

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS  
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

MUCORMICOSIS: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

"SALVADOR ZUBIRAN"

1987 - 2004

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. CARLOS ANTONIO RODRIGUEZ OSORIO

TUTORES:

DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO

DR. HIRAM TERRAZAS SOLIS



MEXICO, D. F.

OCTUBRE DE 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

DR. SALVADOR ZUBIRAN"

**DIRECCION DE ENSEÑANZA**

México, D.F.

  
**DR. LUIS F. ESCANGA DOMÍNGUEZ**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

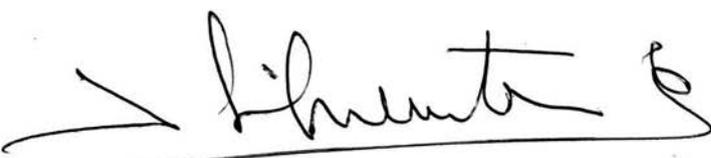
Nutrición "Salvador Zubirán"

  
**DR. ALFONSO GULÍAS HERERRO**

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición "Salvador Zubirán"

  
**DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**

Jefe del Laboratorio de Microbiología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición "Salvador Zubirán"

  
**DR. HIRAM TERRAZAS SOLÍS**

Médico Adjunto a la Subdirección Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición "Salvador Zubirán"



Subdivisión de Estudios de Posgrado  
Comisión de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
U.N.A.M.

  
2000

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: CARLOS ANTONIO

RODRIGUEZ ARANDA

FECHA: 6-OCT-04

FIRMA: [Firma manuscrita]

#### AGRADECIMIENTOS:

A mis tutores,  
a los integrantes del Departamento del Archivo Clínico y  
a todas las personas gracias a las cuales fue posible concluir esta tesis.

**DEDICADA A:**

A Irma y Fausto,  
a Elisa

por su ayuda y apoyo incondicional que siempre me han ofrecido.

**Resumen:**

La mucormicosis es una enfermedad poco frecuente que origina una mortalidad elevada. En diversos estudios se ha observado un incremento en su incidencia y disminución en la mortalidad. Hace 20 años se reportaron 14 casos en un periodo de 20 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ). El objetivo de este estudio fue conocer el comportamiento de la enfermedad en los últimos 15 años en el INCMNSZ. Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se identificaron 15 casos con una incidencia de 17.3 casos por 100,000 admisiones. La presentación clínica más frecuente fue la rino-óculo-cerebral, al igual que en la serie previa. El estudio histopatológico fue el método diagnóstico más frecuentemente utilizado y solo se obtuvo crecimiento en los cultivos en el 40% de los casos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B y el 80% fueron sometidos a alguna cirugía. La mortalidad en esta serie fue del 33% comparada con el 80% en el estudio previo. Se observó una mejor evolución en los pacientes que recibieron ambas modalidades terapéuticas y en aquellos en los que el tratamiento se inició más tempranamente.

**Abstract:**

Zygomycosis is a rare infection caused by fungi of the order Mucorales, and originates high mortality. In diverse studies it has been observed an increment in its incidence and decrease in mortality. Twenty years ago, 14 cases in a period of 20 years were reported in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ). The purpose of this study was to examine the behaviour of mucormycosis in the last 15 years in the INCMNSZ. We designed a retrospective study. 15 cases with an incidence of 17.3 cases for 100,000 admissions were identified. Rhino-orbital-cerebral was the most frequent clinical manifestation, as the same as in the prior report. The histopathologic study was the diagnostic method more frequently utilized. The fungi growth in the cultures in only 40% of the cases. All the patients received amphotericin B and 80% were submitted to surgery. The mortality in this series was of 33% compared with 80% in the prior study. A better evolution was observed in the patients who received both therapeutic modalities and in those in which the treatment began early.

## CONTENIDO:

<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>1</b>
HISTORIA DE LOS HONGOS ZIGOMICETES: .....	1
TAXONOMÍA DE LOS HONGOS ZIGOMICETES: .....	3
<b>2. MUCORMICOSIS:</b> .....	<b>7</b>
EPIDEMIOLOGÍA DE LA MUCORMICOSIS: .....	7
MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA MUCORMICOSIS: .....	9
FACTORES DE RIESGO Y PATOGÉNESIS DE LA MUCORMICOSIS: .....	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA MUCORMICOSIS: .....	14
<i>Mucormicosis rino-órbito-cerebral:</i> .....	15
<i>Mucormicosis pulmonar:</i> .....	18
<i>Mucormicosis cutánea:</i> .....	21
<i>Mucormicosis diseminada:</i> .....	22
<i>Mucormicosis gastrointestinal:</i> .....	23
<i>Otras presentaciones:</i> .....	24
DIAGNÓSTICO E IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL: .....	25
<i>Exámen microscópico de los especímenes clínicos:</i> .....	26
<i>Características del crecimiento de Mucorales en cultivos:</i> .....	28
<i>Diagnóstico serológico de la infección por Zigomicetes:</i> .....	31
<i>Técnicas moleculares utilizadas en la identificación de Zigomicetes:</i> ...	32
TRATAMIENTO DE LA MUCORMICOSIS: .....	32
<i>Tratamiento médico:</i> .....	32
<i>Tratamiento quirúrgico:</i> .....	35
<i>Otras modalidades terapéuticas:</i> .....	36
PRONÓSTICO DE LA MUCORMICOSIS: .....	37
MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LA MUCORMICOSIS: .....	40
LA MUCORMICOSIS EN MÉXICO: .....	41
<b>3. JUSTIFICACIÓN:</b> .....	<b>44</b>
<b>4. HIPÓTESIS:</b> .....	<b>45</b>

<b>5. OBJETIVOS:</b> .....	<b>46</b>
<b>6. METODOLOGÍA:</b> .....	<b>47</b>
TIPO DE ESTUDIO Y RECOLECCIÓN DE DATOS: .....	47
DEFINICIÓN DE CASO: .....	47
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN: .....	49
ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	49
<b>7. RESULTADOS:</b> .....	<b>50</b>
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS: .....	50
DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL SITIO AFECTADO: .....	53
IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL Y ESPECÍMENES UTILIZADOS: .....	56
TRATAMIENTO: .....	56
PRONÓSTICO: .....	59
<b>8. DISCUSIÓN:</b> .....	<b>61</b>
<b>9. CONCLUSIONES:</b> .....	<b>67</b>
<b>10. APÉNDICE:</b> .....	<b>68</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>69</b>

## 1. INTRODUCCIÓN:

La mucormicosis es la infección humana por hongos del orden Mucorales, el cual pertenece a la clase de los Zigomicetes. Esta clase incluye además al orden Entomophthorales, el cual presenta diferencias clínicas y microbiológicas importantes con Mucorales. El término mucormicosis se reserva para la infección producida por Mucorales y entomophthoramycosis para la producida por Entomophthorales. Anteriormente ambas enfermedades fueron denominadas ficomicosis o zigomicosis, sin embargo, no todos los Zigomicetes causan el mismo tipo de enfermedad, por lo que éste término puede originar confusión [51]. A continuación se describirán la historia y la taxonomía de los Zigomicetes.

### **Historia de los hongos Zigomicetes:**

El primer reporte de enfermedad por hongos de la clase Zigomicetes fue en el año 1800, el autor fue Platauf y su artículo se tituló "Mycosis Mucorina". En este artículo publicado en alemán, se describe en forma detallada el primer caso de enfermedad diseminada por *Absidia corymbifera* en un paciente con cáncer [46]. En las siguientes décadas se publicaron múltiples reportes de infección por Zigomicetes cuyo diagnóstico se basó principalmente en los hallazgos histopatológicos, y excepcionalmente la infección se confirmó por cultivos. Como resultado, la enfermedad se

denominó “mucormicosis” o “infección por Mucor”. Este término fue empleado con mayor fuerza cuando la mayoría de los Zigomicetes fueron clasificados como miembros del género *Mucor*. Con el tiempo, estos organismos fueron re-clasificados y actualmente se sabe es el género *Rhizopus* spp., y no *Mucor* spp., el que predominantemente causa enfermedad humana.

Tiempo después, clínicos e investigadores observaron la asociación de mucormicosis con otras enfermedades o terapias inmunosupresoras, tales como cáncer, diabetes, uso de antibióticos o prednisona, terapia con deferoxamina, trasplantes y otras terapias que implican inmunosupresión [9][35][46]. En ese entonces, la enfermedad era fatal, sin embargo, en la actualidad cada vez más pacientes sobreviven gracias al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, a intervenciones quirúrgicas agresivas y a la aparición de fármacos antifúngicos como la anfotericina B.

El espectro clínico de la enfermedad es variado, y a partir de la primera descripción se han identificado presentaciones de la enfermedad en diversos sitios: rino-órbito-cerebral, pulmonar, diseminada, gastrointestinal, cutánea, alérgica y colonización asintomática [46].

Los Entomophthorales, en cambio, producen micosis subcutáneas y mucocutáneas no angioinvasivas. Éstos deben su nombre a la palabra griega “*entomon*” que significa insecto, ya que fueron identificados originalmente como patógenos o parásitos de los insectos. Los patógenos que afectan al hombre incluyen a los géneros *Basidiobolus* y *Conidiobolus*. En 1956 fue descrito el primer caso de infección en humanos en un paciente

de Indonesia [38], y desde entonces se han reportado cientos de casos de esta infección en todo el mundo [46][51]. Las infecciones por *Basidiobolus* se observan generalmente en regiones tropicales y subtropicales, y se presentan como micosis subcutáneas crónicas de tronco y extremidades en pacientes inmunocompetentes. En años recientes el espectro clínico se ha diversificado, habiéndose documentado involucro de tubo digestivo, ganglios linfáticos, músculos, así como enfermedad angioinvasiva confirmada en cultivos [46][51], sin embargo estas presentaciones son raras.

El primer caso de infección causada por *Conidiobolus* spp., fue descrito en 1965, y hasta 1991 se estimaban en el mundo al menos 150 casos de sinusitis crónica por éste germen [46].

### **Taxonomía de los hongos Zigomicetes:**

La clasificación taxonómica de los organismos vivientes ha dividido a los seres vivos en cinco reinos: Monera, Protista, Plantae, Animalia y Fungi. El hecho de asignar cinco reinos a las diversas formas de vida, ayudó a situar adecuadamente a los organismos que no cumplen con todas las características de plantas o animales como los hongos, lo cual ha permitido estudiar sus métodos de nutrición y sus formas reproductivas. Además, el estudio de los hongos ha sido facilitado por las técnicas de biología molecular que han evidenciado que el reino Fungi es muy diferente a lo que se creía [46].

Los hongos son eucariotas, tienen un núcleo con nucleólos de RNA, además de organelos citoplasmáticos incluyendo mitocondrias, vacuolas, retículo endoplasmático, ribosomas y aparato de Golgi. El reino Fungi carece de cloroplastos y no produce clorofila. Los hongos tienen una membrana celular rica en ergosterol y una pared celular compuesta de una mezcla de polisacáridos. La pared celular es parecida, pero no idéntica en los diferentes tipos de hongos, permitiendo la existencia de variantes. El reino Fungi se divide en tres phylum tomando como base las diferencias de su reproducción sexual así como hallazgos morfológicos, estos son: *Basidiomycota*, *Ascomycetes* y *Zygomycota*. Algunos autores incluyen otro phylum denominado *Deuteromycetes* o de los hongos imperfectos (Figura 1).

Se cree que con la aplicación de técnicas de biología molecular estos organismos eventualmente se clasificarán nuevamente y se reasignarán en un phylum correcto [46].

Los Zigomicetes caen en el rubro *Zygomycota* que se compone de organismos que forman hifas acintadas no septadas y cuya reproducción sexual es a través de zigosporas. Este phylum se divide en dos clases, los Thichomicetes, que son simbiontes obligados de artrópodos y no son patógenos para el hombre y los Zigomicetes, los cuales contienen dos ordenes patógenos para el hombre los Mucorales y los Entomophthorales.

Los Mucorales se dividen en seis familias causantes de enfermedades al hombre y animales, éstos son *Mucoraceae*, *Cunninghamellaceae*, *Saksenaea*, *Thamnidiaceae*, *Syncephalastraceae* y *Mortierellaceae*. Bajo

este sistema de clasificación la gran mayoría de las enfermedades por Zigomicetes en el hombre son causadas por miembros de la familia *Mucoraceae* y *Cunninghamelaceae* [46]. Entre los patógenos más comunes de esta familia se encuentran en los géneros *Rhizopus* y *Absidia*.

Figura 1. Taxonomía de los Zigomicetes.

<b>Reino:</b>	<b>Fungi</b>		
<b>Phylum:</b>	Ascomycota	Basidiomycota	<b>Zygomycota</b> Mitosporic fungi
<b>Clase:</b>	<b>Zygomycetes</b>		
<b>Orden:</b>	<b>Mucorales</b>		<b>Entomophthorales</b>
<b>Familia:</b>	<b>Mucoraceae</b>	<b>Cunninghamelaceae</b>	<b>Ancylistaceae</b>
<b>Género:</b>	<b><i>Mucor</i></b>	<b><i>Cunninghamella</i></b>	<b><i>Basidiobolus</i></b>
<b>Especies:</b>	<i>M. racemosus</i> <i>M. circinelloides</i> <i>M. ramosissimus</i> <i>M. indicus</i> <i>M. hiemalis</i>	<i>C. bertholletiae</i>	<i>B. ranarum</i> ( <i>B. haptosporus</i> )
	<b><i>Rhizopus</i></b>	<b><i>Saksenaea</i></b>	<b><i>Conidiobolus</i></b>
	<i>R. arrhizus</i> ( <i>R. oryzae</i> ) <i>R. rhizopodiformis</i> <i>R. azygosporus</i> <i>R. stolonifer</i> <i>R. schipperae</i> <i>R. microsporus</i> var. <i>microsporus</i> Var. <i>rhizopodiformis</i> Var. <i>Oligosporus</i>	<i>S. vasiformis</i>	<i>C. incongruus</i>
	<b><i>Rhizomucor</i></b>	<b><i>Cokeromyces</i></b>	
	<i>R. pusillus</i>	<i>C. recurvatus</i>	
	<b><i>Absidia</i></b>		
	<i>A. corymbifera</i>		
	<b><i>Apophysomyces</i></b>		
	<i>A. elegans</i>		

Brevemente, comentaré que el orden Entomophthorales se distingue de los Mucorales por su producción de esporangios asexuales y por la morfología característica de su micelio, y sólo los géneros *Conidiobolus* y *Basidiobolus* pueden producir enfermedad en el humano [46].

