



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL; DIAGNÓSTICO,
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SILVIA CHÁVEZ MARTÍNEZ

TUTOR: C.D. JORGE GUILLERMO ZARZA CADENA

ASESORA: Esp. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ



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.

Agradecimientos

*P*rimera y principalmente doy gracias a Jehová Dios por darme vida, salud y todos los medios para hasta esta etapa de mi vida.

En segundo lugar, agradezco infinitamente a mis padres pues gracias a su amor, dedicación, comprensión, apoyo, valores, trabajo y esfuerzo incondicionales, contribuyeron a forjar la persona que ahora soy, porque sin ustedes no hubiera podido culminar esta etapa de mi vida. Gracias mami por desvelarte conmigo durante estos 5 años de carrera, por ser mi paciente, permitiendo que realizara mis prácticas en tu boca, por buscar siempre la forma de que yo pudiera tener pacientes y concluir con los trabajos clínicos requeridos. Gracias papi porque a pesar de las diferencias de opiniones, siempre estuviste al pendiente de mis conocimientos, porque me brindaste todos los medios para que no me faltara nada y continuara mi preparación académica.

Hermana, gracias por soportar mis cambios de humor, el llenar el cuarto con material y por no dejarte descansar bien debido a que constantemente la luz y computadora tenían que estar prendidas. Liz gracias por tu apoyo incondicional en todo momento, gracias por tu amor, tolerancia y sobre todo, gracias por tu compañía. En verdad que a mis padres y a ti los amo demasiado, pues son el pilar de mi vida.

También agradezco a mis familiares y pacientes porque sin su ayuda no hubiera podido poner en práctica los conocimientos adquiridos en el aula de clases. También de ustedes aprendí mucho, pues me enseñaron a tratarlos como personas que sienten y a no verlos sólo como dientes. Al depositar su confianza en mí para sus tratamientos, me exigían que me siguiera superando y me esforzara por ser mejor día a día.

Hay una persona a la cual quiero agradecer infinitamente con todo mi corazón y amor por su disposición, admiración, amor que siempre me tuvo, gracias abuelita porque siempre tenías una sonrisa para mí y contribuiste a mis prácticas escolares. Desafortunadamente no pudiste acompañarme en este momento tan especial en mi vida, pero desde donde quiera que estés, se que te sientes muy



AGM

orgullosa y feliz. Siempre te voy a recordar y a llevar en mi corazón porque fuiste una gran mujer, fuiste la mejor abuelita y paciente. Te extraño mucho y esta tesina está dedicada a ti. A esa mujer que sentía un gran orgullo por su familia y siempre tenía una sonrisa que compartir.

Abuelito, le agradezco por todos sus sabios consejos que me han ayudado a crecer como persona y estudiante, y que también me serán de gran utilidad ahora que comience la etapa como profesionista. Gracias por darme ánimo y demostrarme con su ejemplo que uno puede llegar muy lejos y que la humildad, tolerancia, capacidad de razonar e interés por aprender son valores que engrandecen a una persona. Que todo lo que aprendemos es para el libro de la vida y que además de ser personas preparadas, nunca debemos dejar de lado la sencillez y siempre dar nuestra mejor cara a cualquier situación, por muy difícil que sea. Que una persona sin sentimientos es una persona pobre, pues más vale el que da de corazón que el que espera recibir algo a cambio. Gracias por ser el mejor abuelito, lo quiero mucho.

Isa, amor, tengo tantas cosas que agradecerte, pues siempre has estado a mi lado en todo momento, por muy difícil nunca me has dejado sola. Gracias por ayudarme en momentos donde el estrés me destrozaba y cuando sentía caer; tu apoyo y amor son los que siempre me ayudaron a levantar la cara y poder demostrar quién soy y de lo que soy capaz. Gracias por soportar mis cambios de humor por estrés y por tranquilizarme con tus palabras, por regalarme día con día una sonrisa de aliento. Gracias por ayudarme a ser mejor estudiante y pareja, pero sobre todo, gracias por recordarme que Dios siempre nos bendice y que nunca nos dejará. Hemos compartido momentos de alegría, tristeza, coraje, derrotas y triunfos, los cuales nos han servido para crecer como personas y pareja, gracias por estar siempre al pendiente y de mí y compartir conmigo esta etapa, la cual me llena de melancolía y tristeza al mismo tiempo. Vamos amor por más triunfos juntos, sigamos recorriendo el camino de la vida ahora como profesionistas.

A todos mis profesores de la carrera y del seminario de cirugía bucal, les agradezco, porque gracias a todos los conocimientos que me transmitieron y a todas sus exigencias, llegué a la conclusión de mi carrera, porque me ayudaron a forjar ese profesionista que hay en mí, porque siempre tuvieron un consejo que darme y trataron de sacar lo mejor de mí. Además de ser mis profesores, me



QTM

demonstraron que también pueden ser mis amigos y que de todas las experiencias, sean buenas o malas, se aprende y que es lo que forja a una persona.

Amigos, gracias por compartir conmigo estos 5 años de carrera, los cuales se dicen fácil pero no los fueron, juntos compartimos risas, alegrías, enojos, tristezas, triunfos y derrotar, pero su amistad siempre me ayudó a salir adelante y a no dejarme caer. Siempre estuvimos juntos en todo momento, sus risas me ayudaron a aminorar mi estrés y a sentirme feliz. Cuantas historias pasamos juntos, historias que guardaré en mi corazón y mente por el resto de mi vida, porque ustedes ya son parte de mí. De cada uno me llevo algo especial porque de ustedes he aprendido. Porque no se necesita un lazo de sangre para poder nombrar hermano a un amigo, les dijo amigos, que los considero parte de mi familia. Siempre contarán conmigo “mamá pollito”.

C.M.F. Luis Maldonado y Dr. Alejandro Benavidez, gracias por su tiempo y por contribuir con esta tesina al brindarme fotos y conocimientos acerca del tema tratado.



CEM

ÍNDICE

Introducción	7
Capítulo I: Generalidades	11
1. Definición	12
2. Etiología	12
3. Fisiopatogenia	14
4. Factores de riesgo	16
5. Características clínicas	19
6. Diagnósticos diferenciales	23
Capítulo II: Métodos de diagnóstico	32
1. Imagenológicos	34
2. Cultivo	36
3. Histopatológico	39
4. Examen directo	42
5. Otros	43

ÍNDICE

Capítulo III: Tratamiento	44
1. Estabilización sistémica	45
2. Farmacológico	45
3. Desbridamiento quirúrgico	48
4. Terapias de apoyo	50
5. Rehabilitación protésica maxilofacial	50
Capítulo IV: Complicaciones	53
Conclusiones	55
Fuentes de información	57

INTRODUCCIÓN

Se realizó la revisión bibliográfica acerca de mucormicosis rinocerebral con el objetivo de conocer la definición, etiología, fisiopatogenia, factores de riesgo, características clínicas, diagnósticos diferenciales, métodos de diagnóstico, tratamiento y complicaciones. Al adquirir este conocimiento, se tendrá la capacidad de realizar un diagnóstico de presunción y remitir al paciente con los especialistas para el diagnóstico definitivo y tratamiento oportuno.

La mucormicosis rinocerebral es una infección micótica oportunista y de rápida evolución causada por la orden de los *Mucorales* como *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* y *Rhizomucor*.¹

Sus antecedentes históricos radican desde el siglo XIX cuando se describió por primera vez.² Posteriormente se describen más casos; sin embargo, no se lograba aislar al agente causal, debido a las características morfológicas de los filamentos observados en los tejidos, estas infecciones fueron llamadas mucormicosis.² Desde ese momento y hasta nuestros días, se ha estudiado; los datos más sobresalientes se mencionan a continuación.

En el año de 1847, Stoyer observó los primeros casos en humanos, y reportó una mucormicosis pulmonar que fue confundida con aspergilosis.³ Ocho años después (1855), Kurchenmeister comunica el primer caso de mucormicosis en un paciente con cáncer pulmonar.^{4, 5} En 1877, Furbryger describió clínica y microbiológicamente dos casos pulmonares.³

Años más tarde (1885), Paltauf crea el término mucormicosis y describe el primer caso rinocerebral;^{4, 5} sin embargo, éste fue reportado como "micosis mucorina", y existe cierta duda por parte de algunos investigadores, ya que no se obtuvieron cultivos.^{2, 3}

Como parte del tratamiento para infecciones micóticas, en 1926 se inicia la terapia adjunta de oxígeno hiperbárico, introducida por Karsner y Saphir, quienes demostraron que ciertos hongos limitaban su crecimiento al exponerlos a presiones parciales de oxígeno.³

En 1943, Gregory y cols. realizaron las primeras descripciones de mucormicosis rinocerebral en tres pacientes diabéticos, los cuales fallecieron.^{3, 6} Trece años después (1955), Harris realizó el reporte del primer paciente que sobrevivió a la enfermedad.³

Con los conocimientos adquiridos hasta entonces, un año más tarde (1956), se inicia el tratamiento farmacológico con anfotericina B, aunado a desbridamiento quirúrgico; desde entonces han existido pocas modificaciones a esta terapia conjunta.³ En 1957, Baker reporta una decena de casos reunidos en 75 años.⁴

Meyer y Armstrong (1973) brindaron una de las más grandes aportaciones, categorizando las diferentes presentaciones clínicas de mucormicosis, considerando el órgano involucrado y haciendo una división en seis entidades: rinocerebral, cutánea, gastrointestinal, pulmonar, diseminada y formas misceláneas.^{6, 7}

Price y Stevens (1980), Ferguson y Mitchell (1988), utilizaron de manera exitosa la terapia hiperbárica de oxígeno en pacientes con mucormicosis rinocerebral.^{3, 7}

Para el año 2000 Romero Zamora J.L y cols. lograron reunir doce caso en seis años y medio.⁴

Actualmente continúa siendo una enfermedad rara a nivel mundial, y se ha demostrado que *Rhizopus* es el género de mayor patogenicidad, siendo responsable del mayor número de infecciones reportadas.^{2, 5}

Las esporas del hongo se encuentran en el medio ambiente, por lo que es relativamente sencillo su ingreso al organismo por medio del tracto respiratorio. Las esporas inhaladas se depositan en las fosas nasales, donde se reproducen y forman hifas, las cuales llegan a los senos paranasales, continuando su diseminación hasta la zona orbicular y base craneal a través del seno cavernoso.⁵

La población más susceptible a esta infección son pacientes con diabetes mellitus, problemas hemáticos y pacientes inmunocomprometidos.³

Los síntomas y características clínicas más frecuentes son:

- Cefalea
- Fiebre
- Enrojecimiento de la mucosa de los senos paranasales
- Dolor o congestión sinusal
- Escara nasal oscura
- Necrosis de la mucosa nasal y paladar
- Diplopía
- Proptosis
- Alucinaciones o pérdida de la conciencia

Además de las características clínicas, el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral debe realizarse por medio de diferentes métodos como: medios de cultivo, examen directo, estudio imagenológico e histopatológico.

Después de realizarse el diagnóstico, el tratamiento consiste en estabilizar sistémicamente al paciente, aplicación de anfotericina B vía intravenosa y desbridamiento quirúrgico agresivo con la finalidad de eliminar todos los tejidos necrosados y delimitar la diseminación de la infección.

Posterior a la erradicación total de la infección y estabilización de las condiciones sistémicas del paciente, se recomienda la rehabilitación protésica maxilofacial con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente tanto fisiológicamente como estéticamente mediante cirugía reconstructiva, prótesis oculares, maxilares, dentales, entre otras.

Debido a su rápida diseminación, la tasa de mortalidad por mucormicosis rinocerebral es elevada (70-82%), y la esperanza de supervivencia depende prácticamente del diagnóstico y tratamiento oportuno, así como del estado sistémico del paciente.

