desayuno y antes de la cena, especialmente cuando la evolución es mayor de los 2 años. La dosis de insulina intermedia en 24hrs, se aplica las 2/3 partes media hora antes del desayuno y 1/3 parte antes de la cena. La mezcla de insulina por la mañana es una mezcla de insulina de acción intermedia aproximadamente 2/3 ó 3/4 partes, con una de acción rápida aproximadamente 1/3 ó 1/4 parte.

La combinación permite niveles efectivos a partir de la mitad de la mañana hasta las primeras horas de la noche. La administración de insulina intermedia por la noche proporciona niveles efectivos durante la noche. La insulina de acción rápida durante la mañana reduce el pico hiperglucémico que resulta en el desayuno (12).

La alimentación del paciente es otro de los recursos necesarios para el manejo adecuado de la diabetes. Los requerimiento calóricos se establecen en base al peso ideal del paciente.

1 a 6 años 90 kcal/ Kg/día

4 a 6 años 80 kcal/ Kg/día

7 a 9 años 70 kcal/ kg/ día

10 a 12 años 60 kcal/ Kg/ día

13 a 15 años 50 Kcal/ Kg/ día

La dieta establecida deberá ser equilibrada en cuanto a la proporción de los nutrientes: 50% de carbohidratos, 15% de proteínas y 35% de grasas, pudiéndose modificar con la reducción de carbohidratos a un 40%, el incremento de proteínas en un 20% y grasas en 40%.

El ejercicio es un recurso que el diabético debe realizar como régimen de su terapia; siendo de manera sistemática y moderada, de esta manera mejora la utilización tisular (músculo) de la glucosa además de favorecer a una mejor condición física, el desarrollo emocional y la integración a un grupo social (12). El ejercicio intenso esporádico puede dar lugar a episodios hipoglucémicos graves.

Una parte fundamental en el tratamiento es la educación, que no sólo implica la enseñanza de los aspectos teóricos de la diabetes y sus complicaciones, alimentación, técnicas y procedimientos cotidianos, sino además, debe incluir la motivación y soporte emocional que permitan una actitud positiva hacia el padecimiento (12).

CAPÍTULO 3. MUCORMICOSIS

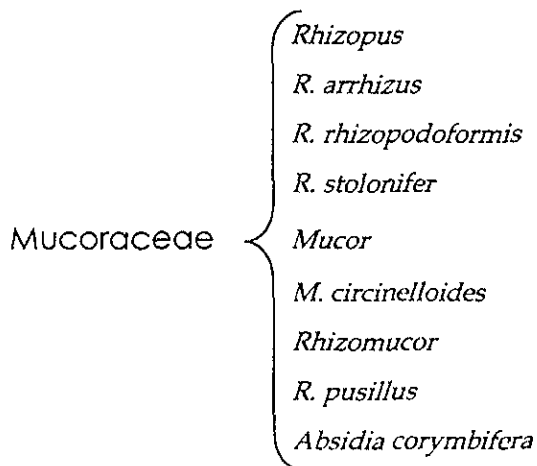
3.1 DEFINICIÓN

La mucormicosis es un síndrome infeccioso caracterizado por un grupo de enfermedades micóticas con expresión clínica variable y especial predisposición de los agentes etiológicos a invadir vasos sanguíneos con trombosis subsecuente (10). Por lo que se considera una infección micótica oportunista aguda (4,13, 14).

3.2 ETIOLOGÍA

Es causado por hongos del orden de los Mucorales, los géneros más frecuentes involucrados son *Rhizopus*, *Absidia*, y *Mucor* (1,14,15,16,17). Menos frecuente *Cunninghamella*, *Mortierella*, *Saksenaea* y *Apophysomyces*, *Seksenaea*, *Sycephalastrum*, *Cokeromyces*, *Rhizomucor* (10, 11,17,18,19). Son microorganismos ubicuos, crecen usualmente en suelo, se han encontrado en diferentes alimentos como panes, frutas y vegetales en descomposición, así como en contaminantes comunes de laboratorio. Los microorganismos patógenos son termotolerantes (1,4, 15,17,18,19).

CLASIFICACIÓN DE MUCORALES

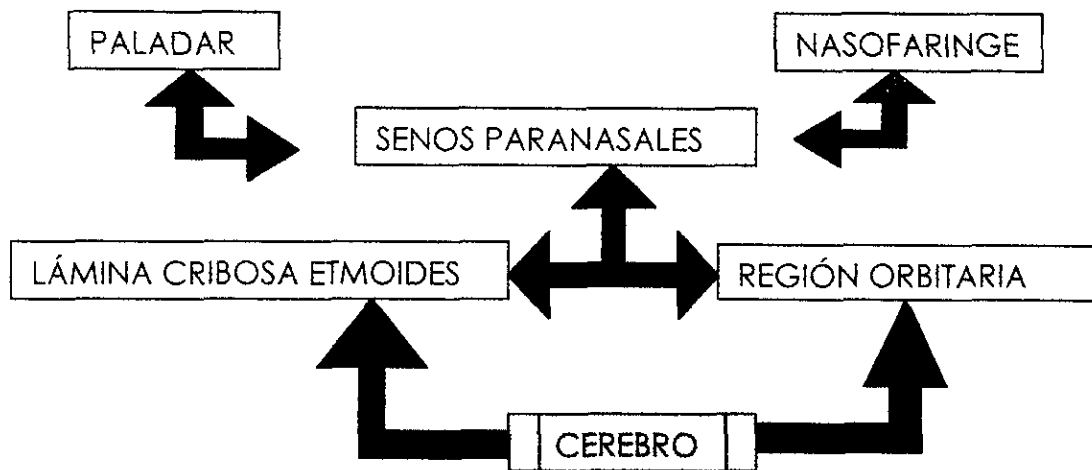


Mortierellaceae	{ <i>Mortierella</i> <i>M. wolfii</i>
Cunninghamellaceae	
Saksenaeaceae	<i>Saksenaea vasiformis</i>
Chonophoraceae	<i>Cokemyces recurvatus</i>

3.3 PATOGÉNESIS

La infección en humanos ocurre después de la inhalación de esporas de Mucorales en el tracto respiratorio, y con menos frecuencia por su implantación traumática en erosiones de la piel o las membranas mucosas (20). Estas esporas pueden ser depositadas en los cornetes nasales o pueden pasar a través de ellos hacia los alveolos pulmonares (18,19,21).