Dada la complejidad de esta clasificación, algunos autores han designado como “ficomicosis” o “zigomicosis” a las enfermedades causadas por los ordenes Mucorales y Entomophthorales [17]. En adelante, revisaremos las características más importantes de la infección por hongos del orden Mucorales (mucormicosis).

## **2. MUCORMICOSIS:**

Después de la aspergilosis y la candidiasis, la mucormicosis es la tercera infección fúngica invasiva más común y representa entre el 8.3 y el 13% de todas las infecciones fúngicas encontradas en autopsias de pacientes con enfermedades hematológicas [37][45]. Los microorganismos de la familia Mucoraceae son ubicuos. Por ejemplo *Rhizopus* spp., puede ser aislado en pan en descomposición y debido a su rápido crecimiento y a su capacidad de formación de esporas, hace muy común la inhalación de sus conidios [51].

Existen cinco formas clínicas de infección en el hombre: la rino-órbito-cerebral, la pulmonar, la diseminada, la cutánea y la gastrointestinal, sin embargo, con mucho menos frecuencia, se ha descrito enfermedad en otras localizaciones produciendo cistitis, colonización vaginal o gastrointestinal, otitis externa o enfermedad alérgica [46].

### **Epidemiología de la mucormicosis:**

Desde la identificación de los primeros casos, esta enfermedad se ha documentado cada vez más frecuentemente y algunos estudios sugieren una incidencia creciente de mucormicosis. Por ejemplo, en el Centro Médico de Cáncer M.D. Anderson en Texas, el número de casos se ha incrementado de ocho por 100,000 admisiones durante 1989-93 a 17 por

100,000 admisiones durante 1994-98 [29]. En New York, en el Memorial Sloan-Kettering Center, Meyer y colaboradores reportaron una incidencia del 8% en autopsias de pacientes con leucemia en el periodo de 1970-71, a diferencia de lo que encontraron en el periodo de 1962-3 que fue del 1.1% [35]. De la misma manera, Méndez-Tovar LJ y cols., analizaron el comportamiento de diversas micosis en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en 2 periodos, entre 1967-1977 y entre 1993-1997. Encontraron nueve casos de mucormicosis en el primer periodo y 26 casos en el segundo [34]. Por otra parte, en los pacientes con trasplante de médula ósea alogénico, la mucormicosis se ha documentado en el 0.9 a 1.9% de los casos [5][39].

La mucormicosis constituye una pequeña proporción de las infecciones fúngicas invasivas de los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, por ejemplo, la incidencia en pacientes receptores de trasplante renal es de alrededor del 1.2%, en los pacientes receptores de trasplante hepático de 0 a 1.6%, en los transplantados de corazón de 0 a 0.6% y en de 0 a 1.5% en los receptores de pulmón. En estas mismas Instituciones, la incidencia de todas las formas fúngicas invasivas en pacientes receptores de trasplante renal fue entre el 3.5 y el 6.1% [45]. Además, se observó que de estos pacientes, la gran mayoría sufre la infección en los primeros 6 meses del trasplante [50].

La mucormicosis ha sido reportada en todo el mundo y algunos reportes señalan una posible variación estacional, predominando en los meses de agosto a noviembre [20].

## **Mecanismos de transmisión de la mucormicosis:**

La inhalación de las esporas se ha considerado el principal mecanismo de transmisión de los Zigomicetes. En forma experimental, cuando se infectó a conejos con solución de esporas por instilación nasal, la enfermedad se desarrolló en las vías respiratorias con posterior diseminación al sistema nervioso central. De la misma forma, la inhalación de esporas del polvo se ha visto involucrada en la neumonitis alérgica-intersticial o en el síndrome de alveolitis en empleados de la industria maderera, y la presentación rino-órbito-cerebral o pulmonar en personas dedicadas a la excavación o construcción [46].

La vía de contagio percutánea también es muy importante para la infección por Zigomicetes, habiéndose documentado la implantación traumática de las esporas. También se han reportado infecciones por estos hongos en sitios de inyección de medicamentos, en el sitio de inserción de catéteres, en sitios de inyección en usuarios de drogas y en las personas con tatuajes [59]. Además, la mordedura de insectos ha sido implicada en la transmisión de esta enfermedad. Se ha descrito infección en heridas de pacientes hospitalizados, la cual está relacionada con una gran variedad de productos adhesivos contaminados en estos centros hospitalarios [1][12][41].

La adquisición de Zigomicetes a través de la ingesta de leche fermentada, pan en descomposición o de bebidas fermentadas puede condicionar la presentación gástrica de esta enfermedad, la cual también se ha asociado a la contaminación con esporas en productos homeopáticos o preparados de

herbolaria [39][57]. Una serie de casos reporta la posible transmisión oral de la enfermedad a través de abatelenguas usados en la exploración de orofaringe en una clínica de hemato/oncología [46].

### **Factores de riesgo y patogénesis de la mucormicosis:**

Aunque el ser humano inmunocompetente cuenta con inmunidad natural contra las infecciones por Zigomicetes, se han identificado factores que predisponen al desarrollo de estas enfermedades. Una de las primeras condiciones predisponentes que fueron reconocidas fue la diabetes mellitus, la cual se ha relacionado principalmente con enfermedad rino-órbito-cerebral. En la primera publicación de mucormicosis en este sitio, dos de los tres pacientes presentaron cetoacidosis diabética y el tercer paciente se identificó como diabético en ese ingreso [46].

El mecanismo por el cual se produce asociación entre cetoacidosis diabética y la mucormicosis ha sido estudiado extensamente en modelos animales de diabetes. En el modelo del conejo diabético la inoculación subcutánea de *R. arrhizus* resultó en enfermedad diseminada y muerte, mientras que en los conejos metabólicamente sanos la infección era limitada al sitio de inoculación y se observaba curación espontánea. De la misma manera, la infección intranasal con esporas de *R. arrhizus* resultó en mucormicosis diseminada en el grupo experimental, sin que esto sucediera en el grupo control [3].

En el incremento del riesgo para desarrollar mucormicosis parecen estar involucrados dos procesos principales: 1) La falla para detener la germinación de las esporas y 2) La subsecuente falla para eliminar a las hifas. En hospederos normales, los macrófagos previenen el inicio de la infección por medio de la fagocitosis y los procesos oxidativos. En los pacientes diabéticos, el sistema monocito/macrófago es disfuncional por lo que se produce una falla para detener la germinación de las esporas. Por otro lado, normalmente los neutrófilos son atraídos por quimiotactismo y destruyen a las hifas a través del sistema citotóxico oxidativo, evitando así su diseminación. En los individuos diabéticos se encuentran alteradas: la fase de activación, quimiotaxis, funciones fagocíticas y los fenómenos oxidativos de los neutrófilos, lo cual contribuye a la progresión de la enfermedad. Todas estas alteraciones que se observan en los pacientes con cetoacidosis diabética, los convierte en hospederos susceptibles por un estado de neutropenia funcional [46].

Desde mediados del siglo XX se asoció el desarrollo de mucormicosis y el deterioro de el sistema inmune. Gran parte de los reportes originales fueron descritos en pacientes con tumores sólidos, leucemias y linfomas. Los investigadores relacionaron la adquisición de la enfermedad fúngica con el inicio de la neutropenia o el inicio del tratamiento con quimioterapia [10]. Observaron que la presencia de neutropenia con cuentas absolutas de neutrófilos menores a 1000/ml por una semana o más, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad [10]. Esta asociación fue demostrada en la mucormicosis pulmonar por Tender y cols., en una

revisión retrospectiva de casos. En 1950 se conocían algunos casos publicados de mucormicosis pulmonar y para 1980, la quimioterapia se reconoció como condición predisponente con una asociación del 13% en los casos reportados [53]. Así mismo, el mayor uso de los esteroides ha resultado en un incremento en la incidencia de la infección por *Zigomicetes* en aquellos pacientes crónicamente tratados con esta clase de drogas [20]. El mecanismo por el cual los corticoesteroides incrementan la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad ha sido asociado a la supresión de la respuesta inflamatoria celular normal y a su capacidad de inducir diabetes [46].

Otros estados de inmunosupresión como los trasplantes de órganos sólidos o médula ósea, también son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas como la mucormicosis. De igual forma, el uso de antibióticos de amplio espectro se ha asociado con un incremento del riesgo al eliminar la flora normal y permitir el establecimiento y desarrollo de los hongos [20].

A fines de los 80's, los médicos empezaron a observar la ocurrencia de mucormicosis en pacientes con diálisis o en aquellos que recibían deferoxamina, estando la dosis directamente relacionada con el riesgo de desarrollar la enfermedad [9]. Aunque este fenómeno fue más notorio en pacientes con falla renal crónica en programas de diálisis, se ha reportado el incremento del riesgo en pacientes sin falla renal. La presencia de acidosis aunada a una terapia con este quelante es una combinación fatal. Así mismo, se ha demostrado que en los estados de sobrecarga de hierro (como

en la hemocromatosis), aún en ausencia de la administración de algún quelante, puede observarse un incremento del riesgo para el desarrollo de mucormicosis [46].

El riesgo de desarrollar enfermedad cutánea y subcutánea por estos hongos está directamente relacionado con la pérdida de la integridad de la piel, como en el caso de las víctimas que sufren quemaduras. En estos pacientes, el riesgo aumenta por el uso de cremas con antibióticos de amplio espectro para prevenir la infección por *Pseudomonas*; el riesgo se ha incrementado hasta diez veces más desde la introducción de preparaciones antibacterianas tópicas en 1964. En este mismo grupo de pacientes, se ha identificado incremento del riesgo en los que desarrollan la condición que con anterioridad se denominó “estrés pseudodiabético”, desencadenada por la respuesta metabólica a la lesión, que se caracteriza por hiperglucemia persistente y glucosuria [46].

Por otra lado, ha sido descrita la asociación entre el uso de drogas intravenosas y mucormicosis, [27][44] en estos casos, la introducción de esporas puede producir lesiones diseminadas.

El papel de la inmunidad y células T sobre la infección por Zigomicetes es poco clara, y aunque se ha observado mucormicosis en pacientes con VIH, se considera que esta infección viral no es un factor predisponente demostrado para el desarrollo de mucormicosis [27][55].

Los factores de riesgo para padecer mucormicosis gastrointestinal son variados, dentro de ellos se reconocen la malnutrición, diarrea, fiebre tifoidea, úlcera gástrica o intestinal y colitis amibiana [46].

Por lo anteriormente expuesto, se puede concluir que los factores que incrementan el riesgo, son predominantemente aquellos que deterioran la respuesta celular del huésped; y que el mecanismo de transmisión determina el sitio afectado, y por lo tanto, la forma clínica observada.

### **Manifestaciones clínicas de la mucormicosis:**

Como se describió, la presentación clínica de la mucormicosis depende en gran medida de la condición clínica subyacente y del mecanismo de transmisión. Sin embargo, en múltiples series se ha observado que la forma rino-órbito-cerebral de la mucormicosis es la más común (44-49%), seguida por la cutánea (10-16%), la pulmonar (10-11%), diseminada (6-11.6%) y gastrointestinal (2-11%) [51]. Otras presentaciones que ocurren con mucha menos frecuencia incluyen la cistitis, colonización vaginal o gastrointestinal y la enfermedad alérgica [46].

En pacientes con enfermedades hematológicas malignas, la forma de presentación pulmonar es la más frecuente, seguida de la diseminada y la rino-órbito-cerebral [29]. En cambio, en los pacientes diabéticos generalmente se observa afectación rino-órbito-cerebral o pulmonar [30]. A continuación revisaremos cada una de las formas clínicas de acuerdo al sitio afectado.

### *Mucormicosis rino-órbito-cerebral:*

Los hongos del orden Mucorales infectan la región de cabeza y cuello con manifestaciones clínicas bien identificadas. La infección inicia en paladar o senos paranasales, progresa a la órbita, y si no es diagnosticada en forma temprana, invade el cerebro. El término rino-órbito-cerebral se utiliza para referirse a cualquier etapa de esta infección [45]. Hasta un 70% de los cultivos positivos en esta presentación son positivos para *Rhizopus spp.*, [60] y la presentación rinocerebral representa entre la mitad y la tercera parte de todos los casos de mucormicosis. El proceso inicia por la aspiración de las esporas fúngicas y se estima que el 70% de los casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral ocurren durante la presentación de cetoacidosis diabética. Los síntomas de la enfermedad consisten en dolor y secreción sinusal identificándose posteriormente, invasión a tejidos subyacentes con los subsecuentes datos clínicos de inflamación. Más adelante, cuando los vasos se trombosan y se inicia la necrosis, los tejidos presentan una coloración violácea o negruzca y la extensión desde los senos paranasales a la cavidad oral, puede producir úlceras necróticas dolorosas en el paladar duro. Al progresar la enfermedad, se observa involucro de la región periorbitaria, que se manifiesta con edema periorbitario, proptosis y epífora, y cuando el nervio óptico está tomado, se puede presentar dolor y pérdida de la visión [46].