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL;
DIAGNÓSTICO, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.



CAPÍTULO I

Generalidades

CAPÍTULO I

Generalidades

1. Definición

La mucormicosis, también llamada zigomicosis⁸ es el nombre con que se designa a las diversas infecciones micóticas severas y oportunista causadas por hongos del orden de los *Mucorales*.^{5, 8-13, 40} Los diferentes tipos de mucormicosis reciben su nombre dependiendo de la zona anatómica que se encuentre afectada (rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada).¹⁴

La mucormicosis rinocerebral, recibe este nombre debido al compromiso de los senos paranasales con la base craneal anterior, haya ocurrido o no invasión al sistema nervioso central.¹⁵ Es una infección angioinvasiva y representa la tercera causa más frecuente de infección micótica invasiva.¹⁶ Se desarrolla en pacientes con inmunosupresión y compromiso sistémico, presentándose hasta en un 60% de los pacientes diabéticos.^{1, 9, 10, 11, 13, 15, 17-19}

2. Etiología

La clasificación taxonómica de los agentes causales de la mucormicosis rinocerebral pertenecen al orden de los *Mucorales*; clase *Zigomicetos*, géneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Syncephalastrum* y *Cunninghamella* y especies *Rhizopus oryzae*, *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Rhizomucor pusillus* y *Saksenaea vasiformis*.^{10, 17, 20} (Fig. 1).

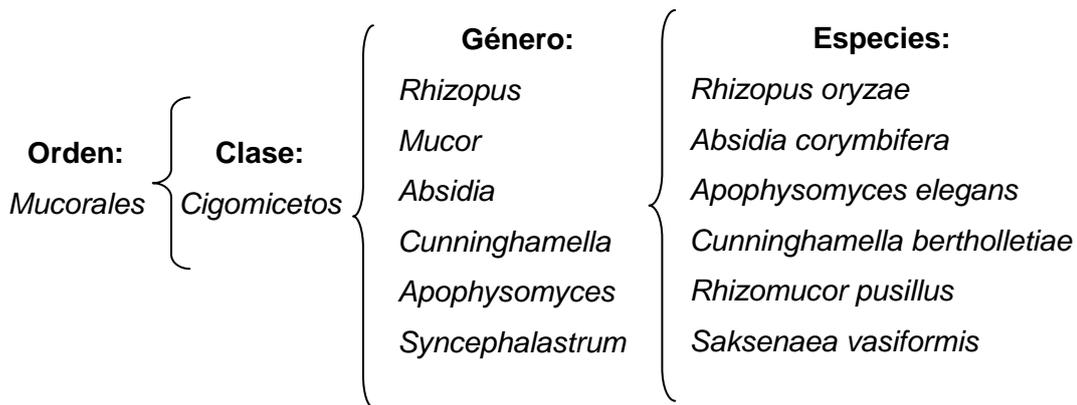


Fig. 1: Clasificación taxonómica de los *Mucolares*.

Fuente: directa.

Los géneros más frecuentes son *Rhizopus*,^{1, 7-10, 17-19, 21-24} *Rhizomucor*,^{1, 8, 9, 19, 21, 22} *Absidia*,^{1, 7-10, 18, 19, 21-24} *Mucor*,^{1, 7, 8, 10, 17-19, 21-24} *Cunninghamella*,^{1, 9, 22} *Apophysomyces*,^{9, 22} *Syncephalastrum*,^{1, 22} y *Saksenaea*;²² de los cuales, las principales especies encontradas en los cultivos son: *Rhizopus oryzae* (90% de los casos),¹ *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Rhizomucor pusillus* y *Saksenaea vasiformis*.^{8, 12, 25, 26}

Con menor frecuencia se han encontrado *Conidiobolus* y *Basidiobolus*.²³

Los *Mucorales* son hongos filamentosos, monomórficos, aerobios, termotolerantes, omnipresentes, angiotrópicos y saprófitos^{3-5, 7, 12, 14, 15, 16, 22, 23, 27} que presentan forma micelial en todos los medios ambientes.^{8,9}

La estructura de estos microorganismos está conformada por esporangios que se forman en el extremo del esporangióforo, los cuales producen esporangiosporas o esporas de color amarillo o castaño.^{8, 25, 22, 23}

Durante la maduración, el esporangio se fractura y las esporangiosporas se liberan en el ambiente, las cuales están conectadas entre sí por estolones, que se adhieren en puntos de contacto donde pueden aparecer rizoides, las cuales son de gran utilidad en la identificación de los

diferentes géneros del orden *Mucorales*.^{22, 23} Presentan hifas cenocíticas o atabicadas, muy grandes (10 a 15 μm de diámetro) que se ramifican en ángulos rectos (90°).^{10, 25} (Fig. 2).

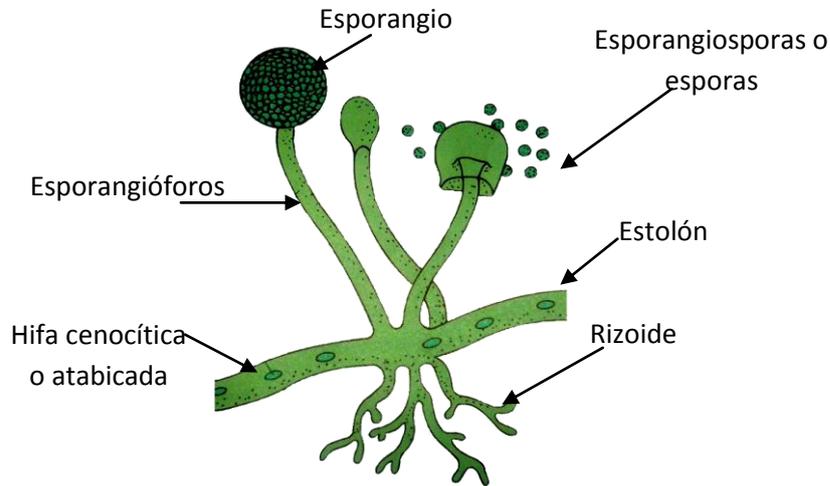


Fig. 2: Morfología de los *Mucorales* (*Rhizopus*).

Fuente: Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A., *Microbiología médica*, 5a edición, España, Ed. Elsevier, 2006, Pp. 794.

3. Fisiopatogenia

Las esporas de los *Mucorales* se encuentran presentes en sustratos orgánicos, como pan, semillas, alimentos con almidón, frutas en descomposición, materia vegetal, desechos de los cultivos, pilas de composta, tierra, suelos húmedos con alto contenido en nitrógeno, estiércol, zonas rurales.^{5, 7-9, 12, 19, 21-23, 27, 28} Por lo cual, la infección se adquiere por inhalación, ingestión o contaminación de heridas debido a las esporas.^{21, 22}

La vía de entrada al organismo más común es por medio del sistema respiratorio. Las esporas se inhalan del medio ambiente, instalándose en la mucosa nasofaríngea e iniciando su reproducción con la formación de hifas, en un periodo de 2-5 días, las cuales invaden los distintos parénquimas (nervios, linfáticos, vasos sanguíneos) causando angioinvasión (invade la lámina elástica interna de las arterias y venas), trombosis y necrosis del tejido.^{3-5, 7, 9, 10, 12, 17-19, 28}

Los organismos del género *Rhizopus*, entre otros, poseen una cetona reductasa, que les permite desarrollarse en medios de elevada concentración de glucosa, disminuyendo el pH, lo que contribuye a la formación de un medio ácido, disminución en la actividad fagocitaria de los neutrófilos polimorfonucleares, con un retraso en la agregación de los granulocitos e incapacidad para la opsonización.^{1, 3-5, 10, 19}

El reclutamiento de neutrófilos, con un retraso en la agregación de los granulocitos, y los fibroblastos dentro de áreas de infección son acompañados por factores quimiotácticos derivados del hongo y derivados del suero. La activación de la vía alternativa del complemento es la fuente de la quimiotaxis inducida por el suero.³

La infección da inicio en la fosa nasal dando así, lugar a su diseminación, la cual afectará al tabique nasal y servirá como guía anatómica para infectar los senos paranasales, siendo el seno maxilar el primer afectado a nivel del cornete medio e inferior y posteriormente a senos etmoidales; estando establecida la infección en los senos paranasales se expresará seguidamente en el paladar y región periorbital (por medio de los senos etmoidales o por el conducto nasolagrimal), con la oclusión de la arteria oftálmica, arteria carótida interna y seno cavernoso (trombosis del seno cavernoso), lo que dará origen al síndrome del ápex orbitario expresado mediante oftalmoplejia, ptosis palpebral, midriasis, hipo o hiperestesia en la distribución de la primera rama del V par y disfunción del nervio óptico.

Con relación al seno esfenoidal, su erosión en la parte superior puede llevar a compromiso de la silla turca, lateralmente puede comprimir el nervio óptico o erosionar la arteria carótida y el seno cavernoso; hasta llegar a la región intracraneal por medio de las arterias oftálmicas, placa cribiforme del etmoides en el lóbulo frontal, fisura supraorbital o a través del seno cavernoso por medio del ápice orbital, causando así diseminación al sistema nervioso central, que se manifiesta con déficit neurológico, abscesos, infartos cerebrales, fenómenos trombóticos cráneo hipertensivos y en algunos casos coma o la muerte. ^{3-5, 7, 10, 11, 18, 28, 29} (Fig. 3).

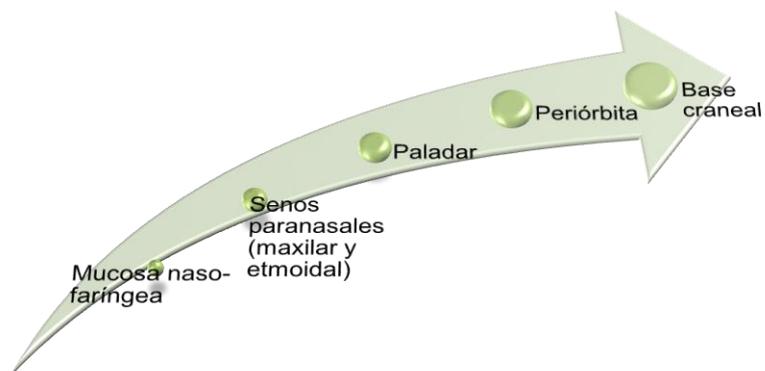


Fig. 3: Diseminación de la infección.

Fuente: propia.

4. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la mucormicosis rinocerebral se encuentran íntimamente relacionados con el estado sistémico del paciente. Si el huésped es inmunocompetente, las esporas son fagocitadas normalmente en un periodo de 10 semanas debido a la función mucociliar y sólo ante una inmunosupresión aparecen las hifas para posteriormente diseminarse a través del torrente sanguíneo. ³

En grupos específicos de pacientes, aun no son claros los mecanismos responsables que les hacen mayormente susceptibles a padecer.²⁹

La hiperglicemia o acidosis per se no es suficiente para permitir la replicación fúngica dentro del macrófago alveolar, aunque en ocasiones han sido asociadas con mucormicosis invasiva de humanos. El suero humano normal puede inhibir el crecimiento de *Rhizopus*.²⁹

Los metabolitos oxidativos generados por la ruptura del fagocito respiratorio (radical O₂, peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso), las defensinas y proteínas catiónicas obtenidas de células fagocíticas han demostrado ser fungicidas para hifas de *R. oryzae*.²⁹

El suero obtenido de pacientes con cetoacidosis diabética no es inhibitorio y puede realmente incrementar el crecimiento del hongo mientras que ni anticuerpos, ni complementos son responsables por la inhibición del crecimiento de los *Mucorales*; la interacción entre la transferrina y moléculas de hierro y esporas de hongos han sido descritas y pueden ser importantes para determinar la velocidad de replicación del hongo en la célula.²⁹

El desarrollo de la infección depende del estado inmune del huésped, los factores de riesgo para mucormicosis son:

- ☞ Diabetes mellitus mal controlada (70%) o cetoacidosis diabética^{1, 3-5, 7-11, 13-15, 17-19, 21-24, 28, 30, 31}
- ☞ Leucemias y linfomas con neutropenias prolongadas^{1, 3-5, 7, 9-11, 13, 14, 17, 19, 25, 28, 31, 32}
- ☞ Medicamentos que alteran la respuesta inmune (corticoides, agentes citotóxicos)^{1, 5, 8-10, 13, 15, 19, 22, 23, 31}
- ☞ Pacientes receptores de trasplante de órganos tanto sólidos como de medula ósea^{1, 3, 5, 7, 15, 17, 22, 25, 27, 28, 34}
- ☞ Terapia con deferoxamina^{1, 3, 10, 11, 13, 19, 22, 30, 31}

- ☞ Quemaduras extensas ^{1, 3, 5, 7, 9, 17, 23}
- ☞ Pacientes VIH positivos o SIDA ^{1, 3-5, 17, 24, 30}
- ☞ Tratamiento inmunosupresor ^{7, 13, 15, 17, 27, 28, 30}
- ☞ Nefropatías ^{3, 7, 10, 11, 22, 24}
- ☞ Desnutrición calórico proteica ^{4, 9, 10, 21, 31}
- ☞ Drogadicción endovenosa ^{1, 3, 7, 15}
- ☞ Quimioterapia ^{5, 15, 21, 30}
- ☞ Trauma penetrante ^{3, 17, 28, 33}
- ☞ Antibioticoterapia prolongada ^{21, 31, 32}
- ☞ Pacientes con diálisis peritoneal ^{19, 30, 33}
- ☞ Administración crónica de hierro ^{3, 19}
- ☞ Deshidratación severa ^{7, 10}
- ☞ Diseminación nosocomial ^{22, 32}
- ☞ Dosis masivas de esteroides, azatioprina y complejos inmunológicos ^{7, 21}
- ☞ Neoplasias hematológicas ^{15, 22}
- ☞ Prematurez ^{9, 19}
- ☞ Sepsis ^{4, 10}
- ☞ Sobrecarga de aluminio ^{3, 11}
- ☞ Uremia ^{4, 9}
- ☞ Uso de voriconazol, fluconazol y equinocandinas ^{22, 25}
- ☞ Caquexia ⁷
- ☞ Carcinomas ⁷
- ☞ Diarrea severa ¹⁰
- ☞ Exposición a actividad de construcción hospitalaria ²²
- ☞ Hemodiálisis ³²
- ☞ Hepatopatías ¹⁰
- ☞ Mielosupresión ²²
- ☞ Personas de la tercera edad ³⁴
- ☞ Radioterapia ²¹

- ☞ Ruptura de las barreras cutáneas ³¹
- ☞ Septicemia ⁷

Todos estos factores tienen en común la presencia de acidosis metabólica, deshidratación y supresión de los mecanismos inmunológicos; lo cual favorece la infección de los tejidos, permitiendo así la embolización micótica en vasos distales. Se compromete el riego tisular, promoviendo el desarrollo de hipoxia e incrementando la acidosis; dando inicio a un círculo vicioso. ⁷

Se estima que en 1% a 9% de los receptores de trasplante de órgano sólido pueden presentar mucormicosis. ²² La diseminación nosocomial es sumamente rara; sin embargo, el riesgo existe y puede presentarse a través del sistema de aire acondicionado y de la ropa con adhesivos elásticos. ^{22, 32}

5. Características clínica

Las características clínicas (signos y síntomas) que se presentan en los pacientes con mucormicosis rinocerebral, son los primeros datos que hacen sospechar la presencia de esta infección severa, ya que en algunas ocasiones es imposible esperar a tener un diagnóstico microbiológico para comenzar el tratamiento.

Debido a la sintomatología que se presenta al inicio de la infección, algunas veces los pacientes acuden a tratamiento dental de manera inicial, obteniendo mejoría sólo por algunos días. ²⁸

Las características clínicas que presentan los pacientes infectados, se manifiestan dependiendo el grado de diseminación y zonas anatómicas afectadas, estas características son: (Fig. 4, 5, 6, 7).

- Dolor facial ^{4, 10, 14, 15, 17, 21, 24, 28-30, 32}
- Cefalea ^{1, 3, 4, 7, 10, 21, 28, 30, 32, 35,}
- Fiebre (50% de los casos) ^{1, 4, 14, 17, 21, 24, 29, 32}
- Odontalgia ²⁸
- Congestión nasal/ obstrucción nasal ^{4, 14, 28, 35}
- Dolor de senos ^{1, 28}
- Sinusitis aguda ^{1, 14, 32}
- Edema de la mucosa ³
- Mucosa nasal de color gris, verde, blanca o negra, ulcerada o con granulación ¹⁷
- Deshidratación de la mucosa con restos hemáticos ³
- Rinorrea purulenta serohemática ^{1, 3, 4, 14, 15, 24, 35,}
- Escaras y costras negras ^{3, 29}
- Destrucción de los cornetes y paredes de los senos ¹
- Necrosis en fosas nasales, cornetes y perforación del septum ^{3, 4, 14, 21, 24, 30}
- Necrosis septal ^{3, 4, 17, 21, 24}
- Epistaxis e hipoestesia nasal o facial ¹⁵
- Cianosis ¹
- Seno maxilar con restos hemáticos ³⁰
- Disminución en la sensibilidad del paladar ⁴
- Dolor maxilar ⁴
- Úlceras en paladar ¹⁷
- Necrosis del paladar duro ^{1, 4, 17, 21, 24}
- Movilidad dental ¹⁰
- Olor fétido ³
- Edema facial ²¹
- Anestesia del área afectada ^{4, 30}
- Edema palpebral, periorbital ^{1, 4, 10, 17, 21, 28}

- Proptosis / ptosis ^{1, 3, 4, 7, 10, 14, 15, 17, 29, 32, 35}
- Quemosis ^{3, 4, 17, 21, 29, 32}
- Midriasis ^{7, 14, 29}
- Diplopía ^{3, 10, 15, 21, 32}
- Visión borrosa ^{15, 17, 21, 24}
- Celulitis periorbitaria y/o facial ^{3, 4, 7, 17, 21, 29, 32}
- Dolor orbital ^{3, 10, 14}
- Pérdida de la función muscular extraocular / Paresia de los músculos extraoculares ^{3, 4, 17, 29, 32}
- Oftalmoplejia interna o externa ^{7, 10, 16, 17, 28, 35}
- Amaurosis ^{1, 3, 7, 10, 14-17, 28, 29, 32}
- Síndrome del ápice orbitario ^{3, 32}
- Síndrome de la fisura orbitaria superior ^{3, 7}
- Disfunción de los nervios craneales I, II, III, IV, V, VI y VII, VIII ^{3, 4, 7, 10, 17, 29}
- Parálisis facial ¹⁰
- Necrosis de tejidos blandos faciales ^{1, 24}
- Otagia ²⁸
- Trombosis del seno cavernoso, arteria retiniana, seno sagital y arteria carótida interna ^{3, 7, 10, 14, 15-17, 29, 32}
- Signos de invasión perineural ^{17, 28}
- Letargia ^{7, 15, 24}
- Pérdida/alteración de la conciencia ¹⁵
- Absceso cerebral ^{10, 17, 29, 32}
- Masas intracraneales ¹⁰
- Convulsiones ³⁵
- Coma ^{1, 35}
- Infartos isquémicos ¹⁹
- Meningitis ⁷



Fig. 4: Lesión ulcerosa en paladar.

Fuente: Torres Chávez T.J., Araiza Santibáñez J., Sánchez Pedraza V., Arellano Montaña S.A., Mucormicosis por Rhizopus azygosporus en paciente con diabetes mellitus tipo 2 y bocio tóxico difuso. Reporte de 1 caso, Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2), Pp. 111.



Fig. 5: Edema facial, alteración de los pares craneales V, VI.

Fuente: Papadogeorgakis N., Parara E., Petsinis V., Vourlakou C., A Case of Successfully Treated Rhinocerebral Mucormycosis: Dental Implications, International Journal of Dentistry, 2010, Pp. 2.



Fig. 6: Necrosis y perforación de tejidos faciales.

Fuente: C.M.F. Luis Maldonado Torres, Centro médico nacional "La Raza", IMSS.

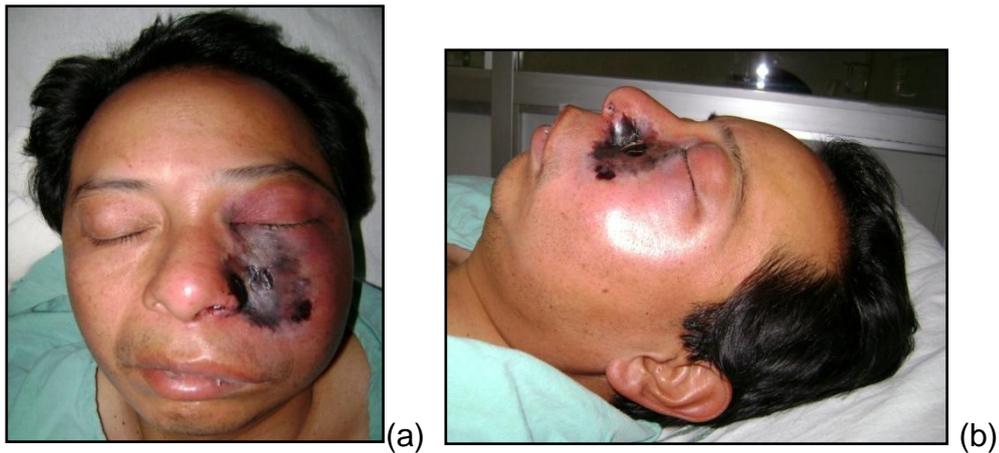


Fig. 7: (a) Vista frontal. Áreas eritematosas, edematizadas y necrosis en la hemicara izquierda con perforación de tegumentos. (b) Vista lateral. Edema facial en región nasogeniana y periorbitaria. Signos de necrosis facial.

Fuente: C.M.F. Luis Maldonado Torres, Centro médico nacional "La Raza", IMSS.

6. Diagnósticos diferenciales

La mucormicosis rinocerebral posee diferentes diagnósticos diferenciales, tanto infecciosos como no infecciosos, basados en características clínicas y estudios imagenológicos.¹⁹

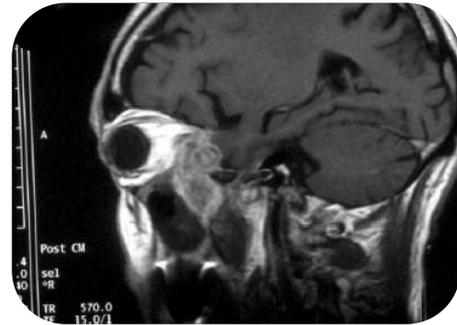
Frecuentemente se confunde con aspergilosis, ya que esta variedad de infección fúngica presenta varias similitudes en su expresión clínica, radiográfica, tomográfica y en su forma de diseminación.

La aspergilosis se presenta de dos formas, la forma no invasiva y la invasiva. La primera se expresa a manera de rinitis alérgica en pacientes inmunocompetentes, pero en aquellos pacientes inmunocomprometidos se presenta de forma invasiva en la que el hongo se extiende provocando amplias áreas de necrosis severa, la cual tiene alta morbilidad y mortalidad. En la tomografía computada (Fig. 8) y resonancia magnética (Fig. 9) son apreciables los patrones destructivos que puede provocar y abarcar esta infección micótica.³⁶



Fig. 8: TC que muestra una masa de tejido blando en el espacio izquierdo retro-orbital con destrucción del piso de la fosa craneal media.