PATOGENIA DE LA MUCORMICOSIS RINO-CEREBRAL



El hallazgo más característico de la mucormicosis es el crecimiento de las hifas por extensión directa a través de los tejidos contiguos y la tendencia a invadir las paredes de los vasos sanguíneos (20).

Esta enfermedad tiene sus primeras manifestaciones rápidamente y, cuando se establece el hongo, tiende a invadir el torrente y ocluir los vasos sanguíneos, provocando trombosis, isquemia y necrosis de los tejidos irrigados (18,21,20). La necrosis es supurativa con infiltrados inflamatorios de neutrófilos y eosinófilos. En ocasiones hay células epitelioides y células gigantes (Fig 3) (19,22).

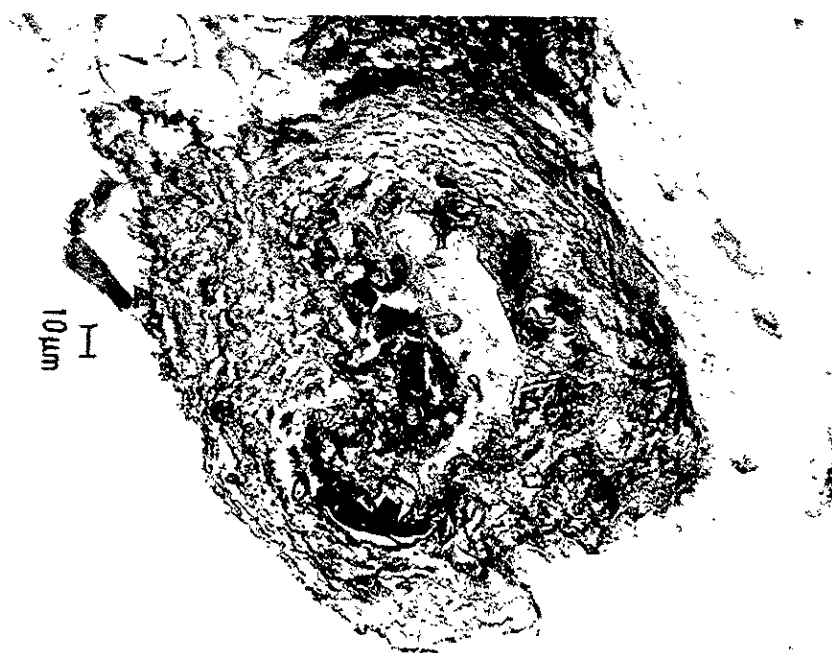


FIGURA 3 (19).

La acidosis diabética es considerada como un factor predisponente en un 40-70% de los casos reportados (21,22,23). Los Mucorales poseen un sistema de acetona reductasa, por lo que pueden crecer rápidamente en presencia de concentraciones elevadas de glucosa en un ambiente ácido (24). Se ha comprobado que la acidosis interfiere en la actividad fagocítica de los macrófagos y

polimorfonucleares, ocasiona retardo en la migración y en la degranulación de mastocitos frente a los Mucorales (2,25). El pH sérico reduce la capacidad de la transferrina para ligar el hierro. El nivel sérico es directamente proporcional a la capacidad del suero para permitir el crecimiento de mucorales, por lo que en los pacientes cetoacidóticos el aumento en la concentración de hierro libre favorece la replicación del hongo (1,25).

3.4 EPIDEMIOLOGÍA

Es un padecimiento poco frecuente, que al igual que otros microorganismos oportunistas, se ha reconocido con mayor frecuencia en las dos últimas décadas (15). En EEUU se calculan 40 casos de la enfermedad por año. En México, los casos son esporádicos y se diagnostican en hospitales de tercer nivel (19).

La distribución de la enfermedad no se relaciona a la edad, sexo, geografía, o raza; sino que depende del estado de los mecanismos de defensa del huésped (19,26).

La infección se presenta en individuos con inmunocompromiso, asociándose en más del 50% de los casos a diabetes mellitus no controlada o pobremente controlada con cetoacidosis (1,2,13,15,18, 23,24,27). Otras condiciones que se han relacionado son: linfomas, leucemia, administración de glucocorticosteroides, tuberculosis, individuos transplantados o manejados con quimioterapia y en pacientes con quemaduras extensas (10,17,19,25). En etapa neonatal, la prematurez, la desnutrición y las enfermedades sistémicas predisponen al desarrollo de la infección (15,18).

3.5 CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis han sido tradicionalmente divididas dentro de 5 síndromes separados: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, SNC y diseminada (1,3,13,14,18,19). Ciertas condiciones predisponentes parecen estar comúnmente asociadas con presentaciones específicas de mucormicosis. Por ejemplo, pacientes que tienen cetoacidosis diabética típicamente desarrollan mucormicosis rinocerebral. Pacientes leucémicos pueden desarrollar enfermedad rinocerebral, pulmonar o diseminada durante los períodos de neutropenia.

