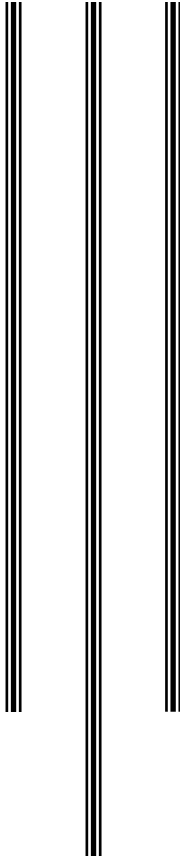




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Análisis de los factores que afectan la
sobrevida en pacientes con
rinosinusitis fúngica invasiva
pediátrica.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

OTORRINOLARINGOLOGÍA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Alejandro Azamar Segura

TUTOR:

Dr. Carlos De la Torre González



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. En C. Gabriela Tercero Quintanilla
Psicóloga Adscrita al Departamento de Psiquiatría y
Medicina del Adolescente.
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Carlos de la Torre González
Jefe de servicio de Otorrinolaringología pediátrica.
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DEDICATORIAS

A mi esposa Natalia, sin tu apoyo este camino no hubiera sido posible, gracias por siempre estar y motivarme a seguir adelante, siempre juntos.

A mis padres, sin su motivación y sus palabras de aliento este camino hubiera sido muy distinto.

A mis maestros: El Dr. De la Torre, la Dra. Alicia Álvarez, el Dr. Hiram Neri, el Dr. Mantilla en su tiempo y ahora la Dra. Cristina Cortés; por su confianza, por creer en mí, por motivar a sus alumnos a sacar lo mejor de sí mismos, estaré siempre agradecido con ustedes por sus enseñanzas y por su excelente calidad humana.

INDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. ANTECEDENTES.....	7
4. MARCO TEÓRICO.....	9
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
7. JUSTIFICACIÓN.....	16
8. OBJETIVOS.....	17
9. HIPÓTESIS.....	18
10. METODOLOGÍA.....	19
11. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	21
12. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
14. RESULTADOS.....	22
15. DISCUSIÓN.....	33
16. CONCLUSIONES.....	36
17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	37
18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	38
19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
20. ANEXOS.....	42

1. RESUMEN

Introducción. La rinosinusitis aguda fúngica invasiva (RSFI) es una infección potencialmente fatal de la nariz y los senos paranasales que se desarrolla en pacientes inmunocomprometidos secundario a agentes fúngicos oportunistas. Incluso con un tratamiento oportuno, la mortalidad descrita en la literatura oscila entre el 18 y 80%.

Objetivo. Analizar los factores que influyen en la sobrevida de los pacientes pediátricos afectados por rinosinusitis aguda fúngica invasiva.

Resultados. Se incluyeron un total de 18 pacientes, 12 niños y 6 niñas. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 8.7 años (rango 4 meses a 17 años), y la mortalidad general fue del 56%. La causa más común de inmunocompromiso fue leucemia linfoblástica aguda. Los factores que afectaron negativamente la sobrevida fueron: la presencia de fiebre ($p=0.002$), ulceración del paladar ($p=0.018$) y tiempo entre diagnóstico y cirugía mayor a 7 días. Los factores que afectaron positivamente la sobrevida fueron: haber realizado cirugía por abordaje endoscópico ($p=0.018$) y el uso de anfotericina B sistémica por más de 21 días ($p=0.023$).

Conclusión: El diagnóstico apropiado, debridamiento quirúrgico oportuno y uso por más de 21 días de anfotericina B sistémica, son esenciales para mejorar la sobrevida. La presencia de fiebre y ulceración del paladar se asocian a mortalidad.

2. INTRODUCCIÓN.

La rinosinusitis aguda fúngica invasiva (RSFI) pediátrica es una infección potencialmente fatal vista en pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa. La infección se caracteriza por la infiltración agresiva de la submucosa de la nariz y senos paranasales por agentes fúngicos. Estos organismos desarrollan invasión de los vasos sanguíneos y necrosis, extendiéndose rápidamente hacia estructuras adyacentes como la órbita y el sistema nervioso central. (1-3).

Las enfermedades malignas hematológicas, anemia aplásica, hemocromatosis, diabetes mellitus descontrolada, uso crónico de esteroides sistémicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, quimioterapia y empleo de inmunosupresores posterior a trasplante de médula ósea o de cualquier otro órgano son los factores predisponentes que se asocian frecuentemente al desarrollo de rinosinusitis fúngica invasiva pediátrica. (4,5).

La información epidemiológica en la población pediátrica es limitada. Sin embargo, en la población adulta, la incidencia estimada es de 1.77 por cada 1000 pacientes con una enfermedad hematológica subyacente (1,6).

Los agentes infecciosos más comúnmente implicados en esta infección son *Aspergillus* en 47% de los casos, seguido de *Mucorales* en 8%, *Alternaria* 8 %; otros patógenos como *Fusarium* son menos frecuentes (4).

La mortalidad es variable dependiendo de la serie revisada, sin embargo, oscila entre el 18 y el 80%. Incluso con tratamientos oportunos, la mortalidad más baja reportada en la literatura mundial es del 18% (3,7).

El diagnóstico oportuno, debridamiento quirúrgico y uso de terapia antifúngica sistémica basada en resultados de cultivo proveen las mejores posibilidades de sobrevida (8).

El objetivo principal de este estudio fue analizar los factores que determinan mejor sobrevida en los pacientes pediátricos con RSFI teniendo como fundamento la elevada mortalidad de esta enfermedad.

3. ANTECEDENTES

La rinosinusitis aguda fúngica invasiva (RSFI) es una enfermedad agresiva con una alta mortalidad. Sin embargo, existe información limitada con respecto a la población pediátrica, resultando en falta de consenso en el tratamiento y factores pronósticos de la enfermedad. A la fecha, esta es la serie más grande de pacientes pediátricos con RSFI atendidos en un solo centro hospitalario.

Existen formas invasivas y no invasivas de la enfermedad. Mientras que en la forma no invasiva no se evidencian hifas en la submucosa, en la forma invasiva es evidente su presencia y se manifiesta con una presentación clínica más agresiva. ^(1,2)

Este padecimiento se define como la infiltración agresiva, usualmente fatal, de microorganismos fúngicos hacia la submucosa de la nariz y senos paranasales. Ocurre en pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa, por ejemplo, enfermedades hematológicas malignas, uso de quimioterapia, uso de inmunomoduladores de forma crónica, etc.

La incidencia en población pediátrica es escasa; en la población adulta, se calcula en 1.77 por cada 1000 pacientes con enfermedad hematológica subyacente.

Sus manifestaciones clínicas usualmente ocurren con desarrollo súbito y evolución rápidamente progresiva. Entre los signos y síntomas más frecuentes se encuentran fiebre, dolor facial, epistaxis y obstrucción nasal. El desarrollo de visión borrosa, proptosis y deterioro neurológico son datos sugestivos de extensión extrasinusal, principalmente hacia la órbita y sistema nervioso central ^(3,9).

El desarrollo de la enfermedad ocurre en días, y afecta por lo general vasos sanguíneos con diseminación sistémica ⁽²⁾.