Fig. 9: Corte sagital de RM que muestra una imagen hipodensa en el espacio retro-orbital izquierdo que se extiende desde la fosa pterigoidea y el seno maxilar.
Fuente: Dimitrakopoulos I., Lazaridis N., Asimaki A., Craniofacial invasive Aspergillosis in an immunocompetent patient: A case report, J Oral Maxillofac Surg, 2005, 63:Pp. 846.



Clínicamente la aspergilosis da lugar a falsas membranas (*Aspergillus niger*) o a grises (*Aspergillus fumigatus*) que ocupan las cavidades nasales, lo cual puede ser causa de confusión con la expresión de áreas necróticas provocadas en la mucosa nasal por la mucormicosis.³⁷

La aspergilosis también puede ser de forma cerebral como resultado de una diseminación hematogena de una zona primaria de infección (piel o pulmones), por extensión directa de un área adyacente al cerebro (senos paranasales) o por inoculación directa durante algún procedimiento de neurocirugía.^{3, 6, 13, 14 19, 28, 29, 38}

Su sintomatología asociada es el dolor retrolobulbar, dolor frontotemporal y sintomatología no asociada a causas neurogénicas como la disminución del campo visual, parestesia del nervio craneal, ptosis del párpado superior y alucinaciones.^{3, 6, 13, 14 19, 28, 29, 38}

El resultado del cultivo microbiológico es lo que establece el diagnóstico definitivo entre mucormicosis y aspergilosis.^{3, 6, 13, 14 19, 28, 29, 38} (Fig. 10).

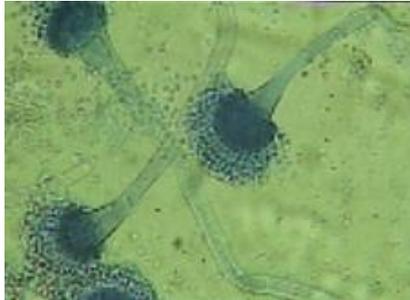


Fig. 10: Aspergillus fumigatus. Imagen microscópica de una colonia con azul algodón de lactofenol (x40)

Fuente: Palacio A., Cuétara M.S., Pontón J., El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora, Rev Iberoam Micol, 2003; 20: Pp. 91

Diseminación

Mucormicosis
Diseminación: hematogena, directa (senos paranasales).

Aspergilosis
Diseminación: hematogena, extensión directa (senos paranasales) o inoculación directa.

Tomografía



Corte axial de TC que muestra zona hiperdensa a nivel del etmoides y cuerpo del esfenoides que sugiere la presencia de sinusitis etmoidal y esfenoidal.

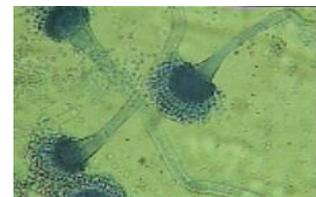


TC que demuestra una masa de tejido blando en el espacio izquierdo retro-orbital con destrucción del piso de la fosa craneal media.

Cultivo



Microcultivo agar-papa. Imagen microscópica de esporangióforo incurvado, remata en un esporangio relleno de esporas negras (derecha). Tinción azul de lactofenol x 300.



Aspergillus fumigatus. Imagen microscópica de una colonia con azul algodón de lactofenol (x400).

El diagnóstico diferencial de tipo infeccioso es la celulitis o infecciones bacterianas ^{14, 19} como la fascitis necrotizante, por la semejanza de su expresión clínica. La fascitis es una infección agresiva que afecta la fascia superficial en la región maxilofacial. También conocida con el nombre de gangrena hospitalaria, erisipela gangrenosa o gangrena estreptocócica hemolítica. Afecta a pacientes con enfermedades debilitantes crónicas o en aquellos con diabetes mellitus. ³⁹

La manifestación clínica da inicio con un área dolorosa y eritematosa, y el paciente experimenta fiebre. Posteriormente, el sitio afectado empeora rápidamente dando lugar a mayor dolor y la exacerbación del eritema y el edema. Con el progreso de la enfermedad, el dolor disminuye considerablemente debido a la necrosis cutánea y nerviosa, manifestada como piel oscura con manchas moradas. ³⁹

La necrosis ocurrida dará lugar a la posterior pérdida de la sensibilidad del área afectada. Dadas sus características clínicas, en particular las áreas necróticas en la región maxilofacial, se establece cierta similitud entre la mucormicosis y la fascitis; sin embargo, el agente etiológico es distinto, la fascitis es de origen bacteriano como *Streptococcus hemolíticos*, *Estafilococo aureus* y algunas otras especies bacterianas gram negativas. ^{28, 39}

La expresión clínica de la mucormicosis en el área nasal y palatina debe diferenciarse del carcinoma epidermoide, el cual se caracteriza por destrucción irregular de las paredes óseas de los senos paranasales. ⁷ Así como de lesiones granulomatosas agresivas como el granuloma letal de la línea media, rinoscleroma, sífilis, ^{3, 5} TBC, ^{3, 5, 13} tumores naso sinusales (Fig. 11) como la granulomatosis de Wegener. ^{5, 37}

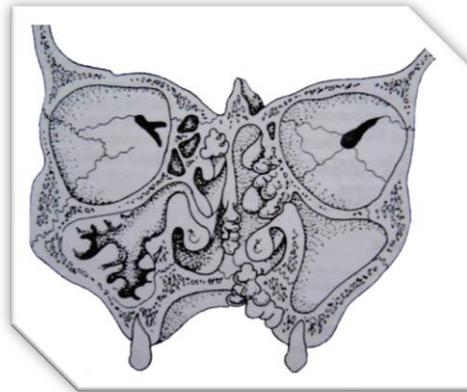


Fig. 11. Esquema de la topografía de los tumores rinosinuales, de etmoides, techo, tabique, seno maxilar y paladar.

Fuente: Abello P., Otorrinolaringología, España, Ed. Doyma, 1992, Pp. 371-379.

El granuloma letal de la línea media, actualmente conocido con el nombre de reticulosis polimorfa, se trata de una enfermedad poco frecuente caracterizada por la destrucción progresiva de la nariz, senos paranasales y paladar, debida a una proliferación de distintos tipos de células linfoides.³⁷

Es de evolución rápida, presenta rinorrea mucopurulenta seguida de formaciones costrosas, que al caerse dejan ulceración y zonas hemorrágicas. Las úlceras alcanzan y destruyen el tabique nasal, las paredes sinusales, el velo del paladar y el hueso palatino, afectándose gravemente los tejidos destruidos.³⁷

Su diagnóstico se realiza mediante una biopsia en la que se muestra un infiltrado de distintos tipos de células linfoides que forman un patrón angiocéntrico, obstruyéndolos y formando así una isquemia que se traducirá en necrosis y ulceración. Debido a las características clínicas agresivas que presenta esta patología, principalmente la rinorrea mucopurulenta y las áreas de necrosis palatinas y nasales, se establece como diagnóstico diferencial con la mucormicosis, y la diferenciación entre ambas será a través de la histopatología.³⁷

En el rinoscleroma se observa infiltración submucosa de tejido granulomatoso, conteniendo, de forma característica, células grandes esponjosas. Esta inicia en la unión del vestíbulo nasal y prosigue en círculo alcanzando en sentido posterior.³⁷

El granuloma origina lentamente una fibrosis densa, que causa una estenosis. La ulceración sobrevive cuando hay una ulceración secundaria. Se distinguen tres estadios evolutivos: a) estadio atrófico, con obstrucción de nasal asociada a rinorrea formando costras y adherencias; b) estadio de tumefacción, con formación de masas de aspecto tumoral enrojecidas y c) estadio cicatrizal, con estenosis concéntrica en las fosas nasales.

Es en el estadio atrófico y tumoral, en los que puede presentar mayor semejanza con la presentación clínica inicial de la mucormicosis en la mucosa nasal.³⁷

La granulomatosis de Wegener es una infección caracterizada por su presencia, fundamentalmente en el tracto respiratorio y en los riñones, de una vasculitis necrotizante con granulomas. En su afectación nasosinusal presenta obstrucción nasal que posteriormente dará lugar a rinorrea, serosanguinolenta y más tarde purulenta y luego amplias costras. Se observan muestras de necrosis en la mucosa nasal de ambas fosas, con frecuente destrucción septal. Las lesiones pueden propagarse al velo del paladar y a la faringe.^{13, 19, 37} (Fig.12 y 13).

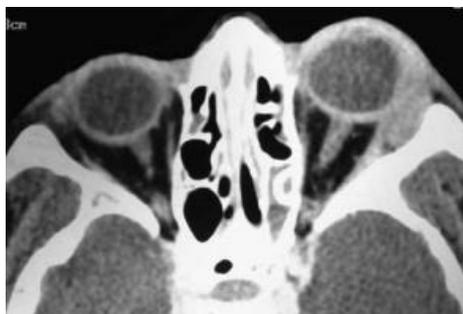


Fig.12: Tomografía, masa retro ocular bilateral a predominio izquierdo; granulomatosis de Wegener.

Fuente: Juárez García M., Cheesman Rocca A., Granulomatosis de Wegener, Rev Soc Peru Med Interna 2009; vol. 22 (4), Pp. 170-171.



Fig. 13: Granulomatosis de Wegener con manifestación ótica, nasal y palatina.

Fuente: Aries P.M., Ullrich S., Gross W.L., A Case of Destructive Wegener's Granulomatosis Complicated by Cytomegalovirus Infection, Nat Clin Pract Rheumatol. 2006; 2(9), Pp. 511-515.

Los tumores orbitales agresivos, poseen características clínicas semejantes, como ptosis, proptosis, diplopía, visión borrosa, entre otras; sin embargo, su evolución es lenta con ausencia de fiebre, áreas de necrosis y en el estudio mediante TC, las tumoraciones sólo se encuentran localizadas en la región orbital, a diferencia de la mucormicosis rinocerebral, en la cual se encuentra en esta área, senos paranasales y base craneal.^{5, 6, 29}

De igual manera la afectación ocular y la cefalea, se compara con la celulitis de tipo orbitario;^{5, 38} así como la arteritis de la temporal o también llamada arteritis de células gigantes (ACG), la cual es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de mediano y gran calibre y, característicamente, a la arteria temporal superficial (Fig.14) y se manifiesta en la degradación y fragmentación de la capa elástica interna y la oclusión vascular por hiperplasia.²⁰

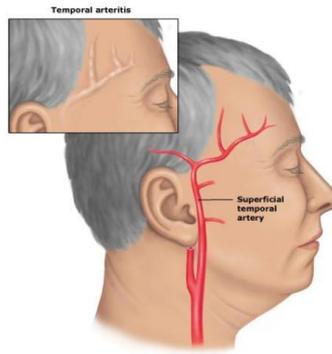


Fig.14: Arteritis de la temporal o también llamada arteritis de células gigantes (ACG).

Fuente: www.google.com/imágenes

Su presentación clínica, es semejante a la de la mucormicosis. En esta patología encontramos cefalea frontoparietal de aparición reciente, continua, que no cede completamente con analgésicos, claudicación mandibular, hiperestesia del cuero cabelludo y alteraciones visuales, con amaurosis fugaz o definitiva de la vista.^{5, 19, 20}

La trombosis del seno cavernoso, por sus manifestaciones clínicas faciales podría confundirse con la mucormicosis ya que presenta proptosis acompañada de eritema de tonalidad oscura en el área palpebral y restricción del movimiento ocular.⁴⁰ (Fig. 15).