La localización rino-cerebral tiene su vía de entrada a través de la nasofaringe o de los senos paranasales, con extensión al macizo facial, en donde se registran con frecuencia, lesiones bucales que son de gran importancia para el Cirujano Dentista y para el Cirujano Maxilofacial (26); además de involucrar las órbitas oculares y seguir su trayecto a través de la placa cribiforme del etmoides al cerebro (23).

Niños que tienen Kwashiorkor (desnutrición proteínocalórica) presentan típicamente mucormicosis gastrointestinal (3). Aparentemente los pacientes que reciben terapia con deferoxamina por causa de sobrecarga de hierro o aluminio (frecuentemente asociadas con hemodiálisis), tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de mucormicosis diseminada. Se ha postulado que la deferoxamina hace que el hierro sea más accesible para los hongos (3).

La mucormicosis cutánea es una enfermedad que es usualmente descubierta en pacientes que tienen trauma sostenido (en estos casos el hongo es depositado dentro de la piel y de las placas subcutáneas más profundas) o en quienes tienen vendajes sobre la piel.

La ruta más común de infección del SNC es la extensión directa a partir de la nariz o de los senos paranasales (3).

Los pacientes que tienen mucormicosis rinocerebral o paranasal típicamente presentan un cuadro clínico con fiebre ligera y dolor en el seno. El edema facial adopta rápidamente un aspecto isquémico e indurado. La progresiva proptosis con edema conjuntival y eritema se asocia pronto con ptosis palpebral, dilatación de la pupila y oftalmoplejia de músculo recto externo (VI par craneal).

Estos hallazgos pueden acompañarse de una rápida pérdida de la visión, además de la afectación de los pares craneales V y VII. La mucosa nasal se observa negra y necrozada, presentando una secreción nasal sanguínea y oscura transitoria (19,26). La ptosis, la quemosis y la ingurgitación de la vena retiniana indican una trombosis del seno cavernoso (1,3,15,21,23,27,28). La extensión posterior de la infección hacia el cerebro produce formación de abscesos y necrosis de los lóbulos frontales, lo que condiciona estado de coma (3,28).

El cerebro se afecta por extensión directa de la infección desde las paredes orbitarias o la lámina cribiforme, y secundariamente por invasión micótica de la arteria carótida interna u otras estructuras vasculares. La invasión vascular causante de la trombosis es una característica notable de los Mucorales dando como resultado masivos infartos cerebrales. La correlación clínica de la patología cerebral consiste en cefalea, obnubilación progresiva, confusión y desorientación, convulsiones y hemiparesia (Fig 4)(23)



FIGURA 4. Mucormicosis en un niño de 3 años. Se observa edema facial derecho, proptosis, oftalmoplejia externa, el paciente perdió la visión en el ojo derecho (23).

Cuando la enfermedad invade inferiormente hacia la boca, las lesiones pueden encontrarse en cualquier área de la mucosa. El sitio mas afectado es el paladar (16). En el paladar duro y blando, se pueden encontrar necróticos y el borde alveolar y los cornetes pueden estar cubiertos de sangre oscura o bien encontrarse ulcerados y acabar en perforación (16,26). La ulceración del paladar es típicamente extensa, unilateral, bien demarcada, de color grisáceo, con áreas de exposición ósea, que respeta estrictamente la

línea media (Fig 6); aunque puede haber excepciones (28), o bien presentarse zonas de descamación de la mucosa del paladar o maxilar (21). La mucosa está extremadamente roja con áreas extensas de ulceración (Figs 5, 6,7) (16).

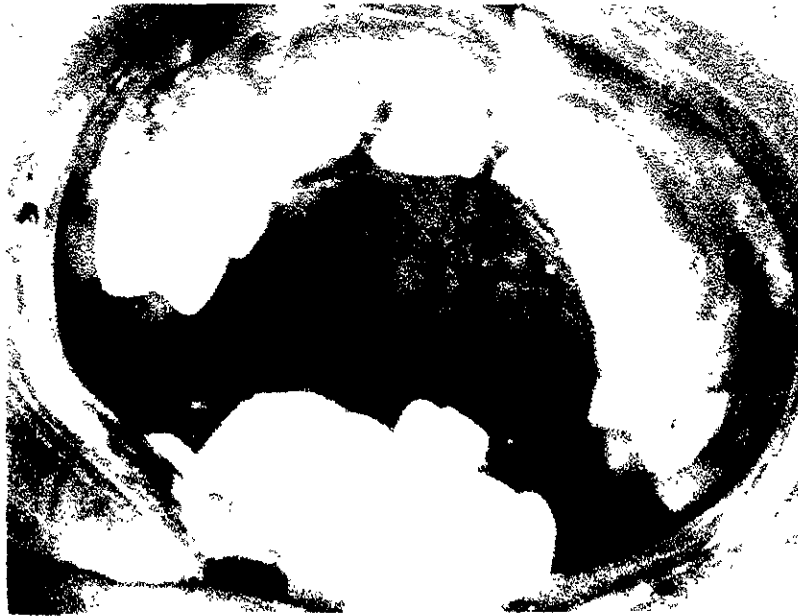


FIGURA 5 Necrosis palatal en paciente diabético con Mucormicosis. Note que la lesión respeta la línea media (30).