Cuando existen datos de sospecha, deberá efectuarse a la brevedad exploración de la cavidad nasal en forma exhaustiva, preferentemente con endoscopía nasal, que permite valorar la presencia de costras, tejido de granulación o incluso franco tejido de necrosis con coloración gris, negra o blanquecina que habitualmente se visualizan en la cabeza de cornete medio e inferior ⁽³⁾. No obstante, este método de exploración puede ser difícil en pacientes pocos cooperadores.

Los estudios de gabinete como la tomografía computada y la resonancia magnética son de utilidad en el diagnóstico. Los reportes actuales indican que la resonancia

puede ser más útil que la tomografía en el diagnóstico de la RDFI. Se estima una sensibilidad para la resonancia de 85% y para la tomografía de 57 a 69% ⁽⁶⁾.

La tomografía computada puede mostrar erosión ósea u ocupación de los senos paranasales y tejidos blandos, con engrosamiento de la mucosa de los senos paranasales junto con el piso nasal y pared lateral nasal, mientras que los hallazgos encontrados en la resonancia magnética pueden incluir obliteración periantral del tejido graso y falta de realce de la mucosa de los senos paranasales con el gadolinio ⁽⁶⁻⁸⁾. Sin embargo, estos hallazgos se observan únicamente en etapas avanzadas de la enfermedad.

El estándar de oro para diagnosticar RSFI es la toma de biopsia con la demostración del hongo. Los agentes más comúnmente encontrados incluyen *Aspergillus*, *Zygomycetes* y *Fusarium* entre otros. ^(2,9,10).

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento debe ser oportuno, e incluye una combinación de debridamiento quirúrgico, antifúngico sistémico y restauración, en medida de lo posible, de la función inmunológica del huésped. ^(5,9).

A pesar de estas medidas agresivas, la mortalidad general reportada es variable, pero es tan alta como el 50-80% de los casos. ^(5,9,10).

Debido a la falta de datos en la población pediátrica, se requieren más estudios que permitan evaluar los factores que podrían incidir en la sobrevida de los pacientes.

En esta investigación se analizaron los datos demográficos, presentación clínica, tratamiento quirúrgico y resultados en pacientes pediátricos tratados en un hospital de tercer nivel con diagnóstico de RDFI, con el fin de poder identificar los factores predictores de mortalidad, y de aquellos que puedan mejorar la sobrevida.

4. MARCO TEÓRICO

La RSFI es una enfermedad grave, que se presenta casi siempre en pacientes inmunocomprometidos. En los niños, casi siempre es secundaria a enfermedades malignas hematológicas, y muestra elevada morbi-mortalidad ⁽¹⁻³⁾.

Puede categorizarse en formas invasivas y no invasivas con base en los hallazgos histopatológicos. Estas manifestaciones también dependen del estado inmunológico del huésped. ⁽²⁾.

La rinosinusitis fúngica aguda rápidamente progresiva ocurre en pacientes con compromiso inmunológico severo, mientras que la forma crónica, invasiva o no invasiva, puede presentarse en pacientes con sistema inmune intacto ⁽²⁾.

Las formas no invasivas incluyen: la bola fúngica, en la cual el sistema inmune no es ni sobre ni hipo reactor; y la rinosinusitis fúngica eosinofílica, que es secundaria a la hiperrespuesta hacia los hongos, ya sea alérgica o no alérgica ⁽²⁾.

Se hace una distinción con la rinosinusitis eosinofílica con mucina, en la cual no se evidencian patógenos fúngicos por evaluación histopatológica, y los pacientes presentan asma, hipersensibilidad a la aspirina y alergias alimentarias. En algunos casos, se presentan de manera simultánea más de una manifestación. ⁽²⁾.

La infección se caracteriza por infiltración submucosa de microorganismos fúngicos desde la nariz y senos paranasales con fácil extensión hacia estructuras subyacentes como la órbita y estructuras intracraneales. ⁽⁴⁻⁶⁾.

Los factores predisponentes más comúnmente asociados al desarrollo de la enfermedad son los padecimientos malignos hematológicos, anemia aplásica, hemocromatosis, diabetes mellitus descontrolada, uso crónico de esteroides y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Los pacientes con RSFI se infectan principalmente por especies de la orden *Mucorales* (se incluyen *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Rhizopus*) y *Aspergillus* ⁽¹⁴⁾. Existen en la naturaleza aproximadamente 900 especies de *Aspergillus*. Entre los humanos, el *Aspergillus fumigatus* es el más común ⁽⁵⁾.

Estos microorganismos normalmente se encuentran en el polvo, suelo e incluso, en la mucosa de las vías respiratorias superiores de individuos sanos. Pueden

convertirse en microorganismos patógenos en los pacientes inmunocomprometidos y proliferar en la cavidad nasosinusal produciendo isquemia y necrosis tisular. ⁽¹⁵⁾

Los *Mucorales* invaden la nariz, pulmones y sistema gastrointestinal de manera primaria, mientras que las especies de *Aspergillus* lo hacen en los pulmones y posteriormente se diseminan hacia otros órganos. ⁽¹⁵⁾

La RSFI se presenta como un cuadro inflamatorio de la nariz y senos paranasales, con evolución súbita y rápida, deterioro clínico y radiológico agresivo, hallazgos endoscópicos clásicos como costras, mucosa pálida y necrosis, sin embargo, en algunos casos solo se aprecian signos indistinguibles de rinosinusitis no fúngica como edema de la mucosa. ⁽¹⁵⁾

La sospecha de la enfermedad se establece cuando, en un paciente inmunocomprometido, existe desarrollo de fiebre y presencia de síntomas en nariz y senos paranasales, tales como edema orbitario, dolor facial u obstrucción nasal. Cerca de la mitad de los pacientes pueden acudir a valoración médica debido a hallazgos orbitarios como oftalmoplejía, proptosis y visión borrosa ⁽³⁾.

En el caso de infección por *Mucorales*, la anestesia de la mucosa nasal y mejillas es común y precede el desarrollo de las lesiones necróticas en la cavidad nasal. La cavidad oral debe ser examinada en todos los casos para descartar invasión al paladar duro. ^(6,7).

La sospecha clínica deberá complementarse con tomografía computada. En ocasiones los cambios vistos en la tomografía son indistinguibles de otras causas de rinosinusitis. En etapas avanzadas, la tomografía puede demostrar erosión ósea o invasión a tejidos blandos. Desafortunadamente, los estudios de imagen con hallazgos anormales son comunes en esta población inmunocomprometida. Un poco más del 42% de los pacientes con leucemia pueden tener hallazgos tomográficos anormales sin que necesariamente estén cursando con RSFI ⁽⁵⁾.

La resonancia magnética ha demostrado ser útil para el diagnóstico ^(6,7) y es más sensible que la tomografía para la detección de datos sugestivos de invasión hacia los tejidos adyacentes a los senos paranasales.

Debido a la posibilidad de falsos positivos en los estudios de imagen, el standard de oro para el diagnóstico sigue siendo la demostración del hongo ya sea mediante estudio histopatológico o cultivo micológico tomado de biopsia nasosinusal (Figura 1).