Fig. 15: Inflamación periorbital derecha, eritema, proptosis, quemosis y afectación a la conjuntiva.

Fuente: Pavlovich Peter, Looi Audrey, Rootman Jack, Septic Thrombosis of the Cavernous Sinus: Two Different Mechanisms, Orbit, 2006, 25:39–43.

La imagen con tomografía computada muestra evidente proptosis y daños paquete vascular óptico (Fig. 16). Se establece el diagnóstico diferencial en que esta patología tiene posible progresión de forma bilateral y hay ausencia de lesiones en fosas nasales y senos paranasales.^{5, 6, 14, 29, 38, 40}



Fig. 16: Marcada distensión de la vena oftálmica superior que muestra defecto tubular.

Fuente: Pavlovich Peter, Looi Audrey, Rootman Jack, Septic Thrombosis of the Cavernous Sinus: Two Different Mechanisms, Orbit, 2006, 25:39–43.

Debido a la perforación septal y del paladar, se puede considerar el abuso de cocaína como diagnóstico diferencial. El dolor facial también se presenta con herpes simple, herpes zoster, ya que estos virus tienen afinidad por los nervios trigémino y facial.²⁸

Raramente se consideran como diagnósticos diferenciales: sinusitis por pseudomona,⁵ infecciones bacterianas necrotizantes,³ scedosporiosis, fusariosis, e infecciones causadas por los hongos dematiáceos, síndrome de Tolosa-Hunt,³⁸ miopatías oculares, neuropatías craneales isquémicas³² y pseudoesclerosis.¹⁴

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL;
DIAGNÓSTICO, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.



CAPÍTULO II
Métodos de diagnóstico

CAPÍTULO II

Métodos de diagnóstico

La mucormicosis rinocerebral puede ocurrir en pacientes que han recibido tratamiento a causa de otra enfermedad, por esta razón esta infección no se reconoce inmediatamente.¹⁴ Por tal motivo, el diagnóstico debe realizarse en base a las características clínicas, imagenológicas, estudio histopatológico y cultivo.^{5, 25, 21} En algunos casos se puede obtener resultados negativos en los cultivos,²² por tal razón, es importante emplear el mayor número de métodos para la confirmación del diagnóstico.

El diagnóstico de las infecciones micóticas depende de la selección y recolección de las muestras clínicas apropiadas,²³ las cuales deben ser obtenidas de raspados de la mucosa nasal, aspirados de los contenidos sinusales, secreciones respiratorias, líquido cefalorraquídeo y biopsia de los tejidos infectados necróticos.^{7, 22} Las muestras deben conservarse húmedos en solución salina o infusión cerebro corazón⁴¹ y ser transportadas a la brevedad posible al laboratorio clínico para evitar su contaminación por otros microorganismos.^{23, 41}

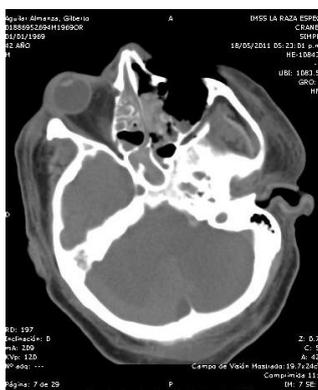
No es recomendable utilizar una torunda de algodón para obtener la muestra, ya que las fibras pueden confundirse con la morfología del hongo.⁹

1. Imagenológicos

Los estudios imagenológicos que se realizan con mayor frecuencia son: la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM),³⁰ ya que estas nos permiten observar estructuras y planos anatómicos que no se observan clínicamente, son de gran utilidad para conocer la extensión de la infección tanto en tejidos blandos como en tejidos duros.

La tomografía computarizada (TC) muestra la localización y extensión, revelando enfermedad del seno y edema mucoperiostico asociado a destrucción ósea, anomalías de los tejidos blandos comprometidos, fluido en los senos etmoidales y destrucción de tejidos periorbitales y márgenes óseos, así como niveles hidro-aéreos. En pacientes inmunosuprimidos o con síntomas sinusales los cortes de la TC deben realizarse cada 2mm; cuando se sospecha de invasión orbitario o cerebral, es necesario utilizar un medio de contraste.^{5, 10, 21, 24, 29, 17, 30}

El Servicio de Infectología del Hospital General de México reportó doce casos de mucormicosis rinocerebral que se presentaron de 1993 al 2000, en el cual obtuvieron como datos sobresalientes de la TC: tabique nasal perforado, sinusitis maxilar bilateral, sinusitis maxilar unilateral, sinusitis etmoidal, obstrucción nasal, celulitis retro orbitaria y destrucción periorbitaria.⁴ (Fig. 17).



(a)

Fig. 17: (a) Corte axial de TC que muestra zona hipodensa a nivel de cavidad orbitaria derecha con ausencia de globo ocular y pérdida de continuidad ósea. Además de una zona hiperdensa a nivel del etmoides y cuerpo del esfenoides que sugiere la presencia de sinusitis etmoidal y esfenoidal, probablemente por la presencia de infección micótica en base de cráneo.

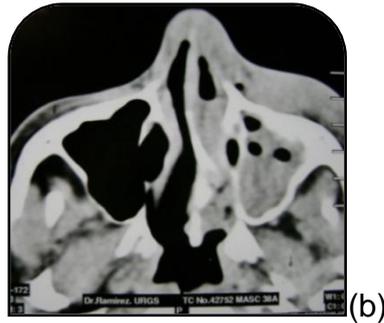


Fig. 17: (b) TC, corte axial en el que se muestran áreas hiperdensas en seno maxilar derecho, así como en la cavidad nasal derecha que involucra cornetes por inflamación y engrosamiento de la mucosa pituitaria.

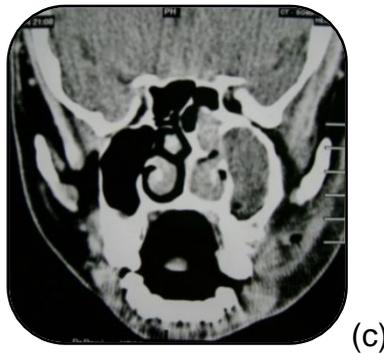


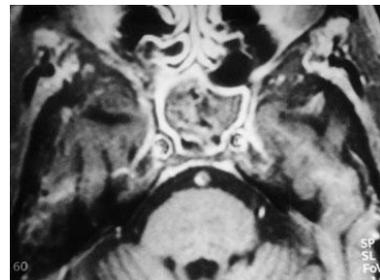
Fig. 17: (c) TC, corte coronal en el que se muestran áreas hiperdensas en seno maxilar y cornetes derechos debido inflamación de la mucosa sinusal y la total ocupación por la infección micótica con obstrucción del ostium.

Fuente: (a, b, c) C.M.F. Luis Maldonado Torres, Centro médico nacional "La Raza", IMSS.

La resonancia magnética (RM) delinea los vasos mayores, el compromiso intracraneal e intradural, la extensión intraorbital, trombosis del seno cavernoso, trombosis de la porción cavernosa de la arteria carótida interna y diseminación perineural.^{5, 10, 21, 24} (Fig. 18).

Fig. 18: Corte axial de resonancia magnética con contraste, en la cual se observa invasión del seno cavernoso bilateral.

Fuente: Mohindra S., Mohindra S., Gupta R., Bakshi J., Kumar S., Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients, Journal Compilation Blackwell Publishing Ltd • Mycoses (2007),



50, 292.

Con menor frecuencia suelen utilizarse las radiografías de los senos y órbitas, en las que las proyecciones adecuadas para este objetivo son: Waters, Caldwell, Lateral y Basal, revelando engrosamiento de la mucosa sinusoidal con o sin niveles aire-líquido, sinusitis severa. ^{17, 29, 37}

La rinoscopia y endoscopia nasal revela necrosis de los tejidos del septum nasal, cornetes o del maxilar. ⁵ Estos estudios sólo nos permiten observar los tejidos superficiales de forma clínica, mas no el grado de diseminación. (Fig. 19).

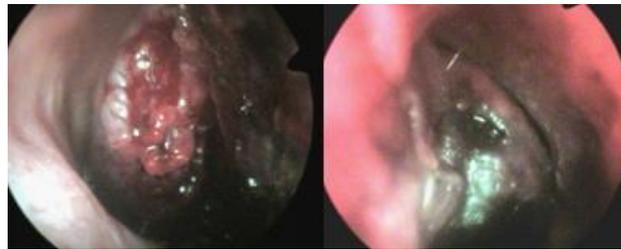


Fig. 19: Necrosis de tabique y cornetes de ambas fosas nasales.

Fuente: Artal R., Ágreda B., Serrano E., Alfonso J.I., Vallés H., Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos, Acta OtorrinolaringolEsp.2010; 61(4):303.

2. Cultivo

Para realizar el cultivo de las muestras se utilizan placas de agar o los tubos de agra con tapa de rosca para el desarrollo de los hongos pero se prefieren las placas porque proporcionan una mejor aireación de los cultivos, una superficie grande para el mejor aislamiento de las colonias y una mayor facilidad de manipulación para los técnicos que elaboran los preparados para la observación microscópica. ²³

Las muestras tisulares deben de triturarse, pero no homogeneizar, de forma previa a su cultivo en medios micológicos convencionales carentes de ciclohexamida, ya que ésta inhibe el crecimiento fúngico. ²²

Las colonias de los *Mucolares* producen el crecimiento de hifas algodonosas a 28°C, de color blanco, gris, castaño o pardo negruzca, que cubren difusamente la superficie del medio de cultivo en 24 a 96 horas, alcanzando una altura de 8mm.^{5, 9, 10, 14, 30} (Fig. 20).



Fig. 20: Colonia de Rhizopus.

Fuente: Forbes B.A., Sahn D.F., Weissfeld A., Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico, 12a edición, Argentina, Ed. Médica panamericana, 2009, Pp. 661.

Para inducir fructificación, los medios de cultivo que se utilizan son agar líquido, agar-papa, extracto de malta y Czapek.³¹ Éstos permiten el aislamiento de hongos saprófitos y patógenos como los *Mucolares*.²³

Carrada Bravo publica en su artículo “Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento”, el uso de agar-papa y agar-extracto de malta como medios de cultivo.¹⁹ (Fig. 21).

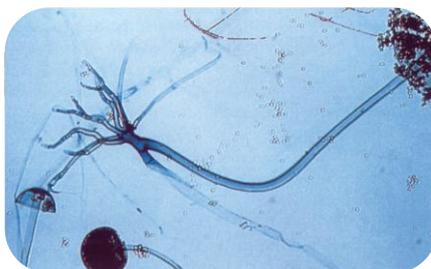


Fig. 21: Microcultivo agar-papa. En el centro se ve el esporangióforo (*esf.*) incurvado, remata en un esporangio relleno de esporas negras (derecha). El *esf.* nace de los rizoides hialinos. Se ve otra estructura en “gorro chino” (ángulo inferior izquierdo). Tinción azul de lactofenol x 300.

Fuente: Carrada Bravo T., Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento, Med Int Mex 2007; 23: Pp. 258.

Lass Flörl recomienda utilizar como medio de cultivo agar- dextrosa Sabouraud, incubado a 30-37°C por 3-5 días. ²⁵

Macroscópicamente, se observan hifas gruesas que cubren la totalidad del cultivo en placas o tubos con hifas laxas, de color grisáceo, manchadas con esporangios punteados de color castaño o negro. ²³ (Fig. 22).



Fig. 22: Cultivo de biopsia cutánea con crecimiento de hifas algodonosas.

Fuente: Spicer W.J., Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. Texto y atlas en color, 2ª edición, España, Ed. Elsevier, 2009, Pp. 76.