FIGURA 6. Lesión fúngica en paladar. Copyright © 1996-1997 David Reznik, D.D.S All Rights Reserved



FIGURA 7. Lesión en donde se observa perforación de paladar y comunicación con cornetes nasales. Copyright © 1996-1997 David Reznik, D.D S. All Rights Reserved

3.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante el estudio histopatológico y el cultivo de la biopsia del tejido afectado. El examen directo se efectúa en esputo, mucosa nasal, tejido necrótico, o fragmentos de piezas operatorias, y en el aspirado de senos paranasales (25). La toma de biopsia es el procedimiento más importante, ya que los estudios de gabinete como la radiografía o la tomografía computarizada sólo proporcionan datos inespecíficos, como pueden ser la visualización ósea, ocupación de senos paranasales o la presencia de infartos cerebrales (15). Puede intentarse el cultivo para la confirmación diagnóstica. Las improntas o frotis de una muestra de tejido fresco permite que el diagnóstico sea rápido(28).

En el estudio histopatológico se pueden observar hifas pleomórficas, anchas (de 10-20 micras) no septadas que exhiben ramificaciones en ángulos obtusos (1,18,24); además de la invasión arterial con trombosis e infartos. Las tinciones especiales para hongos como el ácido periódico de Schiff (PAS) o la tinción argéntica de metenamina pueden utilizarse, pero no son indispensables ya que la tinción con Hematoxilina y Eosina permite observar claramente las hifas (Fig 8)(2,4,15, 16,18).

El examen histológico de los tejidos bucales infectados revela inflamación crónica granulomatosa con áreas de ulceración e infiltración marcadas de células inflamatorias (2,16).

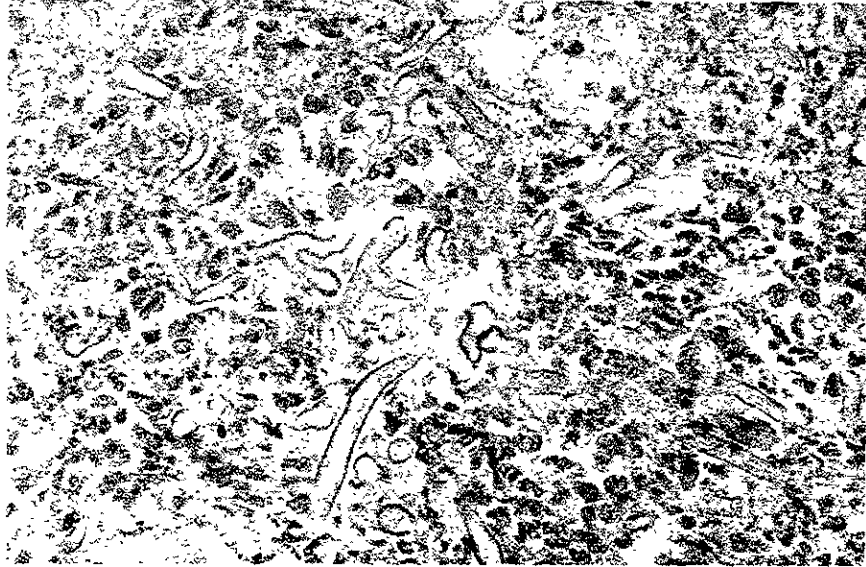


FIGURA 8. <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/INFEHTML/INFEC022.html>

Para un diagnóstico completo, el mismo material de la biopsia tendrá que ser cultivado. El medio de cultivo adecuado para el crecimiento de estos hongos es el agar Sabouraud dextrosa al 2%, observándose su desarrollo entre 2 y 5 días de incubación. Son anaeróbicos, su crecimiento es rápido y abundante a temperaturas de entre 25 y 55° C, la temperatura óptima para el crecimiento de especies importantes es de 28- 37°C (Fig 10)(3,17,23,28).