Las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos, como en el caso de niños con neutropenia severa secundaria a trasplante de medula ósea, pueden disminuir su frecuencia con el uso de sistemas de filtración de aire de alta eficiencia y medidas epidemiológicas como lavado de manos, métodos de barrera, etc. (10).

La exploración física endoscópica de rutina es apropiada para pacientes cooperadores; sin embargo, en pacientes más jóvenes y poco cooperadores puede ser necesaria la evaluación bajo anestesia general (15)

La especie de *Aspergillus* más comúnmente responsable de la enfermedad invasiva en los Estados Unidos es el *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus flavus* se asocia por lo general con una enfermedad más indolente, crónica e invasiva y muestra mayor prevalencia en algunas regiones geográficas como Sudan e India; en algunos casos puede manifestarse como enfermedad aguda invasiva sin importar la localización geográfica (8,9).

Los tratamientos y el pronóstico no difieren con base a la especie de *Aspergillus*, (que puede ser angioinvasivo, aunque por lo general no muestra una forma obliterativa como se aprecia en la mucormicosis). En casos aislados, pueden observarse infartos hemorrágicos si existe involucro cerebral. (10).

La mucormicosis es un término que designa enfermedad causada por cualquier especie del orden de los *Mucorales* en la clase de los *Zygomycetos*, pero la especie más virulenta y común es *Rhizopusoryzae*. La mucormicosis se ha ganado la reputación como la forma más aguda y fatal de las infecciones fúngicas conocida en los humanos. Los hongos crecen de manera rápida, y dentro de las primeras 24 horas, los cultivos de las especies de *Mucor* pueden crecer en su máximo esplendor. Es importante señalar que una vez establecida la sospecha diagnóstica, se debe de actuar de manera rápida. Las especies de *Mucor* tienen afinidad por la invasión vascular y obliteración de los vasos sanguíneos ocasionando isquemia. Especies inusuales como *Apophysomyces elegans*, pueden afectar a pacientes inmunocompetentes, pero usualmente el tratamiento es curativo (11,12).

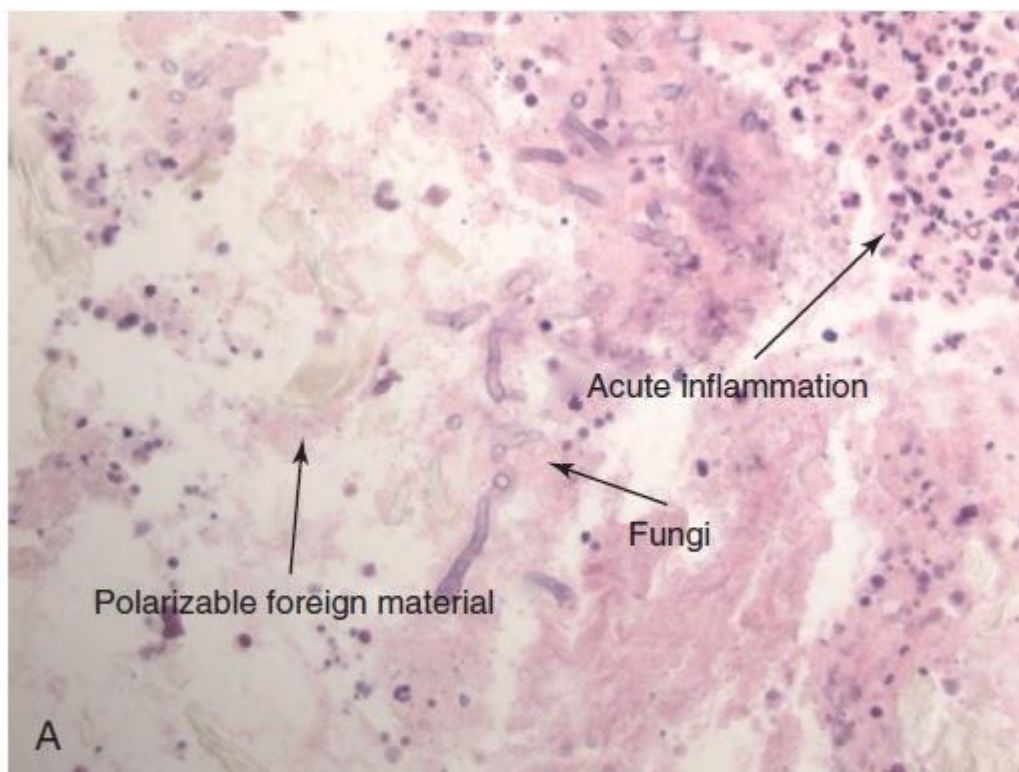


Figura 1. Corte histopatológico que muestra hongos asociado a tejido de necrosis con inflamación asociada. Imagen tomada de ÖzgüTarkan et al. Endonasal treatment of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised pediatric hematology-oncology patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2012; 76: 1458-1464.

El crecimiento de *Mucor* se facilita en condiciones acidóticas, y mientras el hongo crece, se favorece su propagación debido a su invasión vascular ocasionando isquemia. El uso de oxígeno hiperbárico en este escenario es teóricamente atractivo, debido a que disminuye la isquemia y la acidosis, pero no existen estudios controlados que prueben su eficacia. El oxígeno hiperbárico es una opción terapéutica benigna, que en estas condiciones que ponen en peligro la vida, podría complementarse al plan de tratamiento. Los pacientes con pobre control de su diabetes, particularmente en cetoacidosis diabética, están en riesgo de desarrollar mucormicosis. El suero humano normal puede inhibir el crecimiento de *Rhizopus*, mientras que el suero de pacientes con cetoacidosis diabética promueve el crecimiento de esta especie ^(13,14).

La susceptibilidad exagerada hacia la mucormicosis podría deberse a alteraciones en el acoplamiento de la transferrina que se observa en pacientes diabéticos, que le permiten al hierro sanguíneo estar más disponible para el hongo ⁽¹⁵⁾.

Los pacientes que reciben terapia renal con diálisis peritoneal o hemodiálisis también están en mayor riesgo de desarrollo de mucormicosis⁽¹⁶⁾.

La importancia del hierro en la fisiopatología de la mucormicosis se ha demostrado en escenarios clínicos y en estudios *in vitro*. El crecimiento de *Aspergillus* y *Candida* se afecta en mucho menor grado por la disponibilidad del hierro. ⁽¹⁷⁾.

Otras causas de inmunocompromiso también pueden desencadenar mucormicosis, e incluyen defectos o reducción en los neutrófilos y la inmunosupresión causada por esteroides. La cetoacidosis diabética es reversible, a diferencia de la leucemia o falla de la médula ósea, por lo que los pacientes diabéticos han mostrado mejor respuesta al tratar la causa subyacente del inmunocompromiso.⁽¹⁸⁾.

Los rangos de sobrevida en los pacientes con mucormicosis invasiva reflejan la variabilidad en la capacidad para revertir la causa subyacente de inmunocompromiso. La infección pulmonar, enfermedad maligna activa, neutropenia, altas concentraciones de hierro y ferritina se han vinculado a menor sobrevida ⁽¹⁶⁾.