La frecuencia de las lesiones necróticas en paladar, mucosa nasal o piel, se han reportado entre el 19 y el 68% de los pacientes con mucormicosis,

estando su identificación directamente relacionada con el tiempo de la evolución de la enfermedad [19][60].

Otros signos y síntomas incluyen fiebre, letargo, cefalea, dolor orbitario, pérdida abrupta de la visión, oftalmoplejía, proptosis, midriasis, anestesia corneal, opacidades corneales, quemosis, celulitis periorbitaria, epistaxis, parálisis facial, alteraciones sensoriales en el trayecto del trigémino, parálisis de los nervios craneales y crisis convulsivas [42][45][46].

Uno de los primeros signos que indican que la enfermedad ha invadido estructuras más profundas es una descarga nasal sanguinolenta, y una vez que el ojo se encuentra infectado, la enfermedad puede invadir rápidamente al nervio óptico infiltrando el sistema nervioso central. Cuando se produce afectación cerebral, los pacientes pueden presentar alteraciones del estado mental, las cuales durante la evaluación clínica inicial, son difíciles de diferenciar de las alteraciones causadas por episodios de cetoacidosis diabética [28]. Además, el líquido cefalorraquídeo generalmente se reporta normal o con hallazgos inespecíficos [31]. Finalmente, el proceso de angioinvasión puede dar como resultado la infección sistémica diseminada [28].

El involucro de los senos paranasales puede manifestarse en tomografía computada inicialmente por engrosamiento de la mucosa de los senos paranasales y posteriormente el proceso de destrucción ósea [49]. Además, se ha reportado la trombosis del seno venoso y de la carótida interna [42] [31].

En la literatura se han publicado formas raras de enfermedad rinofacial que incluyen la sinusitis aislada y la presencia de calcificaciones dentro de los senos paranasales. En casi todos estos casos, la evolución ha sido fatal [42][46].

La administración intravenosa de drogas predispone al desarrollo de enfermedad cerebral aislada, y en los casos revisados por Hopkins y colaboradores, en esta forma de mucormicosis, los ganglios basales se afectaron hasta en un 92% de los pacientes. La tomografía computada de cráneo reveló una variedad de hallazgos, desde lesiones anilladas y lesiones homogéneas, hasta estudios de imagen sin alteraciones. Las lesiones pueden mostrar cierto reforzamiento en los estudios de resonancia magnética con gadolinio [27]. En la literatura, algunos de estos pacientes han sido tratados con éxito con la combinación de anfotericina B y cirugía y algunos otros solo con anfotericina B [2][27].

Se ha observado que algunos pacientes pueden mostrar progresión lenta de las manifestaciones en la presentación rino-órbito-cerebral, con signos y síntomas de más de cuatro semanas de duración. Harril y colaboradores revisaron de la literatura 18 casos denominándolos "mucormicosis crónica", observando una duración media de los síntomas de 7 meses. De ellos 60-70% tenían diabetes mellitus y el 93% tenían evidencia de trombosis de la carótida interna o de seno venoso. En este grupo de pacientes, a diferencia de los casos de evolución rápida, la sobrevivencia fue de 83% [25].

Aún existe una alta mortalidad asociada a la enfermedad rino-órbito-cerebral, sin embargo, ha sido evidente que las intervenciones curativas han

estado en relación al diagnóstico temprano, al manejo quirúrgico agresivo y al tratamiento antimicótico temprano [42][45][46].

#### *Mucormicosis pulmonar:*

Esta forma clínica ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia dentro de las infecciones por Mucorales, siendo la inhalación de esporas la ruta primaria de infección [31][42]. El diagnóstico es difícil dado que la presentación clínica es indistinguible de las formas invasivas pulmonares de aspergilosis. Los pacientes del sexo masculino parecen ser mas afectados y existe una relación 2.3-3:1 al compararlos con los pacientes del sexo femenino [30][53].

En una revisión de 87 casos de mucormicosis pulmonar, Lee y colaboradores, encontraron que la mayoría de los pacientes presentaban diabetes (56%), seguidos de pacientes con patologías hematológicas (32%), con insuficiencia renal (13%) y con antecedente de trasplante de órganos (11%). Es de destacar que en el 13% no se demostró enfermedad subyacente [30].

Los pacientes con leucemia, linfoma o neutropenia grave tienen mayor riesgo para desarrollar mucormicosis pulmonar comparado con otras formas de mucormicosis. El hecho de que existan más pacientes diabéticos con mucormicosis pulmonar, puede estar en relación al mayor número de pacientes con diabetes mellitus comparados con enfermos con enfermedades hematológicas [31][45]. Aunque se han reportado casos de

mucormicosis pulmonar en pacientes con tumores sólidos, la enfermedad en estos enfermos es rara [45][51].

La enfermedad se puede presentar de muy diversas formas clínicas, pudiendo encontrarse desde una enfermedad subaguda de vías respiratorias inferiores, hasta hemoptisis fatal asociada a la erosión de la arteria pulmonar [14][45]. De la misma forma, se pueden encontrar lesiones traqueales o endobronquiales [7]. La mucormicosis pulmonar en huéspedes inmunocompetentes no es común, sin embargo cuando aparece, los signos y síntomas pueden permanecer por meses antes de hacer el diagnóstico. Por ejemplo, Zeilender y colaboradores, reportaron el caso de un paciente inmunocompetente con enfermedad pulmonar por *Cunninghamella bertholletiae*, en el que los síntomas (fiebre, escalofríos y sudoración nocturna) se observaron desde 4 meses antes [61]. La enfermedad pulmonar subaguda (>4-6 semanas) se ha documentado en pacientes diabéticos. Lee y colaboradores, encontraron que el 18% de los casos de mucormicosis pulmonar tenían síntomas de más de 30 días de evolución [30].

Los Mucorales pueden producir un micetoma asintomático, al igual que *Aspergillus*, [31] y se ha reportado neumonitis por hipersensibilidad a *Rhizopus* spp. en trabajadores de graneros en Escandinavia, habiéndosele denominado a esta entidad "enfermedad de los leñadores" [45].

Las lesiones identificadas en los estudios de imagen son muy diversas, y varían desde un nódulo solitario, lesiones cavitarias o lesiones diseminadas [53]. En los pacientes con enfermedades hematológicas las lesiones

cavitarias pueden observarse durante o posterior a la fase de neutropenia [30].

En muchos casos de mucormicosis pulmonar, el diagnóstico se subestima y al menos en forma inicial los pacientes son tratados como portadores de neumonía bacteriana. La placa de rayos X puede presentar imágenes de condensación lobar o se pueden observar infartos en cuña que pueden ser seguidos de trombosis de los vasos pulmonares por angioinvasión fúngica. Con alguna frecuencia, se presentan necrosis extensa y sangrado de los tejidos involucrados. En el caso de la enfermedad pulmonar aislada, la mortalidad es menor si se compara con la mortalidad global de las mucormicosis (65 y 80% respectivamente) [46][53]. Esto probablemente está relacionado al tratamiento médico-quirúrgico temprano instaurado en estos casos. La enfermedad localizada presenta un mayor índice de curación con cirugía, por lo que en pacientes sin una enfermedad extensa, la sobrevida es mayor, y el pronóstico depende en gran medida de una identificación temprana de la enfermedad. En dos estudios de pacientes con mucormicosis pulmonar, se observó que la mortalidad fue notablemente menor en los casos en los que el diagnóstico se realizó más tempranamente, cuando el diagnóstico temprano se realizó en el 93% de los casos, se observó una mortalidad del 27%, en cambio, cuando el diagnóstico temprano se efectuó en sólo el 44% de los pacientes, se encontró una mortalidad del 80% [42][53].

En los pacientes que no reciben tratamiento, la muerte usualmente se presenta por las manifestaciones de la enfermedad diseminada antes que

por falla respiratoria. La excepción a esta observación está representada por los casos en donde se presenta hemoptisis masiva [14][53].

#### *Mucormicosis cutánea:*

La enfermedad cutánea puede ocurrir por inoculación primaria o como resultado de la diseminación de la enfermedad. El crecimiento del hongo en una lesión preexistente produce inflamación aguda con formación de un absceso y necrosis tisular. Las lesiones pueden observarse con rubor, induradas o con escamas negras. El tejido necrótico al desprenderse produce ulceración de los tejidos, lo cual tiene como consecuencia que la infección sea polimicrobiana y muy agresiva a pesar del tratamiento médico y quirúrgico oportuno. En algunas ocasiones, las lesiones cutáneas producen micelios que puede ser identificados a simple vista [46].

La enfermedad primaria cutánea puede ser localmente invasiva o involucrar solo el tejido cutáneo y subcutáneo. La fascitis necrotizante puede ocurrir de manera secundaria a Mucorales, y cuando esta se presenta, tiene un alto índice de mortalidad (80% en un estudio). También se ha descrito la invasión directa al tejido óseo subyacente, sin embargo, estos cuadros se asocian con invasión vascular y diseminación [1][46].

Para el diagnóstico de esta presentación clínica, se requiere la biopsia cutánea profunda. Los cultivos del hongo son poco sensibles, y por lo regular se observa crecimiento multibacteriano asociado. La excepción a esta observación la constituyen las infecciones por *A. elegans* y *Saksennaea*

*versiformis*, que se desarrolla en climas tropicales y subtropicales (Australia, India, México, Venezuela, Arabia, El Sur de Carolina, Mississippi, Florida, Arizona, Texas y el Caribe), probablemente por que estos hongos son termofílicos y crecen a temperaturas semejantes a los 43 grados centígrados. La infección clásicamente se desarrolla en las extremidades después de un trauma o sobre lesiones preexistentes de la piel [45][46].

En forma histórica se reportó contaminación cutánea en hospitales causada por ropa contaminada. Keys y cols., reportaron el caso de un brote en un hospital por *R. oryzae* por material adhesivo contaminado [45].

Aunque la curación es en una parte importante quirúrgica, ésta puede requerir procedimientos radicales como amputación de alguna extremidad. Los pacientes con enfermedades en sitios operables como las extremidades, tienen un mayor índice de supervivencia que aquellos quienes se encuentra involucrado el tórax o la cabeza. En pacientes quemados, la colonización superficial y la enfermedad invasiva pueden presentarse causando la muerte en forma temprana y, aunque las heridas cutáneas pueden colonizarse por la mayoría de los Zigomicetes, los agentes que tienen predilección por estos sitios son: *Apophysomyces elegans*, *Saksenaea vasiformis* y *Mucor* spp. [46].

#### *Mucormicosis diseminada:*

La mucormicosis diseminada es la que involucra dos o más órganos no contiguos. Los pacientes neutropénicos con leucemia o linfoma comprenden

al grupo con mayor riesgo de desarrollar esta presentación clínica. La diseminación hematógena ocurre entre el 23 y el 62% de los casos cuando hay enfermedad maligna hematológica y muchos de estos pacientes son coinfectados con bacterias, virus y otros hongos patógenos [35][45]. La mucormicosis por diseminación hematógena puede provenir de cualquier sitio primario de infección, siendo la infección pulmonar el lugar más frecuente. La mortalidad asociada a enfermedad diseminada es de alrededor del 100% [40][53].

#### *Mucormicosis gastrointestinal:*

La enfermedad gastrointestinal causada por Zigomicetes es relativamente poco frecuente, y un tercio de los casos ocurren en lactantes y niños [42][45]. Se han descrito dos tipos de presentación, en la primera, ocurre colonización gástrica con invasión superficial de lesiones ulcerativas, y en la segunda se produce una enfermedad angioinvasiva agresiva. En los casos en los que se produce colonización gástrica, no se observa invasión vascular y se asocia con una supervivencia prolongada. En cambio, en la enfermedad invasiva, los Zigomicetes invaden rápidamente la mucosa, submucosa y vasos sanguíneos, y se produce una mortalidad elevada cercana al 98%. La forma invasiva es la presentación más frecuente y las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pudiendo observarse dolor abdominal, hematemesis y melena. Por el mismo mecanismo, pueden producirse necrosis gástrica o intestinal, con perforación de la pared y

peritonitis. Esta última es casi siempre fatal y sólo el 2% de pacientes sobreviven a la infección [46].

La mucormicosis gastrointestinal puede presentarse en pacientes que han sido sometidos a trasplante de órganos sólidos, de médula ósea o en aquellos con leucemia aguda mieloide, linfoma, cetoacidosis diabética, diabetes mellitus no cetósica, colitis amibiana, fiebre tifoidea, pelagra, kwashiorkor, malaria, desnutrición, meningococcemia o prematuridad [42][45]. Olivier y colaboradores, reportaron el caso de un paciente con trasplante de médula ósea con enfermedad de injerto contra huésped que desarrolló mucormicosis hepática después de consumir medicina naturista. El diagnóstico se corroboró por PCR [39].

La mucormicosis gastrointestinal es rara en personas inmunocompetentes, y en los casos en los que aparentemente no hay una enfermedad subyacente, la búsqueda intencionada puede mostrar una patología no diagnosticada previamente.

La mucormicosis gástrica se ha desarrollado también después de instalación de sondas nasogástricas y en el sitio de úlceras gástricas previas [45].