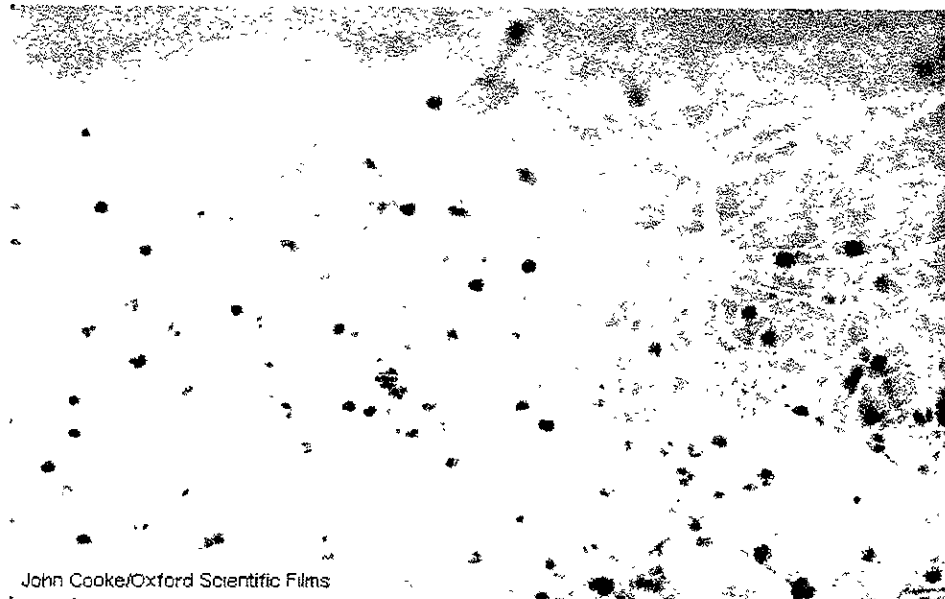


FIGURA 10. Medio de cultivo Sabouraud

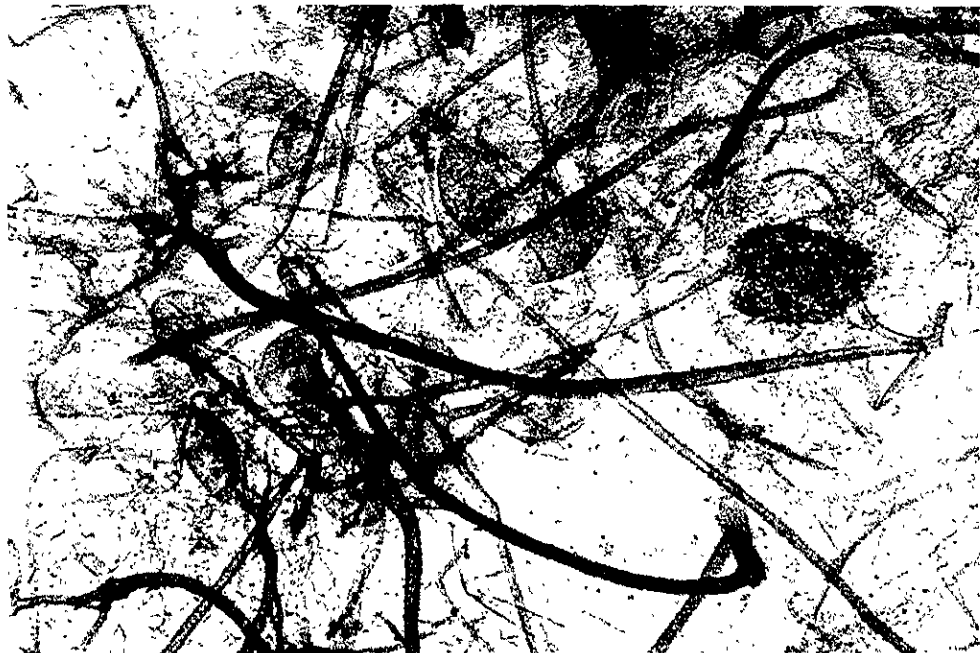


FIGURA 11 Hifas de Rhizopus.

<http://isaac.engr.washington.edu/software/eduimg/botanyic...>

Las especies de *Rhizopus* (Fig 11) crecen rápidamente, formando micelios gruesos algodonosos que, en principio, son blancos, pero posteriormente aparecen salpicados por el crecimiento de estructuras negras y de color castaño(esporangios)(Fig 12).

Las hifas son incoloras y no presentan tabiques. Los elementos reproductores asexuales consisten en largos tallos no ramificado (esporangióforos), que se originan directamente de un racimo de rizoides (estructuras parecidas a las raíces), que acaban en un saco esférico(esporangios). Éste es oscuro, y cuando madura, está rodeado de esporas. Las especies aisladas más frecuentemente en la Mucormicosis humana son: *R.oryze*, *R.arrhizus* y *R.nigricans* (20).

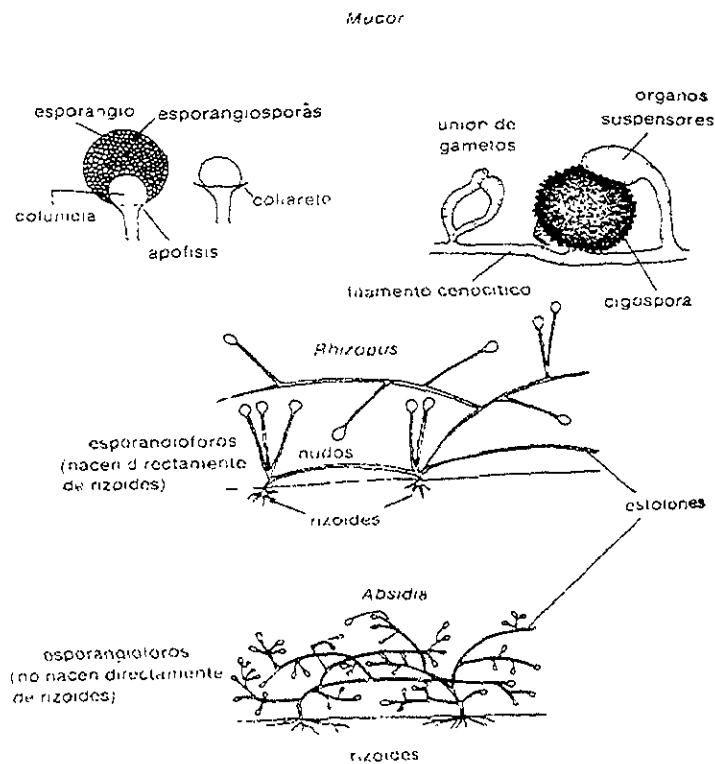


FIGURA 12. Modificado de Cours Superieur de Mycologie Médicale.Instituto Pasteur. Paris.1980 (19).

Los cultivos de *Mucor* crecen rápidamente en medio Sabouraud y forman micelios algodonosos que inicialmente son blancos y luego adquieren un color grisáceo o castaño. Las hifas carecen de tabiques, pero en cultivos viejos pueden observarse tabicaciones irregulares. Los esporangióforos, que no se originan a partir de rizoides, forman estrechos penachos verticales. Algunos de ellos están ramificados, y cada uno termina en un esporangio esférico. La especie aislada con mayor frecuencia es: *M. corynebacter* (*Absidia corymbifera*) (Fig 13) (20)