Hasta el 80% de los pacientes diabéticos sobreviven, mientras que menos del 50% de los pacientes no diabéticos muestran sobrevida. ⁽¹⁶⁾·Una revisión sistemática demostró que los pacientes diabéticos, que recibían cirugía y eran tratados con anfotericina B sistémica, mostraban mejor sobrevida. ⁽¹⁹⁾.

El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son esenciales para un pronóstico favorable.⁽¹⁵⁾

El tratamiento incluye debridamiento quirúrgico, terapia antifúngica sistémica y manejo oportuno de la enfermedad subyacente que originó la inmunosupresión. ⁽¹⁵⁾

El debridamiento quirúrgico radical es definitivamente una modalidad de tratamiento importante para los casos avanzados, mientras que el debridamiento nasosinusal endoscópico y manejo de la enfermedad subyacente puede ser adecuado para los pacientes con RSFI y lesiones limitadas. ⁽¹⁵⁾

La cirugía nasosinusal endoscópica puede detectar el sitio de sangrado y las áreas libres de enfermedad con mayor precisión y definición, por lo tanto, puede ayudar a definir en forma más precisa la extensión del debridamiento quirúrgico. ⁽¹⁵⁾.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es fundamental identificar cuáles son los factores que pueden afectar la sobrevida de los pacientes pediátricos con inmunocompromiso atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que además son afectados por rinosinusitis aguda fúngica invasiva, con la finalidad de poder ofrecer un tratamiento más eficiente en reducir en la medida de lo posible su mortalidad.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En población pediátrica con inmunocompromiso y rinosinusitis fúngica invasiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez ¿Cuáles son los factores que modifican el pronóstico con respecto a mejorar la sobrevida y/o empeorar la mortalidad?

7. JUSTIFICACIÓN

La rinosinusitis fúngica invasiva es una enfermedad cuya prevalencia no está clara en la población pediátrica, se calcula en la población adulta en 1.77 por cada 1000 pacientes con una enfermedad maligna subyacente.

Esta enfermedad tiene una alta mortalidad, que oscila entre 18 y 80% sin importar si el tratamiento se inició de manera oportuna.

Existe información limitada en la literatura mundial con respecto a esta entidad en población pediátrica, por lo tanto, no existe un consenso principalmente en la mejor modalidad de tratamiento que tenga mayor impacto en la sobrevida de los pacientes. Al momento, esta es la serie más grande de pacientes pediátricos afectados por esta condición tratados en un solo centro hospitalario, por lo tanto, se considera que puede brindar información valiosa a la literatura mundial para contribuir al desarrollo de un metaanálisis o revisión sistemática para poder obtener conclusiones más sólidas.

8. OBJETIVOS

- **GENERAL:**

- Analizar los factores que modifican el pronóstico con respecto a la sobrevida y la mortalidad de los pacientes pediátricos, con inmunocompromiso, afectados por rinosinusitis fúngica invasiva, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

- **ESPECÍFICOS**

- Determinar si a mayor severidad de neutropenia la mortalidad aumenta.
- Definir si el abordaje quirúrgico (endoscópico, abierto o combinado) tiene algún impacto en la mortalidad de los pacientes.
- Analizar si el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento interfiere en la mortalidad de los pacientes.
- Analizar las variables sociodemográficas de los pacientes para determinar si existen diferencias que impacten en el pronóstico de los pacientes.
- Identificar si diferentes agentes causales impactan de manera distinta en la sobrevida de los pacientes.
- Comparar los resultados de los diferentes tratamientos médicos con diferentes esquemas de antifúngicos.

9. HIPÓTESIS

1. A mayor neutropenia, mayor será la mortalidad de los pacientes.
2. Entre menos tiempo pase entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, la sobrevida mejorará.
3. Los pacientes afectados por mucormicosis tendrán mayor mortalidad.
4. El tratamiento quirúrgico más agresivo (abierto) mejorará la sobrevida.
5. A mayor extensión clínica y radiológica de la enfermedad, la mortalidad será mayor.

10. METODOLOGÍA

- LUGAR: El estudio se realizó en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es una Institución de tercer nivel de atención dependiente de la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos Estados de la República Mexicana.
- TIPODEESTUDIO: Observacional, Analítico, Transversal y Retrospectivo.
- POBLACIÓNDEESTUDIO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva corroborada por cultivo o por estudio histopatológico atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre Noviembre del 2010 a Diciembre del 2017.
- MUESTRA: La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
 1. Pacientes hombres y mujeres.
 2. Pacientes menores de 18 años con diagnóstico histopatológico y/o cultivo de rinosinusitis fúngica invasiva.
 3. Pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa.
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
 1. Pacientes que no tuvieran crecimiento fúngico comprobado por cultivo o estudio histopatológico.
- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
 1. Paciente que no se contara con el expediente para su revisión debido a depuración del mismo en el archivo clínico.

- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se creó una base de datos para hacer revisión de expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva atendidos durante el periodo de estudio. Los datos registrados por cada paciente fueron: edad, sexo, diagnóstico subyacente como causa de inmunocompromiso, signos y síntomas, estudios de imagen, cuenta absoluta de neutrófilos, diagnóstico histopatológico, resultados de cultivo, tratamiento médico y quirúrgico, así como el resultado (muerte o sobrevida) durante el seguimiento.

11. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA
Sexo	Condición orgánica que diferencia a dos individuos por sus características reproductivas	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la supraglotoplastía	Cuantitativa discreta	Años Meses
Diagnóstico que causa el inmunocompromiso.	Enfermedad subyacente del paciente que es la responsable del estado de inmunosupresión.	Cualitativa nominal	Enfermedades hematológicas malignas, insuficiencia renal, diabetes mellitus, uso crónico de esteroides, etc.
Cuadro clínico de la enfermedad.	Conjunto de síntomas y Signos generado por la presencia rinosinusitis fúngica invasiva en los pacientes inmunocomprometidos.	Cualitativa nominal	Fiebre, obstrucción nasal, alteraciones orbitarias, cefalea, úlceras, costras, necrosis.

Resultados de estudios de imagen	Hallazgos tomográficos y por resonancia magnética de pacientes afectados por rinosinusitis fúngica invasiva e inmunocompromiso.	Cualitativa nominal	Erosión ósea. Engrosamiento mucoso. Involucro de tejidos blandos perisinusales. Involucro orbitario. Involucro intracraneal.
Cuenta absoluta de neutrófilos.	Valor total de neutrófilos reportada en biometría hemática al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	<500 500-1000 >1000
Diagnóstico histopatológico	Reporte por el servicio de patología de la biopsia enviada a dicho servicio.	Cualitativa nominal	Aspergillus, Mucorales, Fusarium.
Resultados de cultivo	Crecimiento fúngico en medio de cultivo por el servicio de micología	Cualitativa nominal	Aspergillus, Mucorales, Fusarium.
Tratamiento médico	Esquema de antifúngico utilizado en cada paciente, indicado por infectología	Cualitativa nominal	Anfotericina B sola. Anfotericina B combinada.