#### *Otras presentaciones:*

Los Zigomicetes pueden causar infección virtualmente de cualquier parte del cuerpo. Se ha demostrado la invasión del cerebro en ausencia de enfermedad en senos paranasales en personas que consumen drogas por vía endovenosa [59].

La enfermedad renal aislada ha sido descrita en casos de usuarios de drogas endovenosas y en pacientes con trasplante renal que habitan en climas cálidos de países en vías de desarrollo como India, Egipto, Arabia Saudita, Kuwait y Singapur [45][58].

La infección cardíaca puede ocurrir como manifestación de la enfermedad diseminada o pulmonar, puede ser secundaria al consumo de drogas endovenosas o puede ocurrir como micosis cardíaca aislada. De una serie de 60 casos de enfermedad cardíaca fúngica, el 12% representó enfermedad por *Zigomicetes* [4]. También se han reportado casos de enfermedad cardíaca o pleural posterior a alguna intervención quirúrgica [46].

La onicomycosis ha sido documentada como resultado de invasión local por *Mucor circinelloides*, mientras que la otitis externa se ha relacionado con *Mucor spp.* y *Absidia corymbifera*.

La osteomielitis usualmente se presenta después de inoculación traumática o un evento quirúrgico. Los casos de osteomielitis por diseminación hematológica son extremadamente raros [45][46].

### **Diagnóstico e identificación del agente causal:**

El diagnóstico de estas entidades es difícil por varias razones. Varios autores han observado que en pacientes hematológicos el diagnóstico se sospecha únicamente entre el 23 y el 50% de los casos, fenómeno probablemente condicionado por el diagnóstico presuntivo de infecciones

bacterianas resistentes. Adicionalmente, aunque los estudios de imagen pueden mostrar hallazgos sugerentes de mucormicosis, éstos no son específicos de la enfermedad [29][37][40]. Por otro lado, en el caso de enfermedades pulmonares, la sensibilidad del cultivo de esputo es sólo del 25% y la obtención de lavado broncoalveolar a través de broncoscopia no incrementa la sensibilidad; y aunque se ha demostrado que la realización de biopsia transbronquial en conjunto con el lavado broncoalveolar puede incrementar la utilidad diagnóstica, este estudio es difícil de realizar en pacientes con trombocitopenia, frecuentemente observada en enfermos con problemas hematológicos [29][37].

Dado que el crecimiento de los Zigomicetes en los cultivos es poco frecuente, el método diagnóstico más utilizado es el estudio histopatológico [42], sin embargo, nuevos métodos basados en biología molecular prometen ser útiles en el diagnóstico de este grupo de enfermedades [47].

#### *Exámen microscópico de los especímenes clínicos:*

Como se mencionó anteriormente, el estudio histopatológico es el método diagnóstico más frecuentemente utilizado, sin embargo, puede presentar algunas dificultades, por ejemplo, los hongos pueden encontrarse sólo en una parte del espécimen resultando difícil su demostración. Además, las hifas pueden encontrarse fragmentadas lo que puede confundir el diagnóstico. Adicionalmente, *Cokeromyces recurvatus*, del grupo Mucorales, puede producir levaduras y ser confundido con *Paracoccidioides braziliensis*

[13][33]. Por otro lado, algunas especies de *mucor* son dimórficas y pueden producir levaduras a 37 grados centígrados [46].

La detección de Zigomicetes se puede realizar a través de las tinciones de blanco de calcoflúor, metenamina-plata de Gomori, ácido periodico de Shiff, Gram y la tinción de Papanicolaou, sin embargo, se recomienda la identificación con blanco de calcoflúor o metenamina-plata de Gomori, dado que con éstas se pueden observar extensas áreas de necrosis acompañada de hemorragia. Además, en los tejidos infectados, es frecuente observar la presencia de abscesos, exudado inflamatorio agudo e invasión al tejido circundante. En los casos de infección por Mucorales generalmente se observa angioinvasión, hallazgo que permite la diferenciación con la infección por Entomophthorales en la cual este dato es raro. Los hallazgos característicos de la presencia de Zigomicetes incluyen la presencia de hifas anchas, alargadas, transparentes, predominantemente no septadas, con ángulos que oscilan entre 45 y 90 grados. El exámen debe ser realizado cuidadosamente dado que las hifas pueden fragmentarse pudiendo esto interpretarse como septos y sugerir otro tipo de infección. De la misma manera el corte transversal de las hifas ofrece una apariencia vacualada, la cual debe diferenciarse de la presencia de levaduras.

Un hallazgo importante que puede observarse, es la presencia de un extenso infiltrado de eosinófilos alrededor de las hifas en las tinciones con hematoxilina y eosina. Este fenómeno es conocido como Splenore-Hoeppli, se observa en la infección por Entomophthorales y solo en excepciones se encuentra en la infección por Mucorales. En la tinción de hematoxilina y

eosina, las hifas suelen observarse transparentes o de color rosado, sin embargo, se han descrito coloraciones purpúreas. Además, en el tejido infectado pueden identificarse estructuras que semejan burbujas y en algunos casos el diagnóstico lo sugiere la presencia de estos hallazgos más que la identificación de la hifas *per se*. Por lo anterior, se recomienda que el diagnóstico se confirme a través de las tinciones de blanco de calcoflúor, metenamina-plata de Gomori o ácido periódico de Shiff. Finalmente, en muy raras ocasiones, si es que ocurre, en los especímenes puede observarse la presencia de esporulación [46].

#### *Características del crecimiento de Mucorales en cultivos:*

Los hongos del orden Mucorales pueden crecer en medios selectivos y no selectivos, sin embargo, cuando se sospecha de infección fungica, se recomienda la utilización de medios que inhiban el crecimiento bacteriano. El crecimiento de los Mucorales se observa tempranamente y los micelios se expanden para cubrir el plato en los primeros siete días. Los micelios se caracterizan por presentar un micelio aéreo el cual se describe como fibroso y semeja trozo de algodón. Estos tienden a ser altos y algunos pueden alcanzar la tapa de la caja de Petri, son de color transparente y en el reverso de la caja se observa una débil coloración que con frecuencia tiene un tinte café o amarillo. Además, se ha observado una gran variación entre especies de Mucorales con respecto a velocidad de crecimiento, altura y grado de pigmentación.

Desde la descripción de los primeros casos se ha evidenciado que la recuperación de Zigomicetes en los cultivos es difícil. La causa de este fenómeno se ha atribuido a la agresiva manipulación de los tejidos antes de ser colocados en los medios de cultivo. Por esta razón, la práctica de cortar los tejidos ha sido reemplazada por un proceso de "digestión", el cual permite conservar la integridad y la viabilidad de los hongos. Una vez que se realiza este proceso, los especímenes son colocados cuidadosamente en los medios de cultivo selectivos para promover el crecimiento bacteriano, debiéndose usar una mayor cantidad para incrementar la probabilidad de crecimiento [48]. En los hemocultivos el crecimiento es excepcional, a pesar de la angioinvasión documentada en esta enfermedad [46].

*Características de esporulación:* La superficie de las colonias puede demostrar grados variables de coloración y dependiendo de el orden, género y especie, estos hongos muestran diferentes colores como blanco, café, gris o negro. Esta coloración es producida por las estructuras esporuladoras, por lo que en la áreas en donde éstas sean escasas, se observará una zona sin pigmentación. Aunque el crecimiento de la mayoría de Mucorales puede lograrse en un medio como Sabouraud dextrosa, algunos requieren de condiciones especiales para lograrlo. La esporulación en estos casos puede ser estimulada con la técnica descrita por Ellis y Ajello en 1982, que consiste en cultivar a los hongos inicialmente en un medio rico en nutrientes y posteriormente colocarlos en agar al 1% en agua. Con esta técnica se estimula la esporulación de los micelios para posteriormente realizar una

identificación microscópica definitiva. Sin embargo, a pesar de óptimas condiciones de crecimiento, algunas especies pueden lograr su desarrollo en varias semanas [46].

*Preparación para microscopía:* Este proceso es crucial para la adecuada identificación de Mucorales. El diagnóstico definitivo requiere la identificación microscópica de los micelios y la caracterización de las estructuras reproductivas sexuales y asexuales. Aunque la preparación de los especímenes puede realizarse por diversos métodos, el más útil y seguro es el denominado "tease prep". Este consiste en tomar los micelios pigmentados y colocarlos en un portaobjetos con una tinción basada en lactofenol, posteriormente se extienden gentilmente y se coloca un cubreobjetos para ser visualizado en el microscopio de luz. Este procedimiento deberá ser realizado cuidadosamente para evitar daño a las estructuras del hongo [46].

*Identificación morfológica a través de las características de la esporulación:* En el orden Mucorales se han identificado formas de reproducción asexual y sexual. En la primera los hongos pueden dividirse en tres grupos: los productores de esporas, los productores de esporangiolas y los productores de meroesporangios. Los productores de esporas forman estructuras en forma de saco a partir de las cuales las esporangiosporas son pasivamente liberadas; Los productores de esporangiolas se caracterizan por la producción de estructuras asexuales ciliadas que liberan lentamente

vesículas alargadas y, los productores de merosporangios se caracterizan por la formación de esporas con un saco tubular denominado *merosporangium*. Adicionalmente, algunas especies pueden reproducirse por la producción de clamidioconidias y gemación.

La reproducción sexual es un tipo de reproducción que se observa en un grupo reducido de Zigomicetes y representa un medio más a través del cual es posible diferenciar entre especies, por ejemplo *Rhizomucor miehei* y *Rhizomucor pusillus* [46].

#### *Diagnóstico serológico de la infección por Zigomicetes:*

Aunque se han realizado múltiples intentos para desarrollar una prueba serológica que permita identificar a los pacientes que padecen mucormicosis, estas no han sido clínicamente útiles. En estos estudios se ha podido observar que la prueba de ELISA es la que mayor sensibilidad y especificidad tiene. Sin embargo, se ha encontrado que los Zigomicetes poseen múltiples determinantes antigénicos, lo cual ha dificultado la realización de una prueba que permita el diagnóstico e identificación de estos hongos. Además, su baja sensibilidad y la incapacidad para determinar la especie implicada han hecho que estas pruebas sean poco útiles en el diagnóstico clínico [44][46].

### *Técnicas moleculares utilizadas en la identificación de Zigomicetes:*

Existen pocas técnicas y éstas han sido utilizadas únicamente con fines experimentales. En 1995 Walsh y colaboradores, amplificaron con PCR secuencias del 18 rRNA, por este medio pudieron identificar un polimorfismo que permitió la diferenciación de la infección por *Rhizopus* de otro grupo de hongos [56]. Aunque este método puede ser útil para el seguimiento epidemiológico de las zigomicosis, la utilidad en el diagnóstico clínico es aún lejana [46].

### **Tratamiento de la mucormicosis:**

Los factores determinantes de la evolución de estos enfermos son la terapia antifúngica, el tratamiento quirúrgico y el manejo médico para el control y corrección de la enfermedad subyacente.

### *Tratamiento médico:*

Con respecto al tratamiento con antifúngicos, se han probado diversos fármacos en el tratamiento mucormicosis, habiéndose demostrado resistencia a fluocitocina, voriconazol y caspofungina [16][24]. El único agente que ha mostrado actividad contra Mucorales *in vitro* e *in vivo* es la anfotericina B, por lo que constituye el antifúngico de elección. La anfotericina B ejerce su acción al modificar la permeabilidad de la pared celular de los hongos, esto ocasiona fuga de iones, despolarización de la

membrana y destrucción celular. Los efectos letales de este fármaco ocurren a concentraciones mucho mayores que las necesarias para el efecto sobre la pared celular [43]. Otros efectos indirectos que contribuyen a su efecto antifúngico son la estimulación de la vía oxidativa en la respuesta inmune y la estimulación de los monocitos/macrófagos en la producción de peróxido de hidrógeno y radicales libres [46].

El Comité Nacional para Estándares en Laboratorio Clínico en los Estados Unidos de América indica que la concentración inhibitoria mínima para el tratamiento de mucormicosis es de 4  $\mu\text{g/mL}$  [45]. Desafortunadamente la actividad terapéutica de este fármaco se encuentra limitada por sus efectos colaterales, principalmente el deterioro de la función renal, que en algunos casos ocasiona suspensión del tratamiento. Este efecto desfavorable puede ser eliminado con la administración de la preparación liposomal que permite la administración de altas dosis [43]. De manera adicional, el comité antes referido observó que la anfotericina B liposomal alcanzó mejores concentraciones tisulares (promedio 9.5  $\mu\text{g/mL}$ ) que la anfotericina convencional.

Algunos autores han sugerido que la adición de rifampicina al tratamiento permite una mejor actividad en contra los Zigomicetes [36], sin embargo, esto no ha sido evaluado en estudios clínicos.

Se han reportado casos anecdóticos del tratamiento de mucormicosis con itraconazol y fluconazol. En 1999 Funada y cols, reportaron el caso de un paciente de 29 años con leucemia mieloide aguda y mucormicosis pulmonar

que mejoró clínica y radiológicamente al encontrarse bajo tratamiento con fluconazol, sin embargo, este fenómeno muy probablemente fue secundario a la recuperación de las cifras de neutrófilos [21]. Por lo anterior y dado que no hay evidencia contundente de la efectividad de los azoles en el tratamiento de mucormicosis, estos no deben ser usados como tratamiento de esta enfermedad. De la misma manera, los experimentos para evaluar la actividad *in vitro* de Voriconazol han mostrado que este fármaco no ejerce actividad contra Mucorales. Posaconazol, un nuevo triazol, ha mostrado en estudios preliminares tener efectividad contra Mucorales por lo que eventualmente podría llegar a ser útil en el tratamiento de esta enfermedad [46][54].