La identificación de cada género en los medios de cultivo se realiza al observar éstos al microscopio, ya que cada uno presenta diferentes características. *Rhizopus* tiene esporangióforos no ramificados con rizoides donde se origina el estolón, en la base del esporangióforo. *Mucor* presenta esporangióforos producidos en forma individual o ramificados, en su extremo tienen un esporangio redondo lleno de esporangiosporas. No tiene rizoides ni estolones. *Absidia* presenta rizoides que se originan entre los esporangióforos, son piriformes y presentan apófisis en la unión del esporangio. ^{8, 23} (Fig. 23).

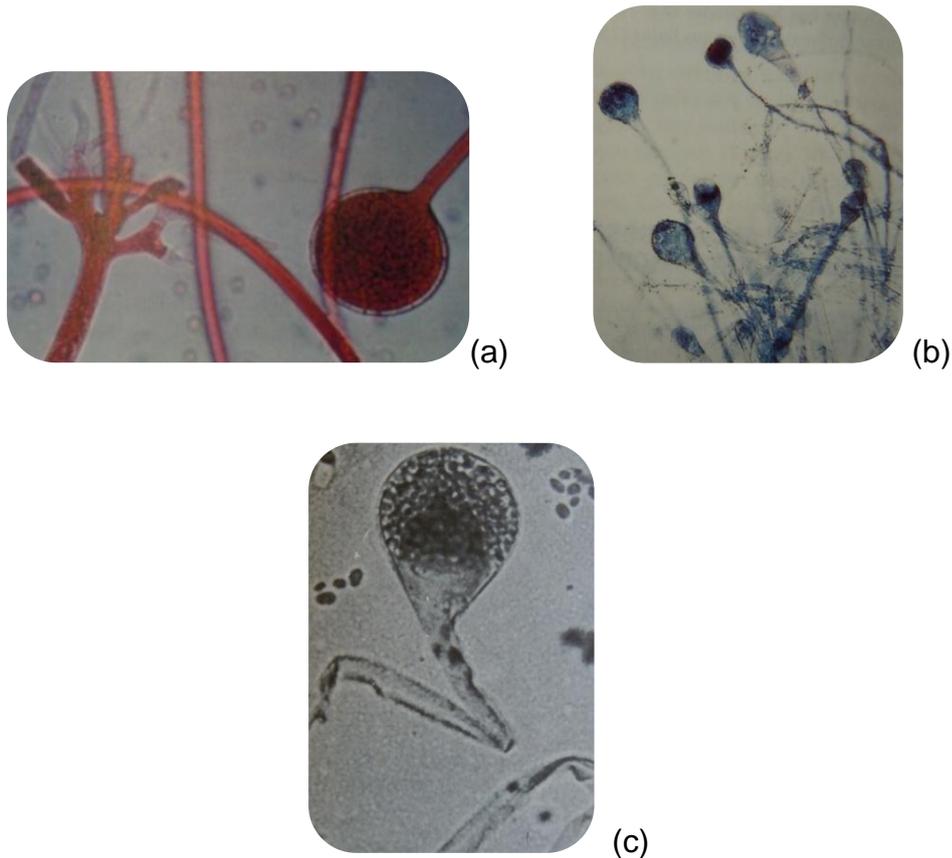


Fig. 23: Características de cada género (a) *Rhizopus*, (b) *Mucor*, (c) *Absidia*

Fuente: (a) Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A., Microbiología médica, 5a edición, España, Ed. Elsevier, 2006, Pp. 794. (b) Forbes B.A., Sahm D.F., Weissfeld A., Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico, 12a edición, Argentina, Ed. Médica panamericana, 2009, Pp. 661. (c) Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover R.H., Manual of clinical microbiology, 6a edición, USA, Ed. ASM Press, 2005, Pp. 817,819.

3. Histopatológico

Para la detección microscópica directa de los hongos en muestras clínicas se utilizan las tinciones de hematoxilina & eosina (H&E), ácido peryódico de Schiff (PAS) o metenamina plateada de Gomori-Grocott para las muestras de los tejidos. Sustentadas en la presencia de quitina y polisacáridos en la pared fúngica. Las paredes de las hifas son delgadas, se tiñen débilmente con GMS.^{1, 3, 7, 9, 14, 19, 22, 23, 25, 29} (Fig. 24).

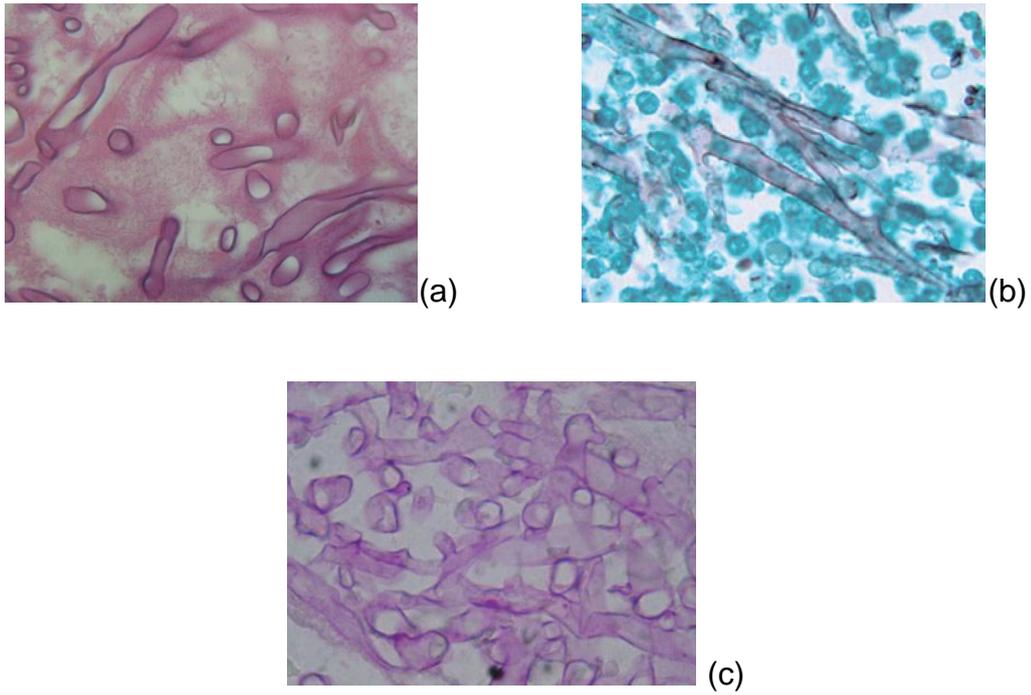


Fig. 24: Tinciones para las muestras de tejidos. (a) H&E, (b) Metenamina-plata, (c) PAS.

Fuentes: (a) Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A., Microbiología médica, 5a edición, España, Ed. Elsevier, 2006, Pp.794. (b) Alonso G., Fernández García D., Reyes García R., Muñoz Torres M., Diabetes mellitus y mucormicosis rinocerebral: una asociación de mal pronóstico, *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(6), Pp. 388. (c) Lass-Flörl C., Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis, *Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2009, 15 (Suppl. 5), Pp. 62.

La hematoxilina & eosina permite identificar la estructura del hongo, la presencia de células debido a la infección, y daño a tejidos adyacentes.

Tinción	Uso	Tiempo requerido	Ventajas	Desventajas
Tinción con metenamina de plata	Detección de hongos en cortes histológicos	1 hora	Es la mejor tinción para detectar los elementos de los hongos	Requiere un método de tinción especializado que no se consigue con facilidad en los laboratorios de microbiología
Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS)	Detección de hongos	20 minutos; 5 minutos adicionales si se utiliza un colorante de contraste	Tiñe bien los elementos de los hongos, hifas de los hongos filamentosos y las levaduras pueden distinguirse con facilidad	No se tiñen bien las especies de <i>Nocardia</i>

Las hifas son aplanadas moniliáceas, anchas, atabicadas o con reducido número de tabiques, grandes (10-20µm de diámetro), presentan un contorno irregular, pleomorfas. ^{3, 5, 7, 10, 22, 25, 29}

El patrón de ramificación de las hifas es irregular y las ramificaciones suelen surgir de las hifas progenitoras a ángulos rectos, pared celular.^{3, 5, 7, 10, 22, 25, 29}

Las muestras de los tejidos observadas con el microscopio, presentan inflamación intensa con respuesta de neutrofilos polimorfonucleares,^{7, 25, 29} vasculitis inflamatoria que compromete arterias y venas, necrosis tisular, trombosis y hemorragia.^{3, 10, 29, 30}

En los casos más crónicos, se observa infiltración de células mononucleares y ocasionalmente células gigantes.²⁹

4. Examen directo

Este método es utilizado para el diagnóstico rápido. Las muestras son preparadas con hidróxido de potasio al 10% (KOH) o blanco calcoflúor. Éstas permiten la detección rápida de los elementos que conforman los hongos.²³ Se observan hifas atabicadas, gruesas (10-20µm de diámetro) y ramificadas en ángulo recto. El hidróxido de potasio al 10% elimina detritus epiteliales y permite observar mejor la estructura del hongo.^{1, 9, 22, 23, 29, 42} (Fig.25).

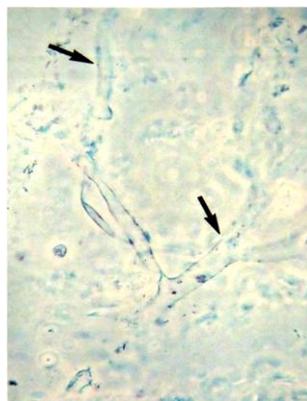


Fig. 25: Preparado de hidróxido de potasio de esputo que muestra las porciones fragmentadas (flechas) de hifas gruesas, predominantemente no tabicadas de especies de *Rhizopus*. Microscopia de contraste de fase.

Fuente: Forbes B.A., Sahm D.F., Weissfeld A., Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico, 12a edición, Argentina, Ed. Médica panamericana, 2009, Pp. 638, 642-647, 660, 661.

5. Otros

En la actualidad no se cuentan con las pruebas basadas en antígenos proteicos, amplificación de ácidos nucleicos y serología específicas para los cigomicetos, por lo cual son métodos no utilizados para el diagnóstico.^{22, 25}

A pesar de esto, algunos investigadores japoneses observaron que los niveles séricos de IgE y anticuerpos IgE Mucor estaban relacionados con la invasión de mucormicosis orbital.²⁵

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL;
DIAGNÓSTICO, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.



CAPÍTULO III

Tratamiento

CAPÍTULO III

Tratamiento

El tratamiento para erradicar la mucormicosis rinocerebral debe ser individualizado, brindarse oportunamente, ya que de éste depende la erradicación de la infección y el pronóstico de vida del paciente. Éste consiste fundamentalmente en tres maniobras principales, que son: el tratamiento de la enfermedad de base, terapia antifúngica sistémica y desbridamiento quirúrgico,^{3, 15, 17, 19, 22} dependiendo de la extensión de la infección. También se están llevando a cabo otras maniobras que aunadas al tratamiento inicial contribuyen al éxito del tratamiento y a la rehabilitación del paciente.

1. Estabilización sistémica

La primera maniobra que debe de realizarse es estabilizar la condición sistémica del paciente, la cual está alterada por una enfermedad de trasfondo, ya que deben reducirse los factores de riesgo. Debe realizarse la corrección de la hiperglicemia y acidemia lo antes posible, la dosis de drogas inmunosupresoras, incluyendo esteroides deben ser disminuidas e inclusive suspendidas y productores de neutropenia (mostaza nitrogenada, antagonistas del ácido fólico, vinblastina, colchicina).^{2, 5, 17, 19, 29}

2. Farmacológico

El medicamento antifúngico de elección es la anfotericina B intravenosa, ya que ha demostrado gran eficacia contra los *Mucorales*, hasta en el 50% de casos.¹⁶

La anfotericina B, es un antimicótico de amplio espectro, se une en más de 90% a proteínas séricas. La mayor parte se degrada, pero cierta cantidad es excretada por orina.⁴² Se une al ergosterol y altera la permeabilidad de la célula por la formación de poros en su membrana, permitiendo que escapen moléculas pequeñas.^{42, 43} (Fig. 26).