Tiempo de tratamiento médico	Duración en días de la terapia antifúngica sistémica	Cuantitativa discreta	Días
Tratamiento quirúrgico	Abordaje quirúrgico utilizado para realizar el debridamiento quirúrgico	Cualitativa nominal	Endoscópico. Abierto. Combinado.
Resultado	Estado final del paciente	Cualitativa nominal	Muerte Sobrevida.

12. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron colectados y computarizado para su análisis estadístico usando el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 20.0.

Se realizó una estadística descriptiva por medio de las medidas de resumen (frecuencias y proporciones), medidas de tendencia central (media) y las medidas de dispersión (desviación estándar) cuando fue pertinente.

Valores con $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Se utilizaron curvas de sobrevida de Kaplan- Meier para graficar la sobrevida general, que fue calculada como la muerte por cualquier causa posterior al diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio retrospectivo fue realizado en concordancia con la declaración de Helsinki de la *World Medical Association* para los protocolos de investigación y ética.

14. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 18 pacientes, 12 hombres y 6 mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 8.7 años (rango 4 meses a 17 años).

La causa más común de inmunosupresión fue leucemia linfoblástica aguda en 9 pacientes, seguido de leucemia mieloide aguda en 4 pacientes, mientras que el agente fúngico más comúnmente aislado tanto por estudio histopatológico y cultivo fue *Aspergillus*.

Los síntomas clínicos más comunes fueron: obstrucción nasal, formación de costras y rinorrea. (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Característica	N: 18
Edad al diagnóstico en años*	8.7 ±5.63
Sexo	No.
Hombre	12
Mujer	6
Causa subyacente de inmunocompromiso	
Leucemia linfoblástica aguda	9
Leucemia mieloide aguda	4
Leucemia neonatal	1
Tumor neuroectodermico primitivo nasal	1
Histiocitosis de células de Langerhans	1
Granulomatosis con poliangeitis	1
Rabdomiosarcoma alveolar mamario	1
Signos y síntomas	
Obstrucción nasal	15
Costras nasales	10
Rinorrea	9
Fiebre	5
Edema facial	4
Ulceración del paladar	3

Extensión	
Nasosinusal	13
Orbita	1
Intracraneal	1
Paladar	3
Hallazgos radiológicos	
Engrosamiento mucoso	17
Erosión del paladar duro	3
Erosión ósea nasosinusal	3
Biometría hemática	
Cuenta de leucocitos	
> 5000 cells/mcL	8
< 5000 cells/mcL	10
Cuenta absoluta de neutrófilos	
> 1000 cells/mcL	7
500-1000 cells/mcL	6
< 500 cells/mcL	5
Cuenta total de linfocitos	
> 1000 cells/mcL	3
< 1000 cells/mcL	15
Cuenta de plaquetas	
> 150000 cells/mcL	2
< 150000 cells/mcL	16
Hemoglobina	
> 10 g/dl	8
< 10 g/dl	10
Resultado de cultivo	
<i>Aspergillus</i>	14
<i>Rhizopus</i>	3
<i>Fusarium</i>	1

Todos los pacientes fueron sometidos a debridamiento quirúrgico y tratamiento antifúngico sistémico. En catorce casos se realizó un abordaje endoscópico, mientras que en 4 pacientes se realizó abordaje abierto debido al compromiso del paladar. El promedio de duración de estancia intrahospitalaria fue de 86 días (rango de 28 a 300 días) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tratamiento médico y quirúrgico.	
Terapia antifúngica sistémica	
Voriconazol	n:6
< 21 días	1
> 21 días	5
Anfotericina B / Voriconazol	n:10
< 21 días	1
> 21 días	9
Anfotericina B / Posaconazol	n:2
< 21 días	0
> 21 días	2
Intervención quirúrgica	
Abordaje endoscópico	14
Abordaje abierto	3
Abordaje combinado	1
Numero de cirugías	
< 3 cirugías	16
> 3 cirugías	2
Tiempo entre diagnóstico y cirugía	
< 7 días	11
> 7 días	7
Estancia hospitalaria en días	86.01±81.5

La sobrevida calculada fue del 67% a los 6 meses, 61% a los 12 meses y 44% a los 60 meses, con una sobrevida general de 56%. **(Figura 1).**

Tabla 3. Comparación de los factores que afectaron la mortalidad.

Factor	Muerte	Sobrevida	CI	R	p*
Sexo					
Hombre	8	4	0.602- 6.642	-	0.178
Mujer	2	4			
Edad-años**	8.38±6.62	9.12±4.55	0.156- 6.420	-	1,000
Organismo					
Aspergillus	9	5	0.451 - 14.675	-	0.159
Otro	1	3			
Intervención quirúrgica					
Abordaje endoscópico	6	8	0.234 - 0.785	0.429	0.018
Otro	4	0			
Número de cirugías					
1	10	5	0.163 - 0.682	0.333	0.018
≥ 2	0	3			
Tiempo entre diagnóstico y cirugía					
< 7 días	2	7	-5.040, - 1.340	0.429	0.002
> 7 días	8	1			
Signos y síntomas					
Costras nasales	4	7	0.509 - 2.830	-	0.670
Rinorrea	6	6	0.599 - 2.968	-	0.499
Fiebre	6	1	0.150 - 0.740	0.333	0.002
Edema facial	2	2	0.263- 4.804	-	0.867
Ulceración del paladar	3	0	0.162 - 0.682	0.333	0.018
Neutrófilos absolutos					
> 1000 cells/mcL	4	3	0.438- 2.285	-	1,000
500-1000 cells/mcL	3	2			
< 500 cells/mcL	3	3			

Terapia antifúngica sistémica					
Anfotericina B >21 días	3	6	1.191 - 7.558	3.000	0.023
Otro	7	2			

**Valores Plus-minus son promedios \pm SD.

* $p < 0.05$ fue considerado significativo.

CI: Intervalo de confianza.

R: Riesgo

Con respecto a los factores pronósticos que impactaron en la mortalidad: la presencia de fiebre ($p=0.002$) y la ulceración del paladar ($p=0.018$) fueron detectados como factores de riesgo de mortalidad. **(Tabla 3, Figura 2).**