Intentos iniciales en el tratamiento de la infección por Mucorales incluyeron el uso de soluciones orales con yoduro de potasio y la aplicación local de tintura de yodo para infecciones cutáneas observando adecuada respuesta, sin embargo, estos aparentes éxitos terapéuticos se explican por la presencia de *Entomophthorales* (*Basidiobolus* spp. y *Conidiobolus* spp.) en el tejido, y no la infección por Mucorales. En contraste, se ha observado que las otomicosis producidas por Mucorales han sido adecuadamente tratadas con aplicaciones de cotrimazol o miconazol después de una adecuada limpieza del canal auditivo [46].

El tratamiento de la enfermedad subyacente es una medida crucial en el manejo de estos pacientes, por ejemplo, la corrección de la cetoacidosis diabética restaura la función de los neutrófilos producida por la acidosis metabólica, lo que favorece la eliminación del hongo [45][46]. Otros factores

de riesgo que son susceptibles de modificación, son la suspensión del tratamiento con deferoxamina y la reducción o suspensión del tratamiento con inmunosupresores.

#### *Tratamiento quirúrgico:*

En múltiples estudios se ha evidenciado la utilidad de la cirugía. En 1994 Tedder MJ y cols., analizaron retrospectivamente el pronóstico de los pacientes con mucormicosis pulmonar tratados con antifúngicos y cirugía y de los que recibieron únicamente tratamiento médico. Encontraron que en los pacientes en los que se llevó a cabo resección del tejido, tuvieron una evolución notablemente mejor que el grupo que recibió únicamente tratamiento médico [53]. En otro estudio retrospectivo, se observó que la mortalidad asociada a mucormicosis pulmonar, disminuyó del 55% al 27% en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con cirugía [30]. Sin embargo, aunque estos resultados sugieren una mejor evolución con el tratamiento quirúrgico, existe la posibilidad de sesgo de selección en los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Así mismo, se han reportado casos en los cuales el tratamiento médico como terapia única ha sido exitosa, sin embargo, éstos constituyen excepciones al tratamiento estándar [36][53].

### *Otras modalidades terapéuticas:*

El tratamiento con oxígeno hiperbárico ha sido una modalidad de tratamiento adicional a la terapia antifúngica y quirúrgica utilizada, especialmente para enfermedad rino-órbito-cerebral. Sin embargo, la experiencia en esta modalidad terapéutica es escasa. En una revisión retrospectiva Ferguson y colaboradores observaron que la mortalidad en pacientes que recibieron oxígeno hiperbárico además de tratamiento con anfotericina B y cirugía, fue notablemente menor (2 de 6 pacientes) que en aquellos que fueron tratados con anfotericina B y cirugía únicamente (4 de 7 pacientes) [18]. Adicionalmente, en otra revisión retrospectiva de los casos de mucormicosis, Yohai y colaboradores encontró una mayor supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento estándar y oxígeno hiperbárico en comparación con aquellos que fueron tratados con el tratamiento estándar únicamente, 83% (cinco de seis pacientes) contra 22% (cuatro de 18 pacientes) ( $p=0.0285$ ). Aunque estos estudios muestran un efecto favorable con esta modalidad terapéutica, los resultados son difíciles de interpretar por la falta de aleatorización y el escaso número de pacientes [45]. El mecanismo a través el cual el oxígeno hiperbárico ejerce su efecto probablemente esté relacionado a la mejoría de la actividad de los neutrófilos incrementando su actividad citotóxica. Adicionalmente, en estudios *in vitro* se ha observado inhibición de la esporulación y del crecimiento de los micelios a una presión de 10 atm. Otros autores proponen que este último mecanismo inhibe el crecimiento fúngico dando oportunidad a la restauración de los mecanismos

de defensa del paciente. Independientemente del mecanismo a través del cual este tipo de tratamiento pudiera ejercer su efecto, los expertos sugieren la realización de más estudios para poder garantizar su uso. Sin embargo, la realización de estudios aleatorios es difícil, debido a la baja incidencia de la enfermedad y a la variabilidad de las formas clínicas existentes [46].

Respecto a la función leucocitaria, existen reportes anecdóticos de pacientes que experimentaron curación con la utilización de transfusiones de granulocitos y la aplicación de factores estimulantes de colonias, sin embargo, el número de pacientes es escaso para sugerir su uso como tratamiento estándar [8].

#### **Pronóstico de la mucormicosis:**

Tomando en cuenta todas las formas clínicas de mucormicosis, en la actualidad la muerte sobreviene en aproximadamente el 50% de los casos, sin embargo, si el diagnóstico se realiza de manera temprana y se inicia tratamiento con anfotericina B en conjunto con tratamiento quirúrgico, la mortalidad puede reducirse hasta el 20% [46][51].

El pronóstico de las mucormicosis depende en gran medida de la condición de las enfermedades subyacentes, y en general el pronóstico es mejor en los pacientes que padecen diabetes mellitus con respecto a los pacientes con enfermedades hematológicas. Yohai y colaboradores, reportaron una supervivencia global para mucormicosis rino-órbito-cerebral del 77% en

diabéticos y 34% en no diabéticos. En otro estudio se observó un fenómeno similar, con una supervivencia global para los diabéticos del 60% y para los no diabéticos del 20%. En estos estudios se incluyeron dentro de los pacientes no diabéticos a aquellos con enfermedades hematológicas como leucemia o linfoma [31][45].

Otro factor que influye notablemente en el pronóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas, es la magnitud de recuperación de las cuentas de neutrófilos. En 1999 Funada y cols, reportaron el caso de un paciente de 29 años con leucemia mieloide aguda y mucormicosis pulmonar que mejoró clínica y radiológicamente al encontrarse en tratamiento con fluconazol, sin embargo, este fenómeno muy probablemente fue secundario a la recuperación de las cifras de neutrófilos [21].

En los pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral se han identificado múltiples factores pronósticos adversos. Como ya se comentó, el pronóstico en los pacientes con este tipo de mucormicosis es menos favorable para los pacientes con enfermedades hematológicas, que en los que padecen diabetes mellitus. Adicionalmente, a través de diversos estudios se ha podido determinar que los factores de mal pronóstico en estos pacientes son: la falta de tratamiento por más de seis días, hemiplejía o hemiparesia, afectación bilateral de senos paranasales, la presencia de enfermedades hematológicas malignas y la necrosis facial extensa [3]. En la mucormicosis rino órbito cerebral, los porcentajes de mortalidad oscilan entre el 30 y el 69%, y en forma anecdótica se ha observado una adecuada evolución en

pacientes que recibieron anfotericina B nebulizada además de manejo quirúrgico e intravenoso con anfotericina B liposomal [2].

De manera aislada, la mortalidad de la mucormicosis pulmonar se aproxima al 80%, sin embargo, ésta varía de acuerdo a la condición médica subyacente y a la extensión del proceso infeccioso [20][30]. La mucormicosis pulmonar con una evolución subaguda presenta aparentemente una mejor respuesta al tratamiento médico y quirúrgico que la enfermedad con una evolución aguda [6][37].

La mucormicosis gastrointestinal tiene una mortalidad alta y por la dificultad para realizar el diagnóstico, con frecuencia el diagnóstico no se realiza y la enfermedad se disemina ocasionando la muerte. Esta forma de presentación generalmente se diagnostica en las autopsias [26].

La presentación clínica de la mucormicosis cutánea tiene un amplio espectro. La evolución puede oscilar desde una enfermedad indolente hasta la presencia de una enfermedad rápidamente progresiva que requiera terapia antifúngica, manejo quirúrgico e incluso amputación. Sin embargo, a pesar de que pueden haber casos con una evolución agresiva, la mucormicosis cutánea posee el mejor pronóstico de todas las formas clínicas de mucormicosis. En una revisión de once casos de mucormicosis cutánea de en una Institución en un periodo de 25 años, Adam y colaboradores, encontraron que todos los pacientes sobrevivieron. Además,

en otra serie, la mucormicosis cutánea presentó una mortalidad del (16%), comparada con el 83% de la mucormicosis pulmonar y un 100% de la enfermedad diseminada y gastrointestinal. En general el pronóstico de la enfermedad cutánea es bueno, sin embargo, la clave de un buen tratamiento radica en la adecuada extirpación del tejido afectado en conjunto con un tratamiento antifúngico oportuno [1].

La mucormicosis diseminada tiene una elevada mortalidad que oscila entre el 96% y el 100%. Su evolución es inexorable y con frecuencia el diagnóstico se realiza de manera tardía o en autopsia [46].

#### **Medidas de prevención de la mucormicosis:**

No existe una rutina de profilaxis ni una necesidad real de ésta debido a la baja prevalencia de la enfermedad, por lo que las medidas preventivas están encaminadas a reducir los factores de riesgo ambiental para reducir el riesgo de exposición a las esporas. Es necesario identificar adecuadamente a los pacientes de alto riesgo, por ejemplo, aquellos en los que se espera una neutropenia profunda por periodos prolongados o los pacientes diabéticos en importante descontrol crónico o los pacientes que reciben quelantes de hierro.

Idealmente, las salas de quimioterapia y las de trasplante, deben estar provistas de filtros de aire y presión positiva para eliminar el polvo. Éste debe de ser eliminado al máximo en las casas de los pacientes

neutropénicos y deben excluirse de su entorno arreglos florales o plantas ya que pueden contener una gran variedad de hongos. Adicionalmente se recomienda que los pacientes con neutrófilos totales menores de  $1000/\text{mm}^3$  utilicen mascarillas al abandonar los hospitales. También es necesario el adecuado control de la diabetes y el uso adecuado de quelantes del hierro. Dado que la prevención primaria es un procedimiento difícil, el médico deberá mantener un alto nivel de sospecha para poder detectar mucormicosis en aquellos pacientes con factores de riesgo, lo cual le permitirá realizar el diagnóstico en forma temprana y así iniciar el tratamiento apropiado [46].

#### **La mucormicosis en México:**

En nuestro conocimiento existen dos reportes en donde se describen algunas características del comportamiento de la mucormicosis en México. En el primero, Oscar del Real Mora y colaboradores (1983) reportaron 14 casos de mucormicosis entre 1961 y 1981 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El diagnóstico se realizó en autopsia en 7 casos y la forma más frecuente de presentación fue la rino-órbito-cerebral (10 casos). Los factores predisponentes más frecuentemente identificados fueron la diabetes mellitus (13 casos), seguida de la utilización de esteroides (2 casos) y de el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (2 casos). La mortalidad fue del 80% y el retraso en el tratamiento médico y quirúrgico se asoció a un peor pronóstico [14].

En 1999 Méndez-Tovar LJ y colaboradores reportaron la frecuencia de diversas micosis en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Analizaron el comportamiento en 2 periodos: entre 1967-1977 y entre 1993-1997. Encontraron nueve casos de mucormicosis en el primer periodo y 26 casos en el segundo, observando en el segundo una mortalidad notablemente menor (78% en el primer periodo contra 20% en el segundo). Estos dos fenómenos, el incremento de la frecuencia y la disminución de la mortalidad, fueron atribuidos: a 1) al aumento de los factores de inmunosupresión como la diabetes mellitus, cáncer, leucemias y tratamiento con inmunosupresores, 2) a una mayor y más temprana referencia de los pacientes desde los centros de primer y segundo nivel de atención y 3) a la existencia de más y mejores recursos diagnósticos y terapéuticos [34]. Sin embargo, en esta serie existe la posibilidad de sesgo de selección dado que la fuente de estos casos fue únicamente el laboratorio de micología de la citada Institución no incluyendo casos diagnosticados por estudio histopatológico o autopsia.

En resumen, la infección por Zigomicetes es una enfermedad de distribución mundial, cuya frecuencia se ha incrementado probablemente por el aumento de los pacientes con factores de riesgo en el caso de la infección por Mucorales, y con deficientes condiciones medioambientales en el caso de la infección por Entomophtorales. Ambas condiciones se encuentran con alguna frecuencia en la población mexicana, y en un gran número de pacientes del Instituto. Por lo que el estudio de la mucormicosis en pacientes

de esta Institución puede revelar datos importantes sobre su comportamiento.

### 3. JUSTIFICACIÓN:

La mucormicosis es la enfermedad en la que con alguna frecuencia se realiza un diagnóstico tardío lo cual retrasa el tratamiento y conduce a una mayor morbimortalidad. El pronóstico depende de la rapidez con la que se inicia el tratamiento médico y quirúrgico. Históricamente, la mortalidad ha sido elevada y, aunque en algunos centros se ha logrado reducir, la enfermedad continúa causando la muerte en un porcentaje importante de los afectados. Por lo anterior, el análisis de la presentación clínica, los principales factores predisponentes así como de las herramientas diagnósticas y terapéuticas utilizadas en nuestro medio, puede aportar información útil que permita conocer la situación actual de la mucormicosis en el Instituto. Por otra parte, será interesante conocer la evolución de los pacientes en los últimos años, y comparar estos datos con los reportados en la Institución entre 1961 y 1981 [14].

Sobre estas bases, consideramos que el estudio de estas micosis en el Instituto podría aportar información útil que permita mejorar la evaluación y tratamiento de los pacientes de esta Institución.

#### **4. HIPÓTESIS:**

La frecuencia de mucormicosis en el Instituto puede ser mayor a la reportada previamente; el factor de riesgo más importante es la diabetes mellitus seguida de las enfermedades hematológicas malignas; el tratamiento probablemente se inicie más tempranamente y probablemente la mortalidad sea menor a la reportada anteriormente.

## **5. OBJETIVOS:**

### **Objetivo general:**

Conocer el comportamiento de la mucormicosis en el Instituto.