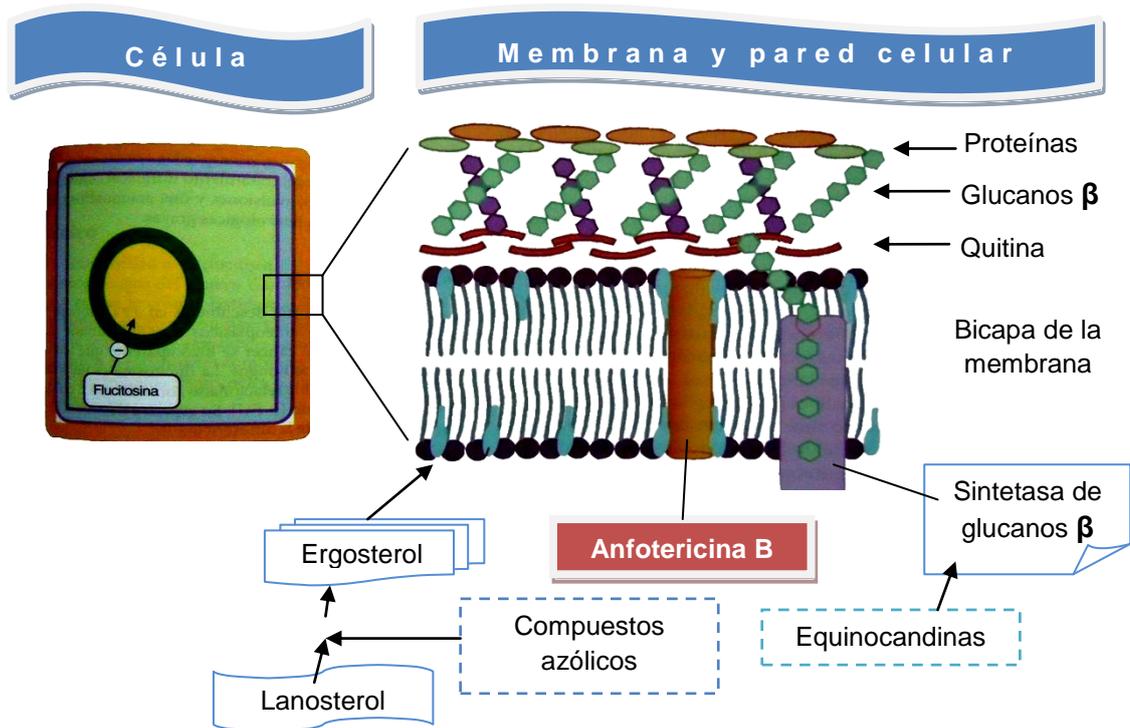


Fig. 26: Sitio de acción de la anfotericina B.

Fuente: Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J., Farmacología básica y clínica, 11ª edición, China, Ed.

McGraw-Hill, 2009, Pp. 837.

Las principales reacciones agudas son fiebre y escalofrío. Puede ocurrir taquipnea e hipotensión moderada, rara vez hay broncoespasmo o anafilaxia verdadera. El tratamiento previo con paracetamol oral o glucocorticoides intravenosos disminuye las reacciones.⁴³

Cuando la dosis acumulativa es mayor de 3-4gr, puede presentarse deterioro permanente de la función renal. También puede ocurrir acidosis tubular renal y pérdida de K y Mg.⁴³

Se recomienda la anfotericina B en dosis de 1.0 a 1.5 mg/kg por día, durante 10-12 semanas.^{1, 2, 17, 19, 29} Su desventaja es la nefrotoxicidad, por tal motivo, es conveniente monitorizar la función renal, así como función hepática, no sobrepasando niveles de creatinina de 3.0 mg/dL. En caso que esto suceda y sea necesario continuar el uso del fármaco, se valorará el inicio de una diálisis renal.³

Sandeep Mohindra y cols., realizaron un estudio en 27 pacientes con mucormicosis rinocerebral, a 23 de los cuales se les administró 1mg/kg de anfotericina B vía intravenosa primero durante 1 hora y al no observar reacciones adversas se administró cada 12 horas, hasta completar 1mg diario.¹⁰

También, se emplea anfotericina B liposomal, con el objetivo de mejorar la solubilidad de las moléculas y así disminuir la nefrotoxicidad, manteniendo su eficacia clínica.^{1, 3, 13, 15} La dosis recomendada es de 3-5 mg/kg/día.¹⁷ Sin embargo, debido a su alto costo se reserva para pacientes con niveles de creatinina mayores de 2,5 mg/dl.¹⁷

Se trata de un compuesto fungistático con 2 lípidos, que se une al ergosterol de la pared celular del hongo, provocando problemas de permeabilidad, daño oxidativo y lisis celular.⁵

La anfotericina liposomal, la de dispersión coloidal o el complejo lipídico de anfotericina B; son de un precio más elevado, pero su eficacia fungicida es adecuada, incluso cuando ya existe una extensión intracerebral.³

Actualmente, se está considerando el pozoconazol oral como otra opción, demostrando ser efectivo sobretodo en pacientes a largo plazo. La duración del tratamiento aún no se encuentra definida y depende del control de la enfermedad, de muestras negativas y del control de la inmunosupresión.^{17, 25}

Es un compuesto azólico de amplio espectro con una eficacia de 60 a 70%.^{16, 42}

Se recomienda 800 mg/día, en tres o cuatro dosis divididas,^{16, 33, 42} la absorción mejora cuando se toma con alimentos ricos en grasa.

Se distribuye con rapidez en los tejidos y da como resultado cifras tisulares altas, pero concentraciones séricas relativamente bajas.

Los *Mucorales* son resistentes a los azoles o equinocandinas. El voriconazol carece de actividad frente a estos patógenos y se ha descrito recurrencia de la infección durante el tratamiento en pacientes sometidos a TMO que recibían profilaxis con este fármaco.²²

Debido a la presencia de quitina y alto contenido de polisacáridos en su pared, los hongos se muestran resistentes al tratamiento con álcali.⁹

3. Desbridamiento quirúrgico

Éste debe realizarse tan pronto lo permita la condición sistémica del paciente.

El desbridamiento quirúrgico suele ser agresivo, pudiendo causar la desfiguración facial del paciente. Se recomienda para eliminar todo el tejido necrótico y delimitar la extensión de la infección.²⁹ (Fig. 27).



Fig. 27: Postdesbridamiento quirúrgico.

Fuente: C.M.F. Luis Maldonado Torres, Centro médico nacional "La Raza", IMSS.

La cirugía endoscópica es una excelente terapia en casos seleccionados de lesiones iniciales endonasales.^{5, 15}

Dependiendo de la extensión de la infección, puede requerirse maxilectomía parcial o total, resección de cartílagos nasales, etmoidectomía, excenteración orbitaria y resección craneofacial.^{1, 3, 17, 28}

El procedimiento quirúrgico de hemimaxilectomía, puede realizarse mediante abordaje tipo Weber-Ferguson.³ (Fig. 28).



Fig. 28: Hemimaxilectomía.

Fuente: Vargas Apáez O.J., Miranda Villasana J.E., Baldomero Hernández, [Hemimaxilectomía en mucormicosis rinocerebral. Caso clínico](#), Revista Odontológica Mexicana 2009; 13 (1), Pp. 49.

La exéresis orbitaria se podrá realizar en aquellas situaciones con gran afectación ocular, ceguera y oftalmoplejía.⁵

En algunas ocasiones se realiza cirugía extraoral para mejorar la visión de las lesiones causadas por mucor. En el abordaje de fosa pterigomaxilar, puede complementar la visión a través del Caldwell Luc.¹⁵

Se debe programar un segundo tiempo quirúrgico entre 48-72 horas para verificar si hay o no enfermedad residual.¹⁷

4. Terapias de apoyo

El propósito de las terapias de apoyo es mejorar la respuesta inmunológica de los huéspedes inmunosuprimidos, entre las que se encuentran los agentes estimuladores de colonias de neutrófilos que aumentan el conteo de éstos consiguiendo una pronta restitución de la inmunidad celular; sin embargo, su beneficio aún está en discusión.¹⁵

La terapia con oxígeno hiperbárico, fue descrita desde la década de 1970,⁴⁴ debido a su efecto fungicida; incrementando la tensión de oxígeno en las células fagocíticas y la decreción local de la acidosis, por lo tanto, disminuye el crecimiento del hongo.^{1, 5, 7, 16, 21, 44}

En los pacientes inmunocomprometidos el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF, por sus siglas en inglés), ha sido postulado como coadyuvante del tratamiento.³

El uso de factores estimulantes de colonias de neutrófilos ayuda a la mejor restitución de la inmunidad celular.⁵

También suele emplearse el tratamiento con quelantes de hierro como deferiprone, etc. y oclusión carotídea; sin embargo, no mejoran la mortalidad y existen pocos casos reportados.^{1, 13}

5. Rehabilitación protésica maxilofacial

Esta etapa del tratamiento, permite al paciente integrarse nuevamente con su entorno social, así como mejorando su calidad de vida, aspecto físico y situación psicológica. Se realiza por medio de cirugía reconstructiva y prótesis maxilofacial (obturador quirúrgico).^{29, 45}

(Fig. 29).



Fig. 29: Rehabilitación maxilofacial
Fuente: Dr. Alejandro Benavides Ríos,
Rehabilitación bucal, maxilofacial e
implantología de Posgrado de la Facultad
de Odontología, UNAM

Los obturadores quirúrgicos separan la cavidad oral de la cavidad nasal ante una maxilectomía parcial o total.

En 1531 Ambrosio Paré realizó la primera prótesis para un defecto adquirido de paladar.⁴⁵

El diseño de un obturador será exitoso cuando éste restaura funcionalmente a los pacientes, el remanente de las estructuras anatómicas es utilizado para maximizar el soporte, la estabilidad y la retención del obturador. La rehabilitación protésica puede estar desfavorecida cuando el defecto es muy amplio, poniendo en juego la funcionalidad, retención y estabilidad.⁴⁵

En el caso de la mucormicosis rinocerebral, el obturador debe colocarse cuando el paciente se encuentra estable y se ha comprobado que la infección se erradicó por completo y el proceso de cicatrización se ha logrado.

El procedimiento para la realización de un obturador consiste en:⁴⁵

1. Toma de impresiones con un hidrocoloide irreversible para obtener modelos de estudio y fabricar portaimpresiones individuales con acrílico autopolimerizable.
2. Toma de impresiones fisiológicas con hule de polisulfuro.
3. Obtención de modelos de trabajo.

4. Obtención de relaciones craneomandibulares.
5. Articulación de los modelos de trabajo en un articulador de valores promedio semiajustable, ya que ante la pérdida de alguna parte del maxilar es muy complejo hacer rehabilitaciones ortognáticas, por lo que se considera prudente hacer rehabilitaciones protésicas funcionales más que ideales.
6. Articulación de dientes de 22° en cera.
7. Pruebas de dientes montados en cera, en la boca de los pacientes.
8. Procesado y terminado de las prótesis y pruebas en boca.
9. Diseño de pantalla vestibular para el descolapsamiento quirúrgico del tercio medio de la cara.

Posteriormente se realiza la intervención quirúrgica para la cirugía reconstructiva y colocación del obturador quirúrgico. (Fig. 30).