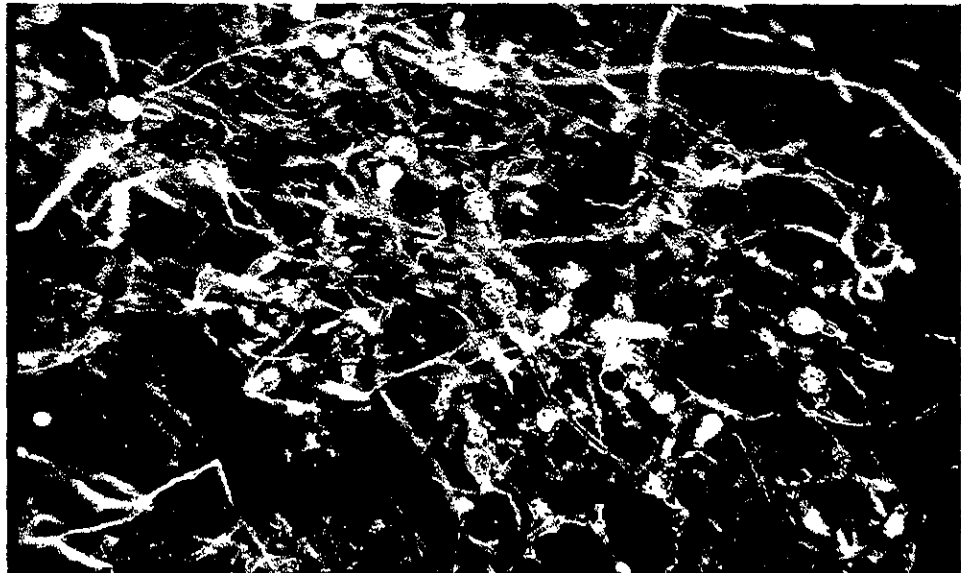


FIGURA 13.HIFAS DE MUCOR.

<http://isaac.engr.washington.edu/software/eduimg/botanyic>

Se recomienda agregar antibióticos como el cloranfenicol o polimixina B, al medio de cultivo para evitar el desarrollo bacteriano de muestras que pudieran estar contaminadas (15, 21,27).

La tomografía axial computarizada (TAC), y en especial las imágenes de resonancia magnética (IRM) representan el mejor medio para evaluar la extensión y progresión de la enfermedad rinocerebral, independientemente del curso clínico de la enfermedad aparente del paciente (Fig 14)(1)



FIGURA 14. Imagen de Resonancia Magnética Nuclear, mostrando las zonas dañadas.

El diagnóstico serológico de la mucormicosis se ha basado en la prueba de inmunodifusión, usando antígenos homogenizados de *R. arrhizus*. Se ha desarrollado últimamente la prueba de ELISA empleando los antígenos de los hongos *R. arrhizus* y *R. pusillus*. Se considera como significativo un título de 1:400 o mayor (1).

Los zigomicetos deben diferenciarse del *Aspergillus*, en que es semejante en aspecto y puede causar sinusitis. Las hifas de *Aspergillus* son más regulares y tienen forma de bambú, septadas, con ramificaciones en ángulos de 45°; no se tiñen bien con Hematoxilina y Eosina (1,15).

La imagen determinante es la presencia de trombosis capilar e hifas fúngicas en la luz de los vasos (2,19).

El diagnóstico diferencial incluye patologías que afectan la mucosa nasal, senos paranasales y globos oculares, ya sean de origen vascular, infeccioso o neoplásico. Entre las patologías específicas están: sinusitis bacteriana, celulitis periorbitaria, trombosis del seno cavernoso, granuloma de la línea media y linfomas del macizo facial (15,19). Otras de las patologías que se incluyen en el diagnóstico diferencial son: granuloma maligno, granulomatosis de Wegener, sífilis terciaria, tuberculosis, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma de glándulas salivales y otras micosis sistémicas (13).

3.7. TRATAMIENTO

Además del diagnóstico y el manejo médico agresivo, el pronóstico de los pacientes con mucormicosis se relaciona con la enfermedad de fondo, reportándose una sobrevivida del 50-60% en pacientes diabéticos contra sólo un 20% en los casos secundarios a leucemia o linfomas (15).

Para un resultado terapéutico favorable es recomendable el diagnóstico rápido, cirugía temprana con desbridación, y resección amplia de las lesiones craneofaciales, y puede ser necesario el vaciamiento de la órbita (fig 15), el uso de antimicóticos y el control de la patología de fondo (15,24,28). En el caso de que la causa sea cetoacidosis, ésta debe corregirse tan pronto como sea posible, ya que funciona como un factor que contribuye a la disfunción de los macrófagos o los neutrófilos polimorfonucleares (19,29).



FIGURA 15

La anfotericina B fue aislada a mediados de los años 1950 y el primer caso de un sobreviviente de mucormicosis tratado con el medicamento fue en 1961. A partir de entonces, la anfotericina B se convirtió en la piedra angular del tratamiento de la mucormicosis (15). Para disminuir el riesgo de efectos adversos de la anfotericina B se establece el iniciar el tratamiento con una dosis vía intravenosa de prueba de 0.25 mg en recién nacidos y lactantes, o de 1 mg en escolares y adolescentes, con un incremento diario hasta alcanzar la dosis de sostén de 1mg/kg/día, aunque dosis 50% mayores se pueden requerir para pacientes que tienen infección agresiva y rápidamente progresiva (1,3,15,23). Se administra en dosis máximas hasta que se detiene el avance del proceso, y el fármaco se mantiene hasta en un total de 10 a 12 semanas (28). La dosificación del antimicótico debe ser monitorizada con la determinación basal y posteriormente con la depuración de creatinina, así como la medición, cada tercer día de los niveles séricos de azoados y electrolitos(15).