### **Objetivos específicos:**

1. Conocer la incidencia y presentación clínica de la mucormicosis.
2. Identificar los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de mucormicosis en los pacientes con esta infección.
3. Describir los métodos diagnósticos utilizados.
4. Conocer el tratamiento utilizado y el pronóstico en los pacientes con mucormicosis.

## 6. METODOLOGÍA:

### **Tipo de estudio y recolección de datos:**

Se realizó una revisión retrospectiva de los casos de mucormicosis que se encuentran registrados en el Sistema del Paciente Ambulatorio (SIPAM) del Instituto y en los archivos de el Laboratorio de Microbiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el periodo comprendido de enero de 1987 a agosto de 2004. La búsqueda en el SIPAM se realizó de acuerdo a las claves de la Clasificación Internacional de Enfermedades vigente para los años de estudio (B-46, B-48 y B-49). Estos resultados se interpretaron de acuerdo a los criterios propuestos por el Grupo de Estudio de Micosis [15] que han sido adoptados por consenso para la realización de estudios clínicos. En este estudio utilizaremos las modificaciones a las definiciones realizadas por Kontoyiannis y colaboradores para el diagnóstico de mucormicosis [29]. A partir del expediente clínico del INCMNSZ se realizó la captura de los datos requeridos. Ver hoja de recolección de datos en el apéndice.

### **Definición de caso:**

El diagnóstico se clasificó en cuatro categorías: 1) El *diagnóstico definitivo* fué aquel cuando se identificaron hallazgos patológicos compatibles con el

diagnóstico de mucormicosis, con o sin cultivos positivos; 2) *Diagnóstico probable* cuando se identificaron de datos clínicos e imagenológicos compatibles con mucormicosis, y al menos un cultivo positivo para Zigomicetes obtenido de un espécimen del sitio afectado, en ausencia de confirmación histopatológica de mucormicosis u otra entidad que pudiera explicar el cuadro del paciente; 3) *Diagnóstico posible* cuando se identificaron datos clínicos y radiológicos compatibles con la infección y un cultivo positivo para Zigomicetes con o sin la presencia de otros patógenos en el mismo cultivo, en ausencia de confirmación histopatológica; y 4) *Colonización o contaminación* del cultivo se definió el aislamiento de Zigomicetes en los cultivos sin evidencia clínica de infección.

Los casos se clasificaron según el sitio afectado, que también se denominó presentación clínica de mucormicosis, y se consideraron seis grupos de acuerdo a las definiciones usadas previamente: enfermedad rino-óbito-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, diseminada u otra [46]. Se definió enfermedad rino-óbito-cerebral cuando la infección se originó en los senos pranasales, órbita o bóveda intracraneana, así como en estructuras contiguas como paladar, cara o nariz. La afección pulmonar, gastrointestinal y cutánea fue definida como la enfermedad que se restringió a esos órganos, mientras que la mucormicosis con afección a dos o más órganos no contiguos se consideró como enfermedad diseminada.

Definiciones operacionales: neutropenia se consideró cuando se identificó una cuenta de neutrófilos menor a  $1000/\text{mm}^3$ ; insuficiencia renal como la elevación de las cifras de creatinina por arriba de 2 mg/dL al ingreso;

respuesta al tratamiento como la resolución o la disminución de los signos y síntomas así como la disminución de los hallazgos radiológicos; y falla al tratamiento como el deterioro clínico y radiológico o muerte del paciente.

#### **Criterios de inclusión y exclusión:**

Para los fines de este estudio se incluyeron todos los casos de los pacientes que reunieron los criterios de *diagnóstico definitivo*, *diagnóstico probable* y *diagnóstico posible*. Se excluyeron aquellos casos de pacientes con colonización o contaminación, así como aquellos en los cuales no se encontró el expediente clínico, este se encontró incompleto o careció de la información requerida.

#### **Análisis estadístico:**

Se realizó estadística descriptiva. Además, para calcular la significancia de la asociación de los potenciales factores condicionantes de mortalidad se utilizó  $\chi^2$ . Las pruebas de 2 colas con significancia de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativas.

## **7. RESULTADOS:**

Se identificaron 17 casos de mucormicosis registrados en los bancos de datos utilizados, sin embargo, sólo en 15 se contó con el expediente clínico completo, por lo que fueron éstos los que se incluyeron en este estudio. La incidencia de la enfermedad fue de 17.3 casos por 100,000 admisiones. Por sí sólo, el exámen histopatológico estableció el diagnóstico en 9 casos y el cultivo fue positivo en 6 casos. El diagnóstico definitivo se realizó en 12 casos, el diagnóstico probable en 1 y el diagnóstico posible en 2. Las formas clínicas de mucormicosis observadas fueron rino-órbito-cerebral (11 pacientes), pulmonar (3 pacientes) y cutánea (1 paciente). No se identificaron pacientes con enfermedad gastrointestinal o diseminada (Tabla 1). No se observó predominio de la enfermedad en algún periodo del año.

### **Características de los pacientes y factores de riesgo identificados:**

Los pacientes tuvieron una edad promedio de 37.3 años con rangos entre 19 y 67 años, 66% (10) fueron mujeres. El 60% (9 pacientes) tenían diabetes mellitus, el 33% (5 pacientes) alguna enfermedad hematológica maligna y el 13% (2 pacientes) el diagnóstico de alguna enfermedad reumatológica (éstos dos últimos tenían además diabetes mellitus). Un paciente fue diagnosticado con hepatitis fulminante de origen tóxico y hubo un paciente con enfermedad hematológica maligna con trasplante de médula ósea. Tres

**Tabla 1. Algunas características clínicas de los pacientes con mucormicosis.**

Caso	Fecha	Sexo/edad	Enfermedad subyacente	Sitio afectado	Tipo de diagnóstico	Evolución
1	Ene-88	M/21	Leucemia aguda mieloide M1	Rino-órbito-cerebral	Posible	Falla al tratamiento
2	Jun-91	F/36	Diabetes mellitus tipo 2	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento
3	Feb-97	F/67	Diabetes mellitus tipo 2 (a)	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Falla al tratamiento
4	Ene-94	F/25	Leucemia linfoblástica L2 (segunda recaída) (b)	Pulmonar	Definitivo	Falla al tratamiento
5	Ene-95	M/24	Linfoma no Hodgking de células grandes	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento
6	Dic-98	M/38	Diabetes mellitus tipo 2	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento
7	Jul-96	F/37	Diabetes mellitus tipo 2	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento
8	May-97	M/40	Diabetes mellitus tipo 2	Pulmonar	Definitivo	Respuesta al tratamiento
9	Ago-99	M/19	Leucemia linfoblástica L2 (primera recaída)	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Falla al tratamiento
10	Jun-98	F/31	Diabetes mellitus por esteroides (c)	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Falla al tratamiento
11	Feb-02	F/40	Diabetes mellitus tipo 1	Pulmonar	Probable	Respuesta al tratamiento
12	May-01	F/36	Diabetes mellitus tipo 2	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento
13	Abr-03	F/44	Leucemia aguda mieloide M6 (primera recaída)	Cutánea	Posible	Se desconoce
14	May-04	F/50	Hepatitis tóxica	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento
15	Jun-04	F/52	Diabetes mellitus tipo 2	Rino-órbito-cerebral	Definitivo	Respuesta al tratamiento

(a) El paciente padecía también Artritis Reumatoide

(b) Paciente con trasplante de médula ósea.

(c) El paciente padecía también Esclerodermia

de cinco pacientes con enfermedad hematológica maligna tenían al menos una recaída y el resto (2) se encontraban en la primera fase del tratamiento (Tabla 1). Todos éstos pacientes se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia y la habían recibido dentro de las cuatro semanas previas al ingreso. Neutropenia se observó en 5 pacientes y en todos ellos las cifras de neutrófilos totales al ingreso fueron menores a  $100/\text{mm}^3$ , el promedio de duración de la neutropenia antes del diagnóstico fue de 33.2 días (entre 13 y 41 días). Siete pacientes habían recibido esteroides dentro de las cuatro semanas previas al ingreso y dos pacientes recibieron ciclofosfamida como tratamiento inmunosupresor (Tabla 2). Respecto al tratamiento profiláctico, ningún paciente recibió profilaxis antifúngica y solo uno recibió ciprofloxacino antes del ingreso.

**Tabla 2. Factores de riesgo identificados en los pacientes con mucormicosis**

Factores predisponentes *	Frecuencia
Diabetes Mellitus	9
Uso de esteroides	7
Cetoacidosis diabética	5
Quimioterapia	5
Neutropenia grave	5
Insuficiencia renal (a)	3
Desnutrición	2
Trasplante de médula ósea	1
Uso de inmunosupresores	2

\* Los pacientes presentaron múltiples factores de riesgo

## Descripción de los casos según el sitio afectado:

### *Casos con mucormicosis rino-órbito-cerebral:*

En los pacientes con afectación rino-órbito-cerebral el principal motivo de ingreso lo constituyeron las alteraciones metabólicas secundarias al descontrol glucémico o cetoacidosis diabética (45% de los pacientes), la presencia de neutropenia grave y fiebre en el 27% y la colocación de una sonda nasogástrica, proptosis ocular y oftalmoplejía en el resto de los casos (Tabla 3).

**Tabla 3. Motivo de ingreso de los pacientes con mucormicosis**

Motivo de ingreso	ROC	Pulmonar	Cutánea	Total
Cetoacidosis diabética	3	2	0	5
Descontrol glucémico	2	0	0	2
Neutropenia grave y fiebre	3	0	1	4
Oftalmoplejía y proptosis ocular	2	0	0	2
Sangrado de tubo digestivo por trombocitopenia (a)	0	1	0	1
Hepatitis en estudio (b)	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>15</b>

ROC= Rino-órbito-cerebral

(a) El paciente presentó neutropenia grave sin fiebre a su ingreso.

(b) El diagnóstico final fue de hepatitis tóxica

El tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico fue en promedio de 14 días (1-60 días), sin embargo, 2 pacientes con afectación rino-órbito-cerebral tuvieron una evolución mayor a 30 días; en los dos

casos, se identificó proptosis ocular y oftalmoplejía. A la exploración física, el 27.2% (3 de 11) de los casos presentó lesiones ulcerosas necróticas en la mucosa oral u nasal. A través de tomografía computada, se identificó destrucción ósea en el 45% de los casos (5 de 11), (Tabla 4) y este hallazgo se observó en los pacientes cuyos síntomas fueron de mayor tiempo de evolución. En el 36% de los casos se identificaron cultivos positivos para Zigomicetes y en la mayoría de éstos (10 de 11), la coinfección con bacterias. Se identificó la coinfección con *Candida albicans* en un cultivo del tejido biopsiado.

**Tabla 4. Hallazgos radiológicos en los pacientes con mucormicosis**

Hallazgos radiológicos *	Frecuencia
<b>Enfermedad rino-órbito-cerebral:</b>	
Engrosamiento de la mucosa de SPN	8
Niveles hidroaéreos en SPN	4
Absceso dentro de SPN	1
Masa dentro de SPN	1
Destrucción ósea	5
Proptosis	2
<b>Enfermedad pulmonar:</b>	
Consolidación	1
Absceso pulmonar	1
Cavitación	1
Nódulos múltiples	1

\* Los pacientes presentaron más de un patrón radiológico

SPN= Senos paranasales.

#### *Casos con mucormicosis pulmonar:*

Los motivos del ingreso en estos pacientes fueron: hemorragia por trombocitopenia en uno y cetoacidosis diabética en los dos restantes. Dos de éstos pacientes no presentaron sintomatología respiratoria a su ingreso y el tiempo promedio de la evolución de los síntomas que constituyeron el motivo de ingreso al diagnóstico fue de 9 días (1-22 días). Todos los estudios de imagen de tórax fueron anormales. A través de tomografía de tórax, se identificaron una variedad de patrones radiológicos como consolidación, absceso, cavitación y nódulos múltiples (Tabla 4). En un paciente con diagnóstico definitivo de mucormicosis pulmonar se evidenció concomitantemente infección por *Aspergillus spp.*, (cultivo y biopsia) y citomegalovirus (biopsia). En otro paciente se identificó coinfección con *Candida tropicalis* a través del cultivo del lavado bronquioalveolar.

#### *Caso con mucormicosis cutánea:*

El diagnóstico de mucormicosis cutánea se realizó en un paciente con enfermedad hematológica maligna. El cultivo mostró crecimiento de *Mucor sp.* de un tejido obtenido de una biopsia incisional realizada en una lesión de la región púbica. El aspecto de ésta lesión fue de una úlcera de bordes necróticos, la cual tenía aproximadamente 7 días de evolución.

### **Identificación del agente causal y especímenes utilizados:**

En seis (40%) pacientes se cultivó algún Zigomicete, 3 fueron identificados como *Rhizopus sp.* y 3 como *Mucor sp.*. En tres casos el diagnóstico se estableció únicamente por cultivo, dado que el estudio histopatológico no mostró datos sugerentes de esta infección.

Las muestras de esputo solicitadas en los pacientes con mucormicosis pulmonar no mostraron la presencia de Zigomicetes y el lavado bronquioalveolar mostró crecimiento de *Rhizopus sp.*, en 1 de los 3 pacientes. La biopsia pulmonar mostró el diagnóstico en los 2 casos restantes.

En todos los casos de mucormicosis reportados en esta serie, el diagnóstico se llevó a cabo premortem, y en promedio se realizó a los 10.6 días del internamiento (1 a 30 días).