Fig. 30: (a) Cirugía reconstructiva y (b) colocación del obturador quirúrgico.

Fuente: Dr. Alejandro Benavides Ríos, Rehabilitación bucal, maxilofacial e implantología de Posgrado de la Facultad de Odontología, UNAM

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL;
DIAGNÓSTICO, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.



CAPÍTULO IV

Complicaciones

CAPÍTULO IV

Complicaciones

La mucormicosis rinocerebral se caracteriza por su alto índice de morbilidad y mortalidad.¹⁰ En tan solo 2 semanas el paciente puede fallecer.¹⁸ Los factores determinan el resultado en todos los pacientes son: el estado inmunológico del paciente, grado de invasión de la micosis, el diagnóstico precoz y el tratamiento pronto y agresivo.^{17, 29}

Un diagnóstico y tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad, curan 50 a 70% de los pacientes.⁷

A pesar del tratamiento, el pronóstico es desfavorable y la mortalidad es de un 25-75%.^{1, 3, 13, 19, 22} La mortalidad es del 10% cuando se encuentra en los senos paranasales y el porcentaje aumenta cuando se involucra la órbita y es casi del 100% cuando se presenta compromiso cerebral.^{1, 11, 17, 44, 35}

En un estudio realizado por Sandeep Mohindra y cols., los pacientes que fallecieron fueron a causa de septicemia piógena, meningoescefalitis, falla renal y disfunción multiorgánica.¹⁰ En el 81% de los casos, la mortalidad se asocia a la cetoacidosis diabética.¹⁶

Estudios recientes han declarado que hasta el 85% de los pacientes pueden ser exitosamente tratados.²⁹ Es mejor en diabéticos porque su trastorno básico (cetoacidosis) suele ser controlable,²⁴ contrario a lo mencionado por Acosta-Chacaltana y cols.

Kinn ha sugerido la existencia de una infección crónica durante meses o años después del control inicial de la afección. Esta forma representa el 5.6% de los casos reportados de mucormicosis rinocerebral.⁷

CONCLUSIONES

La mucormicosis rinocerebral ocupa el tercer lugar de las infección micóticas invasivas; sin embargo, los casos que se presentan son raros.

Debemos estar conscientes que esta infección es letal y que se presenta en pacientes diabéticos o con algún tipo de inmunocompromiso, desafortunadamente los casos de mucormicosis rinocerebral pueden aumentar, ya que los factores de riesgo como la diabetes, cáncer e inmunocompromiso son de las primeras enfermedades que se presentan actualmente en la población.

El conocer que esta infección es de origen micótico, de evolución rápida, y la población más susceptible nos indica que debemos estar alerta para poderla diagnosticar de forma precoz y remitir con los especialistas para su tratamiento oportuno, ya que de llevarse a cabo, el paciente tiene porcentaje de sobrevivir.

Diario convivimos con los hongos causantes de la mucormicosis rinocerebral, pero el correcto funcionamiento del sistema inmunológico contribuye a la eliminación de las esporas de nuestro organismo.

Debemos tener muy en cuenta que la mucormicosis rinocerebral es una infección muy agresiva, de rápida progresión y mortal, por lo cual es de suma importancia el diagnóstico precoz y ante cualquier sospecha, remitir con el especialista adecuado.

Aunque las primeras manifestaciones no se presentan en cavidad oral, existen otras manifestaciones que nos pueden hacer sospechar de la presencia de mucormicosis en algún paciente.

Se debe tener presente que la diabetes ocupa de los primeros lugares de enfermedades en la población mexicana, y de desafortunadamente este sector de la población suele ser más vulnerable a dicha infección.

Si tenemos el conocimiento de esta enfermedad, podremos contribuir a que las tasas de mortalidad disminuyan; así como hacer consciente a la población de los riesgos de no cuidar su salud.

FUENTE DE INFORMACIÓN

1. Alonso G., Fernández García D., Reyes García R., Muñoz Torres M., Diabetes mellitus y mucormicosis rinocerebral: una asociación de mal pronóstico, Endocrinol Nutr. 2006; 53(6):387-9.
2. Méndez Tovar L.J., Mucormicosis. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/mucormicosis.html>
3. Vargas Apéaz O.J., Miranda Villasana J.E., Baldomero Hernández, Hemimaxilectomía en mucormicosis rinocerebral. Caso clínico, Revista Odontológica Mexicana 2009; 13 (1): 47-52.
4. Romero-Zamora J.L., Bonifaz A., Sánchez C.J., Lagunas-Ramírez A., Hidalgo-Loperena H., Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos, Rev Med Hosp Gen Mex 2000; 63 (3): 178-184.
5. Artal R., Ágreda B., Serrano E., Alfonso J.I., Vallés H., Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos, Acta Otorrinolaringol Esp.2010; 61(4):301–305.
6. Cruz Belmary A., Pérez Pamy S., Pérez Eneida C., Roviroso Sucell V., Mucormicosis ocular, Rev Cubana Oftalmol, 2010, 20(2): 1-7.
7. Escajadillo J.R., Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello, 3ª edición, México, Ed. Manual moderno, 2009, Pp. 312, 313.
8. Spicer W.J., Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. Texto y atlas en color, 2ª edición, España, Ed. Elsevier, 2009, Pp. 76.
9. García C. P., Beltrán M. C., Guzmán D. A.M., León C. T.M.P., Arredondo A. M.P., Fonseca A. X., Diagnóstico rápido de dos casos de mucormicosis con tinción de blanco de calcoflúor, Rev. chil. Infectol, (4): 285-290.

10. Mohindra S., Mohindra S., Gupta R., Bakshi J., Kumar S., Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients, Journal Compilation Blackwell Publishing Ltd • Mycoses (2007), 50, 290–296.
11. Munir N., Jones N.S., Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management, The Journal of Laryngology & Otology (2007), 121, 192–195.
12. Richardson M., The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure, Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009, 15 (Suppl. 5), 2–9.
13. Torres Chávez T.J., Araiza Santibáñez J., Sánchez Pedraza V., Arellano Montaña S.A., Mucormicosis por Rhizopus azygosporus en paciente con diabetes mellitus tipo 2 y bocio tóxico difuso. Reporte de 1 caso, Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2):109-114.
14. Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover F.C., Manual of clinical microbiology, 6ª edición, USA, Ed. ASM Press, 2005 (1995), Pp. 809-819.
15. Iñiguez C. R., Cevo E. J., Fonseca A. X., Terapéutica de apoyo en la mucormicosis. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello, 66(3): 236-242.
16. Acosta-Chacaltana M., Navarro-Falcón M., Arévalo-Oropeza M., Manrique-Hurtado H., Mucormycosis in a diabetic patient, Rev Soc Peru Med Interna 2010; vol 23 (1), 28-30.
17. Ruiz Echeverri C., Pareja Triboni M., Mucormicosis rinocerebral: una mirada a la literatura, a propósito de un caso, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 30-35.
18. Safder S., Carpenter J.S., Roberts T.D., Bailey N., The “Black Turbinate” Sign: An Early MR Imaging Finding of Nasal Mucormycosis, Am J Neuroradiol, 2010, 31:771–74.
19. Carada Bravo T., Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento, Med Int Mex 2007; 23:256-60.

20. Solans Laqué R., Pérez López J., Bosch Gil J.A., Arteritis de células gigantes, Med Clin (Barc). 2006; 126(16):624-7.
21. Bailey B.J., Johnson J.T., Newlands S.D., Head & neck surgery Otorngology, Vol 1, 4^a edición, USA, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Pp. 386, 387.
22. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A., Microbiología médica, 5^a edición, España, Ed. Elsevier, 2006, Pp. 793-795.
23. Forbes B.A., Sahm D.F., Weissfeld A., Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico, 12^a edición, Argentina, Ed. Médica panamericana, 2009, Pp. 638, 642-647, 660, 661.
24. Lee K.J., Otorrinolaringología, cirugía de cabeza y cuello, 7^a edición, México, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 2004, Pp. 1232.
25. Lass-Flörl C., Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis, Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009, 15 (Suppl. 5), 60–65.
26. Dannaoui E., Molecular tools for identification of Zygomycetes and the diagnosis of zygomycosis, Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009, 15 (Suppl. 5), 66–70.
27. Cuenca-Estrella M., Bernal-Martinez L., Isla G., Gomez-Lopez A., Alcazar-Fuoli L., Buitrago M.J., Incidence of zygomycosis in transplant recipients, Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009, 15 (Suppl. 5), 37–40.
28. Papadogeorgakis N., Parara E., Petsinis V., Vourlakou C., A Case of Successfully Treated RhinocerebralMucormycosis: Dental Implications, International Journal of Dentistry, 2010, 1-4.
29. Portugal Vivanco J., Torres E., Pachas Mendoza J., Minauro Veliz C., Faverio J.M., Mucormicosis: diagnóstico y tratamiento, Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna,(on line) Vol.13, N°3, 2000.
30. Mohammadi G., Maxillary sinus mucormycosis mimicking sinus malignancy, Pak J Med Sci 2009 Vol. 25 No. 5, 872-874.

31. Ibrahim A.S., Edwards Jr J.E., Fu Y., Spellberg B., Deferiprone iron chelation as a novel therapy for experimental mucormycosis, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 58, 1070–1073.
32. Miller N.R., Newman N.J., Biousse V., Kerrison J.B., Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6ª edición, USA, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Pp. 2794-2802.
33. Cornely O.A., Vehreschild J.J., Rüpung M. J. G. T., Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole, Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009, 15 (Supl. 5), 77–81.
34. De los Santos Moreno A., Romero Cores P., García Benítez J.C., Caro Gómez N., Girón González J.A., Micosis en pacientes neutropénicos e inmunosuprimidos, Medicine. 2010; 10(53):3569-74.
35. Guerrero Palma M.A., Ávila Espín L., Fernández Pérez A., Moreno León J.A., Micosis nasosinusal invasiva por *Chrysosporium tropicum*, Acta Otorrinolaringol Esp. 2007; 58(4):164-6.
36. Dimitrakopoulos I., Lazaridis N., Asimaki A., Craniofacial invasive Aspergillosis in an immunocompetent patient: A case report, J Oral Maxillofac Surg, 2005, 63:Pp. 845-848.
37. Abello P., Otorrinolaringología, España, Ed. Doyma, 1992, Pp. 371-379.
38. Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Larry Jameson J., Loscalzo J., Harrison, principios de medicina interna, 17ª edición, México, Ed. McGraw-Hill, 2010, Pp.1261-1265.
39. Topazian, Oral and Maxillofacial infections, 2ª edición, Estados Unidos de Norte America, Ed. Saunder Company, 1987, Pp.265-267, 276.
40. Pavlovich Peter, Looi Audrey, Rootman Jack, Septic Thrombosis of the Cavernous Sinus: Two Different Mechanisms, Orbit, 2006, 25:39–43.
41. Arenas Guzmán R., Micología médica ilustrada, 3ª edición, China, Ed. Mc Graw-Hill, 2008, Pp. 253-255.

42. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J., Farmacología básica y clínica, 11ª edición, China, Ed. McGraw-Hill, 2009, Pp. 836-838, 841.
43. Brunton L.L., Parker K.L., Blumenthal D.K., Buxton I.L.O., Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, México, Ed. McGraw-Hill, 2009, Pp. 798-800.
44. Tragiannidis A., Groll A.H., Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis, Journal Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009, 15 (Suppl. 5), 82–86.
45. Benítez Martínez A.L., Jiménez Castillo R., Benavides Ríos A., Prótesis quirúrgica para descolapsar el tercio medio facial secundario a una maxilectomía: Presentación de 2 casos clínicos, Revista odontológica mexicana, Vol. 14, Núm. 4, 2010, Pp 244-248.