La terapia exitosa de la mucormicosis involucra una acción médica y quirúrgica coordinada. El desbridamiento quirúrgico extenso es por sí mismo la opción más importante del tratamiento para pacientes que tienen mucormicosis (3). El objetivo de la cirugía es remover todo el tejido desvitalizado. Se debe revertir la condición predisponente subyacente, si esto es posible. La cetoacidosis diabética debe ser rápidamente corregida y las dosis de fármacos inmunosupresores deben ser disminuidas, si ello no daña irreparablemente al paciente. El pronóstico de la enfermedad adyacente es un factor importante en la evolución de la infección debida a mucormicosis (3,19)

La administración intravenosa de anfotericina B es también importante. Se deben ocupar dosis de alrededor de 1 mg/kg/día. Una vez que el paciente se estabiliza se puede reducir la dosis a 0.8 mg/kg/día y se puede instituir terapia en días alternos (3).

Algunos tratamientos aún no probados incluyen la adición de rifampicina o tetraciclina al régimen de anfotericina B para aumentar su actividad antimicótica y la administración de oxígeno hiperbárico. Estas terapias no se recomiendan para el uso general de todos los pacientes. Finalmente el uso de agentes antifúngicos como el itraconazol o fluconazol no han sido probados (3).

Si los pacientes con mucormicosis reciben tratamiento médico y quirúrgico cuidadosamente coordinado es posible asegurar que la tasa de mortalidad por mucormicosis no será mayor al 20%.

El uso de antibióticos, glucocorticoides y radioterapia está contraindicado, porque acelera el crecimiento del microorganismo (20).

3.8 PRONÓSTICO

En los casos agudos, la mortalidad es de un 90% por lo que es necesario un diagnóstico y un tratamiento precoz, sobre todo si el paciente es un diabético en cetoacidosis (20).

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES

4.1 IMPORTANCIA EN ODONTOLOGÍA

La Odontología es la rama de la Medicina que estudia los dientes, sus enfermedades y el tratamiento de las mismas. Sin embargo, no excluye que los profesionistas de esta rama cuenten con los conocimientos y habilidades necesarios para identificar y, en su caso canalizar al centro de atención adecuado a los pacientes que padezcan cualquier enfermedad general cuyo primer motivo de atención sea alguna afección oral.

La localización oral inicial de las infecciones no es menos importante que alguna otra infección en cualquier tejido del organismo. Por lo tanto, la contribución de los dentistas en el diagnóstico inicial y seguimiento médico del paciente, a lo largo del curso de la enfermedad, son imprescindibles para el manejo multidisciplinario de los pacientes con alteraciones médicas. No es raro que el odontopediatra se enfrente a la necesidad de tratar a un paciente con diabetes mellitus tipo 1 y que en algunas ocasiones sea el primer trabajador de la salud que tenga contacto con él. Por esto, requiere de los conocimientos básicos para identificar los datos clínicos, realizar un diagnóstico presuntivo, ofrecer los tratamientos requeridos en su especialidad y lo más importante es remitir al paciente con su Pediatra o su Endocrinólogo Pediatra para corroborar el diagnóstico y para el manejo integral del paciente, porque el control temprano y estricto de la diabetes mellitus tipo 1 mejora el pronóstico a corto y largo plazo del paciente.

Los pacientes que ya tienen un tratamiento establecido para esta enfermedad son igualmente importantes, porque los padecimientos

orales que requieren de un manejo operatorio o quirúrgico son causa de estrés y, por lo mismo, es probable que produzcan descontrol transitorio de su diabetes y en casos severos condicionen una complicación aguda. De esta manera, el odontopediatra debe investigar siempre sobre las dosis de aplicación de insulina antes y después del procedimiento y asegurarse de que el médico tratante conozca la planeación y cuidados postoperatorios que se realicen en su paciente para poder dar las recomendaciones necesarias sobre las dosis de insulina o ayuno que se requieran.

La diabetes mellitus *per se* condiciona signos orales que aunque no son patognomónicos de la enfermedad, son vistos frecuentemente en estos pacientes, como la xerostomía y la sensación de ardor en la boca. Por otra parte, el entorno metabólico de estos pacientes constituye un estado propicio para el desarrollo de infecciones.

Los microorganismos que se presentan frecuentemente en la boca son los hongos. Sin duda, la candidosis es la más común; sin embargo, otras infecciones fúngicas pueden presentarse y éstas tienen una evolución potencialmente fatal.

Afortunadamente la mucormicosis es poco frecuente en los niños y adolescentes. Es de fundamental importancia conocer la existencia de la enfermedad, las características de las lesiones iniciales, su relación con la diabetes mellitus y su gravedad. De acuerdo a los datos reportados en la literatura, el diagnóstico y el tratamiento agresivo precoz de la mucormicosis mejora el pronóstico de los pacientes y puede disminuir la mortalidad hasta en menos de la mitad de los casos.

De acuerdo a la opinión de una de las personas más experimentadas en el manejo quirúrgico de estos pacientes (Dr. Bernardino Sánchez Sánchez. Cirugía de Cabeza y Cuello del Centro Médico Nacional Siglo XXI): **"...si los dentistas hicieran un diagnóstico oportuno de la mucormicosis, los pacientes no requerirían de cirugías tan mutilantes y la mortalidad por este padecimiento sería extraordinariamente menor."**

A mí parecer, el aprendizaje que nos deja la revisión extensa de la literatura sobre temas que son poco comunes, es que la boca y todos sus componentes, además de ser un campo de trabajo para la funcionalidad, estética y bienestar de los pacientes, es una fuente inagotable de datos clínicos que informan sobre la salud o enfermedad del individuo que la posee, pero se requiere de la suficiente información, acuciosidad, e interés para identificarlos.

GLOSARIO

DEBRIDACIÓN: Término adoptado para el tratamiento de heridas infectadas, que consiste en la escisión de todos los tejidos que rodean inmediatamente la herida y la extracción de cuerpos extraños y esquirlas.