### **Tratamiento:**

Todos los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B (anfo B), ningún paciente recibió la preparación liposomal de éste fármaco. El tratamiento con anfo B se inició empíricamente antes de la confirmación del diagnóstico en el 53% (8 de 15) de los casos. El tiempo promedio de inicio de anfo B fue 7.2 días (0-26 días) a partir del ingreso.

En los pacientes con afectación riño-óbito-cerebral, el tiempo de inicio del tratamiento fue menor en los pacientes que respondieron al tratamiento (3.1

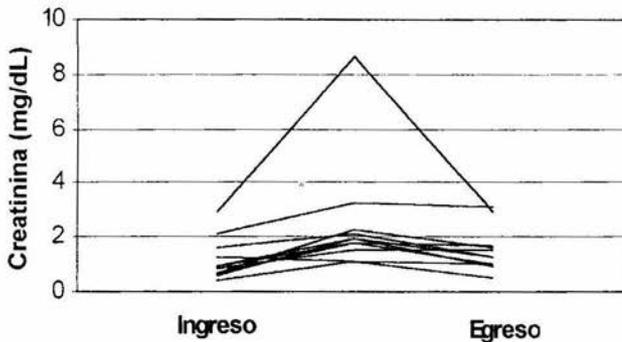
días) que en los que no lo hicieron (7 días), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p=0.24$ ). Con respecto al promedio de la dosis acumulada, ésta fue de 1994.2 mg para los que respondieron al tratamiento y de 501.6 mg para los pacientes que presentaron falla mismo ( $p=0.003$ ).

En el resto de los pacientes (enfermedad pulmonar y cutánea) no se observó correlación entre el tiempo de inicio de anfo B y la respuesta al tratamiento. La dosis promedio recibida en todos los pacientes (15) fue de 1650 mg (60-3500 mg) y el promedio de la dosis acumulada fue similar entre los pacientes que presentaron respuesta y los que presentaron falla al tratamiento (1809.5 mg contra 1251.25 mg)  $p=0.31$ .

El principal efecto colateral del tratamiento que obliga a suspender el fármaco antifúngico, es el deterioro de la función renal, por lo que en este estudio se evaluaron las cifras de creatinina como marcador de este problema. En la mayoría de los pacientes que sobrevivieron al evento se observó un incremento de los niveles de creatinina tras el inicio de anfo B, sin embargo, éstos regresaron a sus valores iniciales al momento del egreso. Un paciente requirió hemodiálisis durante el internamiento, este caso presentó una cifra inicial de creatinina de 2.9 mg/dL, que fue mayor a la del resto de los pacientes, y su vigilancia ulterior mostró recuperación de la función renal con suspensión del apoyo dialítico. Los dos pacientes cuyas cifras de creatinina al ingreso fueron mayores a 2 mg/dL, no presentaron reducción de las concentraciones al momento de su egreso al igual que el resto de los pacientes (Figura 2).

Un solo paciente recibió factor estimulante de colonias, por lo que no fue posible evaluar su efecto sobre el pronóstico.

**Figura 2. Niveles de creatinina en los pacientes con mucormicosis que recibieron anfotericina B.**



Ochenta porciento (12) de los pacientes fueron sometidos a alguna cirugía. Se realizó cirugía en nueve pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral, 2 de ellos requirieron enucleación de un globo ocular, 3 alguna resección facial importante y 4 desbridamiento en al menos una ocasión. Dentro de los pacientes de este mismo grupo, presentaron falla al tratamiento los 2 pacientes que no fueron intervenidos (100%), en cambio, ningún paciente operado con enfermedad rino-órbito-cerebral falleció (0%).

De los pacientes con enfermedad pulmonar (3), 1 requirió una lobectomía pulmonar, otro una biopsia pulmonar a cielo abierto con decorticación pulmonar y otro una biopsia videoasistida. Falleció el último de éstos.

De forma global, fallecieron los 3 (100%) pacientes que no fueron sometidos a cirugía y 2 (16%) del grupo al que se le realizó algún procedimiento.

## **Pronóstico:**

Durante el internamiento se observó una mortalidad del 20% (3), sin embargo, un paciente con diagnóstico definitivo de mucormicosis pulmonar falleció una semana después de su egreso por neumonía de focos múltiples y otro paciente con diagnóstico definitivo de mucormicosis rino-órbito-cerebral falleció 3 días posterior a su egreso por choque séptico; consideramos altamente probable que la mucormicosis contribuyó en la muerte de éstos pacientes, por lo que se incluyeron en el análisis de mortalidad o de falla al tratamiento. Dos de éstos pacientes solicitaron su egreso voluntario por lo que no recibieron tratamiento completo y de uno de ellos se desconoce la evolución. De esta manera, la mortalidad asociada al diagnóstico de mucormicosis fue del 33% (5 pacientes), la cual se produjo en promedio a los 34.2 días a partir del inicio de los síntomas (15–92 días). Las causas de muerte se exponen en la tabla 5. Falla al tratamiento se observó en el 60% (3 de 5) de los pacientes con enfermedad hematológica maligna y en el 33% (3 de 9) de pacientes con diabetes mellitus. Los dos pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide y esclerodermia), que además padecían diabetes, fallecieron. Por otro lado, de los pacientes con falla al tratamiento, el 80% (4 de 5) de los casos padecían mucormicosis rino-órbito-cerebral y 20% (1 de 5) mucormicosis pulmonar. Finalmente, la evolución de los dos pacientes con enfermedad rino-órbito-cerebral de duración mayor a 30 días fue favorable, y aunque

requirieron enucleación ocular, ambos sobrevivieron al internamiento y se ha documentado una sobrevida de al menos un mes en uno, y de al menos 20 meses en el otro.

**Tabla 5. Causas de muerte en los pacientes con mucormicosis**

Causa de muerte	Tiempo de la muerte*
<b>Durante el internamiento: 3 pacientes</b>	
Choque séptico	23
Choque séptico	18
Choque séptico y AVC isquémico	15
<b>Durante la primer semana posterior al egreso: 2 pacientes</b>	
Neumonía de focos múltiples	92
Choque séptico	23

Tiempo de la muerte en días a partir del inicio de los síntomas

AVC=Accidente vascular cerebral

El tiempo de estancia intrahospitalaria fue en promedio 41.4 días (6-102 días) y el sesenta y seis por ciento (10) de los pacientes requirieron vigilancia en alguna unidad de terapia (intensiva o intermedia).

De los pacientes (9) que presentaron respuesta al tratamiento y que se conoce su evolución, 3 han tenido una sobrevida de al menos un mes y 6 de al menos un año. Tres pacientes han requerido al menos una cirugía reconstructiva.

## 8. DISCUSIÓN:

En este estudio presentamos el comportamiento de la mucormicosis en el INCMNSZ en los últimos 15 años. La incidencia fue del 17.3 casos por 100,000 admisiones, similar a lo reportado en la literatura [10][11][29][42], y aunque en la serie previa de esta Institución no se reporta la incidencia [14], la frecuencia de la enfermedad es ligeramente mayor en el último periodo dado que entre 1961 y 1981 se presentaron aproximadamente 0.7 casos por año y en nuestra serie (1987-2004) aproximadamente 1 caso por año. Este incremento en la presentación de la enfermedad ha sido reportado por otros autores; por ejemplo, en el Centro Médico de Cáncer M.D. Anderson en Texas, se ha observado un incremento desde 8 casos por 100,000 admisiones entre 1989-93 a 17 casos por 100,000 admisiones entre 1994-98 [29]; y en México, Méndez-Tovar LJ y colaboradores encontraron un incremento en la frecuencia de la enfermedad entre 1967-1977 y 1993-1997, habiendo identificado nueve casos en el primer periodo y 26 casos en el segundo [34]. Este fenómeno se ha atribuido al incremento en la población susceptible.

Existen reportes en los cuales se ha evidenciado una posible variación estacional en la presentación de esta enfermedad, observándose una mayor frecuencia entre los meses de agosto y noviembre [20][52], sin embargo, en la presente serie no identificamos este fenómeno.

La mucormicosis clásicamente aparece en pacientes inmunocomprometidos y varios de los factores de riesgo identificados en nuestra serie son los mismos que los descritos por otros autores [10][11][29][30][42]. El factor predisponente más frecuente, fue la diabetes mellitus, de la misma manera que en la serie previa del Instituto [14]. Además, se identificaron 2 pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide y esclerodermia), sin embargo, éstos padecían también diabetes mellitus por lo que es difícil considerar a estas enfermedades como un factor predisponente único. En todos los pacientes con enfermedades hematológicas malignas se identificó neutropenia grave, la cual ha sido observada por diversos autores entre el 40 y el 100% de los pacientes con enfermedad hematológica y mucormicosis [5][8][10][29][35][37][40]. En estas series, la duración promedio de la neutropenia fue de 10 días, en contraste, en nuestra población fue de 33.2 días, lo cual supone una importante inmunosupresión y puede explicar, en parte, la frecuente infección bacteriana concomitante y la coinfección con varios hongos en algunos pacientes (*Aspergillus sp.*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*).

Respecto a otros factores de riesgo, en un caso se identificó falla hepática como enfermedad principal, y aunque ha sido descrito el deterioro de la función hepática como un factor predisponente para el desarrollo de mucormicosis [31], en nuestro paciente, la administración de inmunosupresores por la sospecha de enfermedad autoinmune constituyó el principal factor de riesgo.

En un paciente se documentó mucormicosis rino-órbito-cerebral probablemente asociada a la colocación de una sonda nasogástrica, este mecanismo de infección ha sido descrito en casos de mucormicosis cutánea asociados a el uso de material adhesivo y al uso de abatelenguas contaminados en hospitales, sin embargo, este mecanismo de transmisión es raro [23][45].

En esta serie, no identificamos casos en pacientes con VIH, y en diversos estudios se ha observado el mismo hallazgo. La baja frecuencia de infección fúngica por Zigomicetes en estos pacientes no se conoce con precisión, sin embargo, se supone que es secundaria a una relativa conservación de la actividad de los polimorfonucleares y macrófagos en contra de estos hongos [45][46][55].

Como en otras series, encontramos que la presentación clínica más frecuente fue la rino-órbito-cerebral, seguida de la pulmonar y en menor frecuencia la cutánea [10][11][14][31][42]. De la misma manera que Kontoyiannis [29] y Lee [30] lo reportaron, la enfermedad pulmonar fue más frecuente en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas y la presentación rino-órbito-cerebral en los pacientes diabéticos [42]. No identificamos casos de enfermedad gastrointestinal o diseminada; esto probablemente por que no contamos con casos de mucormicosis identificados por autopsia, que es el método más frecuente a través del cual se realiza el diagnóstico de estas formas clínicas.

Clásicamente, el cuadro de mucormicosis rino-órbito-cerebral se presenta con lesiones necróticas en paladar o mucosa nasal, y en la literatura médica

se han identificado entre el 13% y el 52% de los casos [19][45]. En nuestros pacientes estas lesiones se observaron en el 27% (3 de 11), por lo que su ausencia, no debe ser sustento de exclusión del diagnóstico.

Una presentación poco frecuente de la mucormicosis rino-órbito-crebral es aquella en la que los síntomas tienen una evolución de más de cuatro semanas. Harrill y colaboradores [25] la describen como "mucormicosis crónica" y en 1996 reportaron 2 casos y analizaron 18 casos de la literatura diagnosticados a través de exámen histopatológico. En nuestra serie encontramos dos casos con afectación rino-órbito-crebral en los que la evolución de los síntomas fue mayor de 30 días (38 días en un caso y 60 en otro) y, al igual que lo reportado por Harrill, la manifestación más importante fue la ocular (oftalmoplejía y proptosis ocular) y la evolución fue menos agresiva que en el resto de los casos.

El diagnóstico de mucormicosis se realizó en gran medida a través del exámen histopatológico, y de forma similar a lo reportado en otras series, el cultivo fue positivo en sólo el 40% de los casos. Dada baja sensibilidad de los cultivos y la dificultad diagnóstica que esto conlleva, se requieren métodos más sensibles para establecer el diagnóstico más tempranamente [5][32].

El diagnóstico de mucormicosis pulmonar es difícil por la ausencia de un cuadro clínico específico y la variabilidad en la presentación radiológica [30]. En todos los casos con mucormicosis pulmonar de nuestra serie, se observaron anomalías imagenológicas en los estudios de tórax. En éstos, se identificaron los patrones radiológicos descritos anteriormente por otros

autores [20][30][53], a excepción de uno, lesiones nodulares múltiples. Solo en un caso se sospechó por estos estudios la presencia de infección fúngica.

En la literatura, los pacientes con mucormicosis pulmonar y enfermedades hematológicas malignas han presentado coinfección con otros agentes en aproximadamente el 32% de los casos. Esta coinfección se encuentra relacionada principalmente con agentes bacterianos, y en menor proporción con *Aspergillus sp.*, *Candida sp.* o citomegalovirus [20][30]. En nuestra serie, se observó la coinfección con *Aspergillus sp.*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y citomegalovirus en 2 de 3 casos (75%) de los pacientes con diagnóstico definitivo de mucormicosis pulmonar. Esta alta frecuencia probablemente esté asociada a la mayor inmunosupresión originada por periodos de neutropenia más prolongados.

En este estudio, la mortalidad de la mucormicosis pulmonar fue menor que en los casos con afectación rino-órbito-cerebral, este fenómeno, observado en las series de Lee y Tedder [30][53], fue atribuido a una detección más temprana de la enfermedad, sin embargo, en esta serie no identificamos diferencia en el tiempo de diagnóstico ni observamos otros factores que lo expliquen.