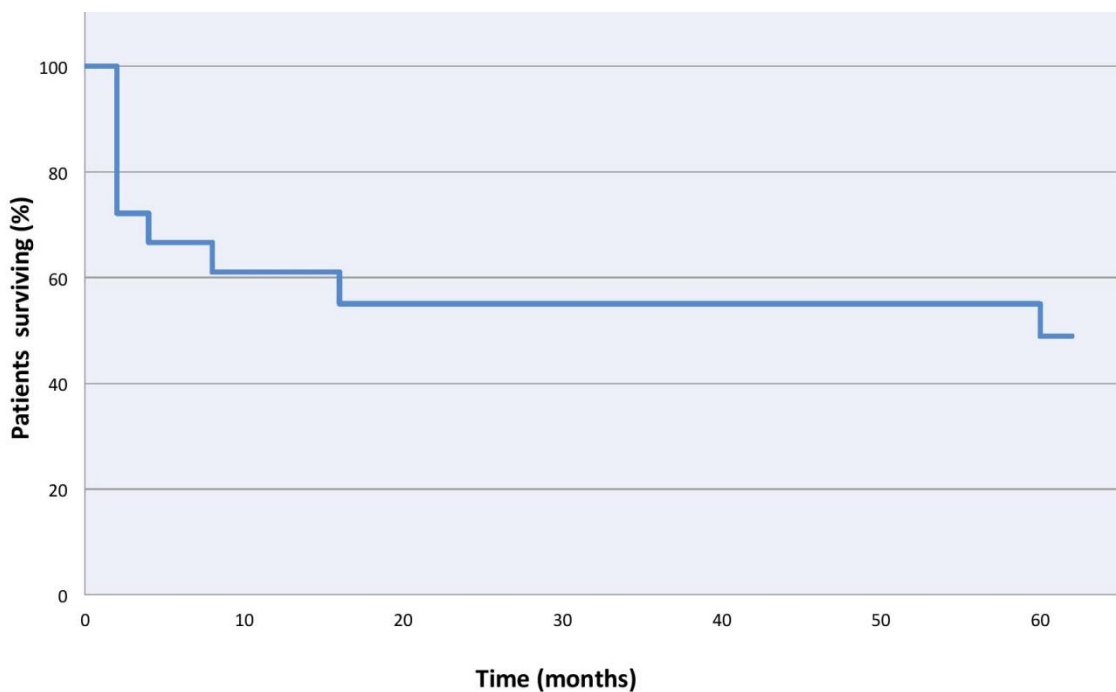


Figura 1. Gráfica de Kaplan Meier donde se muestra la sobrevida general de los pacientes.

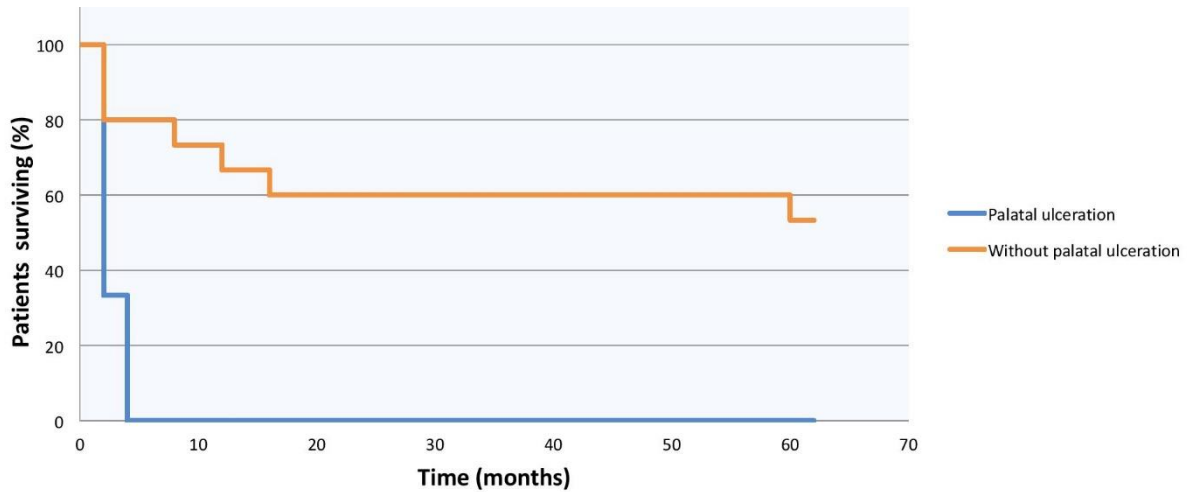


Figura 2. Gráfica de Kaplan Meier que compara la mortalidad con y sin ulceración del paladar.

La cuenta total de neutrófilos y valores específicos de los parámetros en la biometría hemática completa al momento del diagnóstico no tuvieron impacto, en la mortalidad de los pacientes. **(Tabla 3, Figura 3).**

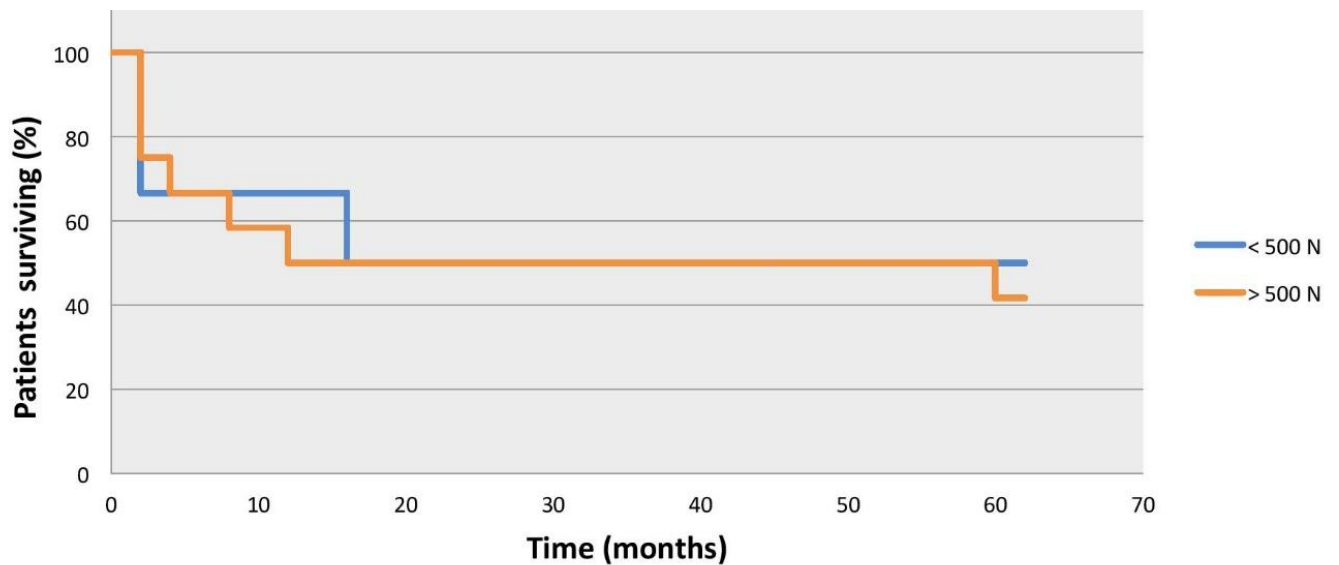


Figura 3. Kaplan Meier que compara la mortalidad con respecto a la cuenta absoluta de neutrófilos.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, el abordaje endoscópico demostró tener menor riesgo de muerte en comparación con otros abordajes ($p=0.018$). Adicionalmente, realizar una cirugía y el tiempo entre el diagnóstico y la cirugía mayor a 7 días, demostraron ser factores de riesgo asociados a mayor mortalidad. ($p=0.018$ y $p=0.002$, respectivamente) (Tabla 3, Figura 4).