ENURESIS: Micción involuntaria

HEMIANOPSIA: Ceguera en la mitad del campo visual de uno o ambos ojos.

HEMIPARESIA: Paresia de la mitad del cuerpo.

INGURGITACIÓN: Deglución. Sinónimo de repleción, obstrucción, inflamación de tejidos o conductos.

OFTALMOPLEJIA: Parálisis de los músculos del ojo.

PARESIA: Parálisis ligera o incompleta.

PARESTESIAS: Disturbios espontáneos de la sensibilidad subjetiva, en forma de hormigueo, adormecimiento, producido por la patología de cualquier sector de las estructuras del SNC o periférico en relación a la sensibilidad.

PTOSIS: Caída o prolapso de un órgano o parte.

QUEMOSIS: Edema de inflamatorio de la conjuntiva ocular, que forma un rodete saliente alrededor de la córnea.

TAQUIPNEA: Respiración acelerada, superficial

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Perez, Francisco Javier, Rull Rodrigo, Juan A. Tratado de Diabetología. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran. México 1997. Pp 964
2. Cox David T, Allen Carl M, Plouffe Joseph F. Locally invasive oral candidiasis mimicking zygomycosis in a patient with diabetic Ketoacidosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 1(81):70-3
3. Sugar Alan M. Mucormycosis. Clinical Infectious Diseases 1992;14(suppl 1):S126-9
4. Cale Jones Anne, Youngblood Bentsen Teresa, Freedman Paul D, Gainesville. Mucormycosis of the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:455-60
5. Mealey Brian L. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. Compend Contin Educ Dent 1998 Jan; 19(1): 41-4, 46-8, 50 passim; quiz 60
6. Islas Andrade Sergio, Lifshitz Guinzeberg Alberto. Diabetes Mellitus. Interamericana. México 1993. Pp 366
7. American Diabetes Association. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7):1183-97
8. Galili D, Findler M, Garfunkel AA. Oral and dental complications associated with diabetes and their treatment. Compend Contin Educ Dent 1994 Apr;15(4):496, 498, 500-9

9. Rose F Louis, Kaye Donald. Medicina Interna en Odontología. Salvat Editores. Tomo I. Barcelona 1992.
10. Slavkin Harold C. Diabetes, Clinical- dentistry and changing paradigms. JADA 1997;May(128):638-44
11. Atkinson Mark A, MacLaren Noel K. The Pathogenesis of Dependent Diabetes Mellitus. New Engl J Med.1994; (24):1428-35
12. Games Eternod Juan, Palacios Treviño JaimeL. Introducción a la Pediatría. 5ª ed. Méndez Editores. México1994. Pp 887
13. Laskaris George. Color Atlas of Oral Diseases. 2ª ed. Thieme Medical Publisers. Germany 1994
14. Parfrey Nollaig A. Improved Diagnosis and Prognosis of Mucormycosis. Medicine 1986;3(65):113-123
15. Figuero- Damián Ricardo, Torres- González Félix E. Zygomycosis en la edad pediátrica. Informe de dos casos. Bol Med Hosp Infant Mex. 1993;11(50):813-18
16. MacCarthy Philip L. Enfermedades de la mucosa bucal. Ateneo. Argentina 1985. pp 501
17. Palencia Alexis, Quintero R Manuel, Contreras R Basilio, Acevedo S Alfredo, García Ernesto, San Juan Reynel. Mucormycosis en la edad neonatal: Nueva complicación de una vieja enfermedad. Página Web.
18. Linder Nehama, et al. Primary cutaneous mucormycosis in a premature infant: case report and review of the literature. Am J Perinatol 1998;Jan1(15):35-8
19. Arenas Roberto. Micología Médica Ilustrada: Interamericana. México. 1993. Pp 397
20. Davis BD, Dulbecco R, Emsen HN, Ginsberg HS. Tratado de microbiología. Salvat. México. 1990. Pp1097

21. Harold Jones J, K Mason David. Oral manifestation of systemic disease. 2ª ed. Bailliere-Tindall. Great Britain 1990.
22. Moll George W, Raila Frank A, Liu Gilbert C Liu, Wallace Cornely. Rhinocerebral Mucormycosis in IDDM. Sequential magnetic resonance imaging of long-term survival with intensive therapy. *Diabetes Care*, 1994 Nov;11(17):1348-53.
23. Bell William E, Mc Cormick W,. *Infecciones Neurológicas en el niño*. 29ª edición. Salvat. 1987. España. Pag 586-7
24. Lebovitz Harol E. Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones. Programa clínico educacional, American Diabetes Association. México 1994. pp 343
25. Suárez D, Serna M, Cuadrado J.M, P Roig, Domínguez JR. Mucormycosis rinocerebral en una paciente con diabetes tipo 2. Internet. www.doyma.es/endocrino/revista/09-98/319.htm
26. Garduño Estrada Ricardo, López Haro Ma. Lourdes, Martínez Garza Alejandro. Mucormycosis (zigomicosis o ficomicosis) rinocerebral en un paciente diabético. Reporte de un caso. *Revista ADM*. 1988. Oct-Nov; XLV/5: 321-324
27. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edwards J, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980;93:93-108
28. Isser Kurt J, Braunwold Eugene, Wilson Jean D, Martín Joseph B, Fauci Anthony S, Kasper Dennis L. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 13ª edición. Interamericana, 1994 España. Tomo I pag 1000-1, Tomo II pag 2032
29. Shulman Stanford T, Phair John P, Sommers Herbert M. *Infectología Clínica*. Interamericana. México. 1994. Pp 683
30. Kwon-Chung KJ, Bennett John E. *Medical Microbiology*. Lea & Febiger. USA. 1992. 532-33.