En este estudio, como en otros publicados recientemente [11][29], se observa que la mortalidad asociada a mucormicosis sigue siendo alta; ésta, está relacionada con la dificultad para realizar el diagnóstico temprano y con el consecuente retraso en el tratamiento [14]. En múltiples estudios se ha demostrado un mejor pronóstico en aquellos pacientes en los que se inicia

tratamiento tempranamente [60][22][42], y en nuestro estudio, pudimos observar este fenómeno en los pacientes con enfermedad rino-órbito-cerebral. Desafortunadamente para el resto de las presentaciones clínicas, esto no pudo ser corroborado, probablemente por el escaso número de pacientes.

Por otro lado, observamos que la respuesta al tratamiento fue mejor en los pacientes que recibieron dosis mayores de anfo B y en aquellos que fueron sometidos a cirugía, sin embargo, este hallazgo puede explicarse por un sesgo de selección.

Respecto a la complicaciones del tratamiento, se conoce que la anfo B es un fármaco que ocasionalmente produce deterioro de la función renal que obliga a suspender el tratamiento [43]. En esta serie, observamos que los pacientes cuyas cifras de creatinina a su ingreso fueron menores a 2 mg/dL, presentaron deterioro moderado y transitorio de la función renal, y en ninguno de fue necesaria la suspensión del tratamiento. En cambio, en los pacientes con falla renal previa, definida como creatinina >2 mg/dL, el tratamiento condicionó un daño irreversible de la función renal, reflejada por la persistente elevación en las cifras de azoados.

Finalmente, la mortalidad en la Institución ha disminuido notablemente respecto a la reportada anteriormente [14] (del 80% al 33%), este fenómeno muy probablemente motivado por un diagnóstico y tratamiento más tempranos.

## 9. CONCLUSIONES:

La mucormicosis es una enfermedad poco frecuente, sin embargo, en la Institución se ha reportado incremento de su frecuencia en los últimos años. La principal presentación clínica continúa siendo la rino-órbito-cerebral, seguida de la pulmonar. Las enfermedades predisponentes más frecuentemente involucradas son la diabetes mellitus así como las enfermedades hematológicas malignas. El diagnóstico se realizó principalmente a través del exámen histopatológico, y se obtuvieron cultivos positivos para Mucorales en el 40% de los casos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B, la mayoría de ellos fue sometido a algún procedimiento quirúrgico y la evolución fue mejor en aquellos que recibieron ambas modalidades de tratamiento. Finalmente, aunque la mortalidad ha disminuido notablemente, esta continúa siendo elevada.

## 10. APENDICE

Registro				
Fecha de ingreso				
Fecha de egreso				
Fecha del diagnóstico				
Edad				
Sexo				
Lugar de procedencia				
Ocupación				
<b>Diagnóstico</b>				
Tiempo de los síntomas antes del diagnóstico				
Tiempo para el diagnóstico desde el ingreso	_____ Días	Premortem	Postmortem	
¿Estudio histopatológico diagnóstico?	si	no		
¿Cultivo con zigomiceto positivo?	si	no	Que germen:	
¿Creció algún otro germen en los cultivos?	si	no	cual:	
¿Diagnóstico únicamente por sospecha?	si	no		
<b>Sitio afectado</b>				
Rino-órbito-cerebral				
Pulmonar				
Cutánea				
Diseminada				
Gastrointestinal				
Otra				
Si fue afectación rino-órbito-cerebral				
¿Se evidenció lesión necrótica en mucosas?				
Si fue afectación cerebral				
¿Cual fue el resultado del LCR?				
Si fue afectación pulmonar				
¿La radiografía de tórax fué anormal?	si----no	Patron Rx:		
Hallazgos en TC tórax				
¿Se realizó broncoscopia?	si	no		
¿Se obtuvo crecimiento en el lavado B-alveolar?			Que germen:	
<b>Enfermedad principal subyacente</b>				
Factores de riesgo:				
Enfermedad hematológica	Linfoma	Leucemia	M. múltiple	Otra:
Neutropenia #		duración al dx	_____ días	
Inmunosupresión farmacológica				
Quimioterapia antineoplásica (cual)				
Esteroides		dosis		
Tratamiento antirrechazo				
Diabetes				
Cetoacidosis				
Transplante de órgano sólido				
Transplante de médula ósea				
Deferroxamina				
Quemaduras				
Insuficiencia renal				
Trauma				
Desnutrición				
Drogas intravenosas				
Otro				
¿Recibía tratamiento profiláctico antifúngico?	si----no	cual		
¿Recibía algún otro tratamiento profiláctico?	si----no	cual		

## 10. APENDICE

<b>Hallazgos en estudios de imagen:</b>				
Radiografías				
Tomografía Computada				
Resonancia Magnética				
<b>Tratamiento utilizado:</b>				
Anfotericina B	si	no	Dosis total:	
Tiempo entre el ing. y el inicio de Anfotericina		días		
¿Se utilizó algún otro antifúngico? ¿Cuál?		Dosis		Tiempo:
¿Se utilizó algún otro tratamiento? (ej: G-CSF)	si	no	Cual:	
¿Recibió otros antibióticos? ¿Cuáles?				
Cirugía	si	no	Desbridamiento	Resección
Cirugía realizada:				
¿Requirió atención en la UCI?				
<b>Complicaciones del tratamiento:</b>				
Creatinina al ingreso				
Creatinina más alta durante el internamiento				
Creatinina al egreso				
¿Requirió alguna cirugía reconstructiva?	si	no		
<b>Pronóstico</b>				
Muerte	si	no	Tiempo en días	
Causa de la muerte:				
¿Cual es su sobrevida?		meses		
Causa de muerte después del evento agudo				

## 11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G Jr. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 67–76.
2. Anand A, Anand N. Rhinocerebral mucormycosis: cure without surgery? *Arch Intern Med* 1996; 156: 2269.
3. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes* 1982;31:1109–14.
4. Atkinson J B, Connor D H, Robinowitz M, McAllister H A, and Virmani R. Cardiac fungal infections: Review of autopsy findings in 60 patients. *Hum. Pathol.* 1984;15:935–942.
5. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1319–24.
6. Berns JS, Lederman MM, Greene BM. Nonsurgical cure of pulmonary mucormycosis. *Am J Med Sci* 1984; 287:42–4.
7. Bigby T D, Serota M L, Tierney L M, and Matthay M A. Clinical spectrum of pulmonary Mucormycosis. *Chest* 1986;89:435–439.
8. Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vadhan-Raj S. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant therapy

- for fungal infection in patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 1993;17:705–707.
9. Boelaert J R, Van Roost G F, Vergauwe P L, Verbanck J J, De Vroey C, and Segaert M F. The role of deferoxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 1988;29:261–266.
  10. Brown AE. Overview of fungal infections in cancer patients. *Semin. Oncol.* 1990;17:2–5.
  11. Chakrabarti A, Das A, Sharma A et al. Ten years' experience in zygomycosis at a tertiary care centre in India. *J Infect* 2001; 42: 261–6.
  12. Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA, Chatha L, Singh SK, Das A, Wig JD, and Kataria RN. Primary cutaneous zygomycosis due to *Saksenaea vasiformis* and *Apophysomyces elegans*. *Clin. Infect. Dis.* 1997;24:580–583.
  13. Daly, A. L., L. A. Velazquez, S. F. Barkley, and C. A. Kauffman. Mucormycosis: association with deferoxamine therapy. *Am. J. Med.* 1989; 87:468–471.
  14. Del Real Mora O, Zamora Quezada J, Abud Mendoza C, Sada Díaz E, Ponce de León S, Ruiz-Palacios G. Mucormycosis. *Rev Invest Clín* 1983;35:237-240.
  15. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97:135–44

16. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445–57.
17. Elgart ML. Zygomycosis. *Dermatol. Clin.* 1996;14:141–146.
18. Ferguson, B. J., T. G. Mitchell, R. Moon, E. M. Camporesi, and J. Farmer. Adjuvant hyperbaric oxygen treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev. Infect. Dis.* 1988;10:551–559.
19. Ferry AP, Abedi S. Diagnosis and management of rhino-orbito-cerebral mucormycosis (phycomycosis). A report of 16 personally observed cases. *Ophthalmology* 1983; 90:1096–104. Abstract.
20. Funada H and Matsuda T. Pulmonary mucormycosis in a hematology ward. *Intern Med* 1996; 35: 540–4.
21. Funada H, Miyake Y, Kanamori K, Okafuji K, Machi T, Matsuda T. Fluconazole therapy for pulmonary mucormycosis complicating acute leukemia. *Jpn J Med* 1989; 28: 228–31. Abstract.
22. Gariria JM, Grouskopf LA, Barnes R, Root RK. Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis: a combined-strategy approach. *Clin Infect Dis* 1999; 28:160–1.
23. Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I. Hospital-acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue: Epidemiology, mycology and treatment. *N Engl J Med* 1978; 299:1115–18.
24. Gómez-López A, Cuenca-Estrella M, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. In vitro susceptibilities of clinical isolates of Zygomycota to

- amphotericin B, flucytosine, itraconazole, and voriconazole. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:919–21. Abstract.
25. Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1996; 106:1292–7.
  26. Hoepelman AIM. Opportunistic Fungi. In Cohen, Powderly, Eds. *Infectious Diseases*, 2nd ed., Elsevier, 2004;2356-2358.
  27. Hopkins R J, Rothman M, Fiore A, and Goldblum S E. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin. Infect. Dis.* 1994;19:1133–1137.
  28. Kline M W. Mucormycosis in children: Review of the literature and report of cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1985;4:672–676.
  29. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston VI. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 851–6.
  30. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301–9.
  31. Lehrer RI, Howard DH et al. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 9: 93–108.
  32. Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK et al. Mucormycosis in allogenic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:307–12.
  33. McGough, D. A., A. W. Fothergill, and M. G. Rinaldi. *Cokeromyces recurvatus* poitras, a distinctive zygomycete and potential pathogen:

criteria for identification. Clin. Microbiol. Newsl. 1990. 12:113–117.  
Abstract.

34. Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Ruiz-Macotela E, Manzano-Gayosso P, Serrano-Jaen L, Carmona-Castañón A, Mondragón-González R. Variación de la frecuencia de micosis en México. Rev Arg Microbiol 1999;31:107-113.
35. Meyer RD, Rosen P, Armstrong D. Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. Ann Intern Med 1972; 77: 871–9.
36. Ng T T C, Campbell C K, Rothera M, Houghton J B, Hughes D, and Denning D W. Successful treatment of sinusitis caused by *Cunninghamella bertholletiae*. Clin. Infect. Dis. 1994;19:313–316.
37. Nosari A, Oreste P, Montillo M et al. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. Haematologica 2000; 85: 1068–71.
38. Okafor JL, TeStrake D, Mushinsky, HR and Yango BG. A *Basidiobolus* spp. and its association with reptiles and amphibians in southern Florida. Sabouraudia 1984;22:47–51. Abstract.
39. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M, and Bowden RA. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. Clin. Infect. Dis. 1996;22:521–524.
40. Pagano L, Ricci P, Tonso A et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. GIMEMA infection program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell'adulto). Br J Haematol 1997; 99:331–6.

41. Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, Brock N, and Mayers DL. Hospital-acquired wound mycosis. *Clin. Infect. Dis.* 1992;14:350–352.
42. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine* 1986; 65: 113–23.
43. Patel, R. Antifungal agents. I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin. Proc.* 1998;73:1205–1225.
44. Pierce P F, Jr., Solomon S L, Kaufman L, Garagusi V F, Parker R H, and Ajello L. Zygomycetes brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. *JAMA* 1982;248:2881–2882.
45. Prabhu RM and Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl. 1): 31–47
46. Ribes JA, Vonover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 236–301.
47. Rickerts V, Loeffler J, Bohme A, Einsele H, Just-Nubling G. Diagnosis of disseminated zygomycosis using a polymerase chain reaction assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 744–5. Abstract.
48. Rinaldi M G. Zygomycosis. *Infect. Dis. Clin. Noth. Am.* 1989;3:19–41.
49. Ruoppi P, Dietz A, Nikanne E, Seppa J, Markkanen H, Nuutinen J. Paranasal sinus mucormycosis: a report of two cases. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 948–52.
50. 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.
51. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell, GI, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th edn. New York: Churchill Livingstone, 2000; 2685–95.
  52. Talmi YP, Goldschmeid-Reouven A, Bakon M et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 22–31. Abstract.
  53. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, and Lowe JE. Pulmonary Mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 1994;57:1044–1050.
  54. Tobon AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1488–91.
  55. Van den Saffele JK, Boelaert JR. Zygomycosis in HIV positive patients: a review of the literature. *Mycoses* 1996;39: 77–84. Abstract.
  56. Walsh T J, Francesconi A, Kasai M and Chanock SJ. PCR and single-stranded conformational polymorphism for recognition of medically important opportunistic fungi. *J. Clin. Microbiol.* 1995;33:3216–3220. Abstract.
  57. Weinberg WG, Wade BH, Cierny G, Stacy D, and Rinaldi MG. Invasive infection due to *Apophysomyces elegans* in immunocompetent hosts. *Clin. Infect. Dis.* 1993;17:881–884.

58. Weng DE, Wilson WH, Little R, Walsh TJ. Successful medical management of isolated renal zygomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 601–5.
59. Woods K F, and Hanna B J. Brain stem mucormycosis in a narcotic addict with eventual recovery. *Am. J. Med.* 1986;80:126–128.
60. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39:3–22.  
Abstract
61. Zeilender S, Drenning D, Glauser FL, Bechard D. Fatal *Cunninghamella bertholletiae* infection in an immunocompetent patient. *Chest* 1990; 97: 1482–3.