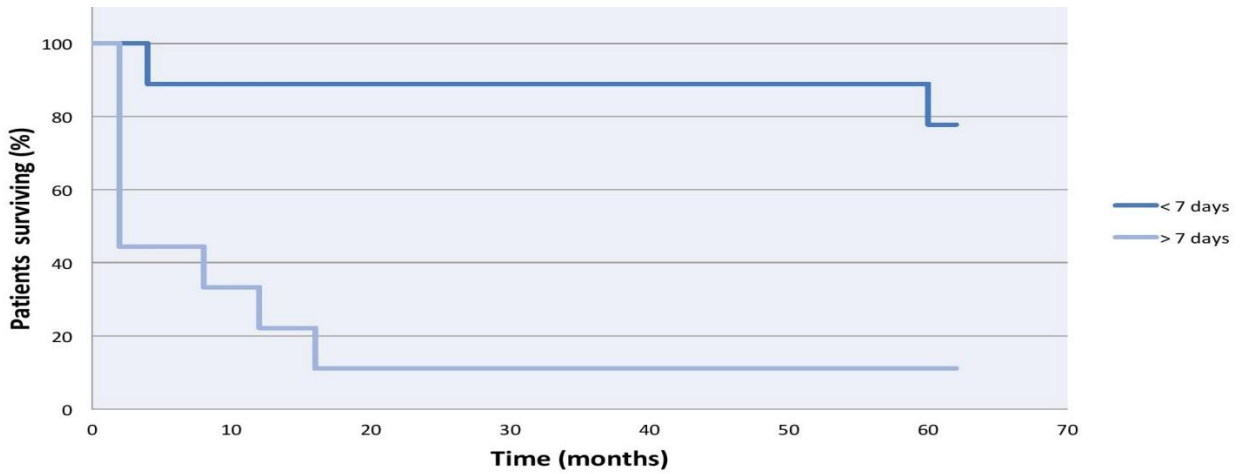


Figura 4. Gráfica de Kaplan Meier que compara la mortalidad considerando el tiempo entre el diagnóstico y la cirugía.

Por otro lado, los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico sistémico con anfotericina B por más de 21 días tuvieron mejor sobrevida ($p=0.023$) (**Tabla 3, Figura 5**).

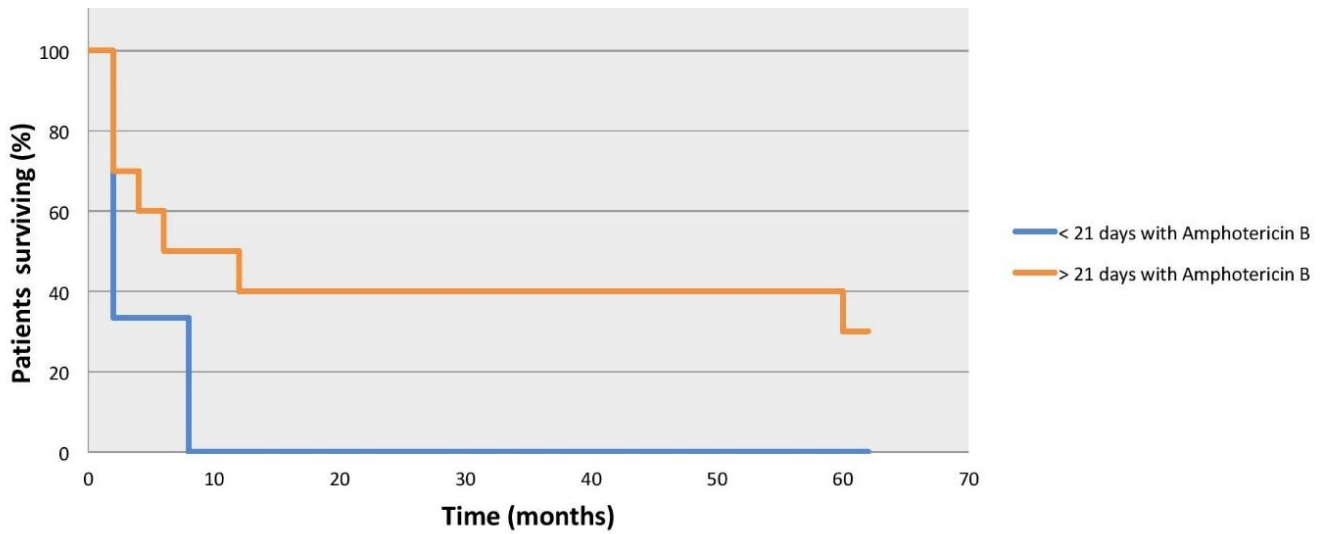


Figura 5. Gráfica de Kaplan Meier que compara la mortalidad en cuestión a los días de tratamiento con anfotericina B sistémica.

15. DISCUSIÓN

La rinosinusitis aguda fúngica invasiva es una enfermedad agresiva con una alta mortalidad reportada en la literatura mundial. Sin embargo, existe información limitada con respecto a la población pediátrica, con un resultado en falta de consenso en el tratamiento y los factores que afectan el pronóstico de la enfermedad. A la fecha, esta es la serie más grande de pacientes pediátricos con rinosinusitis fúngica invasiva atendidos en un solo centro hospitalario reportada en la literatura mundial.

Las manifestaciones clínicas de la rinosinusitis fúngica invasiva usualmente ocurren con desarrollo súbito, con una evolución rápidamente progresiva. Entre los signos y síntomas más frecuentes se encuentran fiebre, dolor facial, epistaxis y obstrucción nasal. El desarrollo de visión borrosa, proptosis y deterioro neurológico son datos sugestivos de extensión extrasinusal, principalmente hacia la órbita y sistema nervioso central ^(3,9).

En esta serie, las principales manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico fueron: obstrucción nasal, costras nasales, rinorrea, fiebre, edema facial y ulceración en el paladar. De éstos, el único que afectó la mortalidad en este estudio fue la presencia de úlcera en el paladar ($p=0.045$), con una mortalidad del 100% en los primeros cuatromeses posterior al diagnóstico. Sin embargo, en una revisión sistemática recientemente publicada, un análisis univariado identificó que la presencia de dolor facial es un predictor negativo de mortalidad en general ($p=0.022$) ⁽⁴⁾.

En los estudios de imagen, la opacificación de los senos maxilares, erosión ósea y obliteración de planos profundos, pueden ser detectadas con el uso de la tomografía computada y resonancia magnética. La erosión ósea no es un marcador de invasión fúngica ni tampoco es un indicador de extensión hacia el sistema nervioso central. Debido a que el drenaje venoso de las celdillas etmoidales se extiende hacia los senos cavernosos, la rinosinusitis fúngica invasiva de las celdillas etmoidales conlleva un mayor riesgo de trombosis del seno cavernoso que puede observarse por resonancia magnética ⁽¹⁰⁾. En el presente estudio, no se demostró que los hallazgos evidenciados en tomografía o resonancia magnética influyeran en la supervivencia de los pacientes.

El organismo más comúnmente aislado en este estudio fue el *Aspergillus*, el cual es concordante con la literatura mundialmente reportada. En un estudio reciente, la

presencia de *Mucorales* era un factor independiente de mortalidad ($p=0.03$), con una razón de momios de 3.835 ⁽¹¹⁾. Sin embargo, en esta serie no se encontró relación del patógeno aislado con respecto a la agresividad de la enfermedad ni la mortalidad de los pacientes.

Respecto a la neutropenia al momento del diagnóstico, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa como predictor de mortalidad, se consideró que la neutropenia predispone a los pacientes a desarrollar rinosinusitis fúngica invasiva, pero aparentemente no aumenta la mortalidad de los pacientes, es necesario corroborar. Estudios previos no han demostrado que la neutropenia al momento del diagnóstico afecte la sobrevida ^(1,4). Sin embargo, Green et al., encontraron que había una diferencia significativa en el promedio de neutrófilos absolutos en el seguimiento posterior al tratamiento de rinosinusitis fúngica invasiva entre los grupos de sobrevida y muerte ($p=0.001$) ⁽¹²⁾.

Debido a la gran fatalidad asociada con la rinosinusitis fúngica pediátrica, un abordaje agresivo, multidisciplinario, es usualmente utilizado con el uso de debridamiento quirúrgico seriado y el uso de terapia antifúngica sistémica concomitante. El uso de antifúngicos sistémicos ha evolucionado a través de los años con el advenimiento de nuevos recursos. La anfotericina B es actualmente utilizado como tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas como tratamiento empírico en pacientes con neutropenia persistente.

Las indicaciones del uso de anfotericina B como primera línea de tratamiento son aspergilosis invasiva, candidiasis invasiva y mucormicosis. La literatura especializada no especifica períodos de tratamiento y enfatiza la necesidad de brindar el tratamiento hasta que los factores que propiciaron el desarrollo de la infección hayan sido controlados, con evidencia de mejoría clínica y microbiológica ⁽¹³⁾. Sin embargo, se encontró en este estudio, que los pacientes que recibieron anfotericina B por lo menos por 21 días, mejoraron su sobrevida.

Se han utilizado varios abordajes quirúrgicos para el debridamiento nasosinusal en el pasado, desde la rinotomía lateral, el abordaje más tradicional, hasta abordajes completamente endoscópicos ⁽¹⁴⁾. En esta serie, se encontró diferencia en la mortalidad con respecto al abordaje quirúrgico, a favor de los abordajes endoscópicos.

Adicionalmente, el tiempo entre la sospecha clínica y realizar la cirugía mayor a 7 días tuvo un impacto significativo en la mortalidad.

El debridamiento quirúrgico oportuno es esencial para mejorar la supervivencia. Sin embargo, en nueve de los pacientes se realizó la cirugía después de 7 días de haber realizado el diagnóstico, debido a las condiciones generales de los pacientes y coagulopatías asociadas a la patología de base.

Con base en estos resultados, el debridamiento quirúrgico debe realizarse lo más pronto posible, siempre considerando las consideraciones generales del paciente, cuando el beneficio sea mayor al riesgo quirúrgico y anestésico.

16. CONCLUSIONES

La rinosinusitis fúngica invasiva pediátrica es una enfermedad agresiva con una alta mortalidad. Un diagnóstico apropiado con debridamiento quirúrgico oportuno, combinado con el uso de por lo menos 21 días de anfotericina B, son esenciales para mejorar la sobrevivencia de los pacientes.

La presencia de fiebre y ulceración del paladar al momento del diagnóstico, aumentan significativamente la mortalidad.

17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, con una muestra limitada para arrojar mejores conclusiones, aunque, tomando en cuenta la baja incidencia de la enfermedad, la muestra es nada despreciable.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<u>Actividades</u>	<u>JUL</u> <u>2018</u>	<u>AG</u> <u>O</u> <u>2018</u>	<u>SEP</u> <u>T</u> <u>201</u> <u>8</u>	<u>OCT</u> <u>2018</u>	<u>NOV</u> <u>2018</u>	<u>DIC</u> <u>2018</u>	<u>ENE</u> <u>2019</u>	<u>FEB</u> <u>2019</u>	<u>MAR</u> <u>2019</u>	<u>ABR</u> <u>2019</u>	<u>MAY</u> <u>2019</u>
<u>Elección de tema</u>	<u>X</u>										
<u>Búsqueda de bibliografía</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>		
<u>Elaboración de anteproyecto</u>					<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>			
<u>Aprobación de protocolo</u>						<u>X</u>					
<u>Recolección y análisis de datos</u>							<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>
<u>Redacción de tesis</u>									<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>
<u>Presentación de resultados</u>											<u>X</u>

19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinh D, Yim M, Dutta A, Jones JK, Zhang W, Sitton M. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis: An investigation of 17 patients. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2017; 99:111-116.
2. Yakirevitch A, Barg AA, Bedrin L, Primov-Fever A, Wolf M, Migirov L. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis in Children With Hematologic Malignancies: Outcome of Surgical Treatment. *PediatrHematol Oncol.* 2015;32:568-75.
3. Bakhshae M, Bojdi A, Allahyari A, Reza A, Tavakol S, Najafzadeh MJ, Asghari M. Acute invasive fungal rhinosinusits: our experience with 18 cases. *Eur Arch Otorrhinolaryngol.* 2016; 273:4281-4287.
4. Smith A, Thimmappa V, Shepherd B, Ray M, Sheyn A, Thompson J. Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2016;90:231-235.
5. Tarkan O, Karagün B, Ozdemir S, Tuncer U, Sürmelioglu O, Cekiç E, Kara K. Endonasal treatment of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised pediatric hematology-oncology patients. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2012; 76:1458-64.
6. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Chen YC, Tsay W, Tang JL, Huang SY, Chang SC, Tien HF. Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2011; 22:250.
7. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. *Am J Rhinol.* 2004;18:75-81.

8. Park AH, Muntz HR, Smith ME, Afify Z, Pysher T, Pavia A. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:411-6.
9. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007;27:1283-96.
10. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6:S22-S31.
11. Hanba C, Svider PF, Lai W, Raza SN, Sheyn A, Eloy JA, et al. An investigation of operative outcomes: Pediatric invasive fungal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;102:142-147.
12. Green KK, Barham HP, Allen GC, Chan KH. Prognostic Factors in the Outcome of Invasive Fungal Sinusitis in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:384-6.
13. Cofré F, Villarroel M, Castellón L, Santolaya ME. Successful treatment of a persistent rhino-cerebral mucormycosis in a pediatric patient with a debut of acute lymphoblastic leukemia. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32:458-63.
14. Ardeshirpour F, Bohm LA, Belani KK, Sencer SF, Lander TA, Sidman JD. Surgery for pediatric invasive fungal sinonasal disease. *Laryngoscope.* 2014;124:1008-12. A
15. ÖzgüTarkan et al. Endonasal treatment of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised pediatric hematology-oncology patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2012; 76: 1458-1464.

16. Spellber B et al: Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Med Mycol.* 2012; 50 (6): 611-618.
17. Sugar AM: Mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 14 (Suppl 1):5126-5129.
18. Sugar AM: Agents of mucormycosis and related species, ed 4, New York, Churchill livingstone, 2005.
19. Turner JH et al. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: A systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013; 123 (5): 1112-1118.

20. ANEXOS

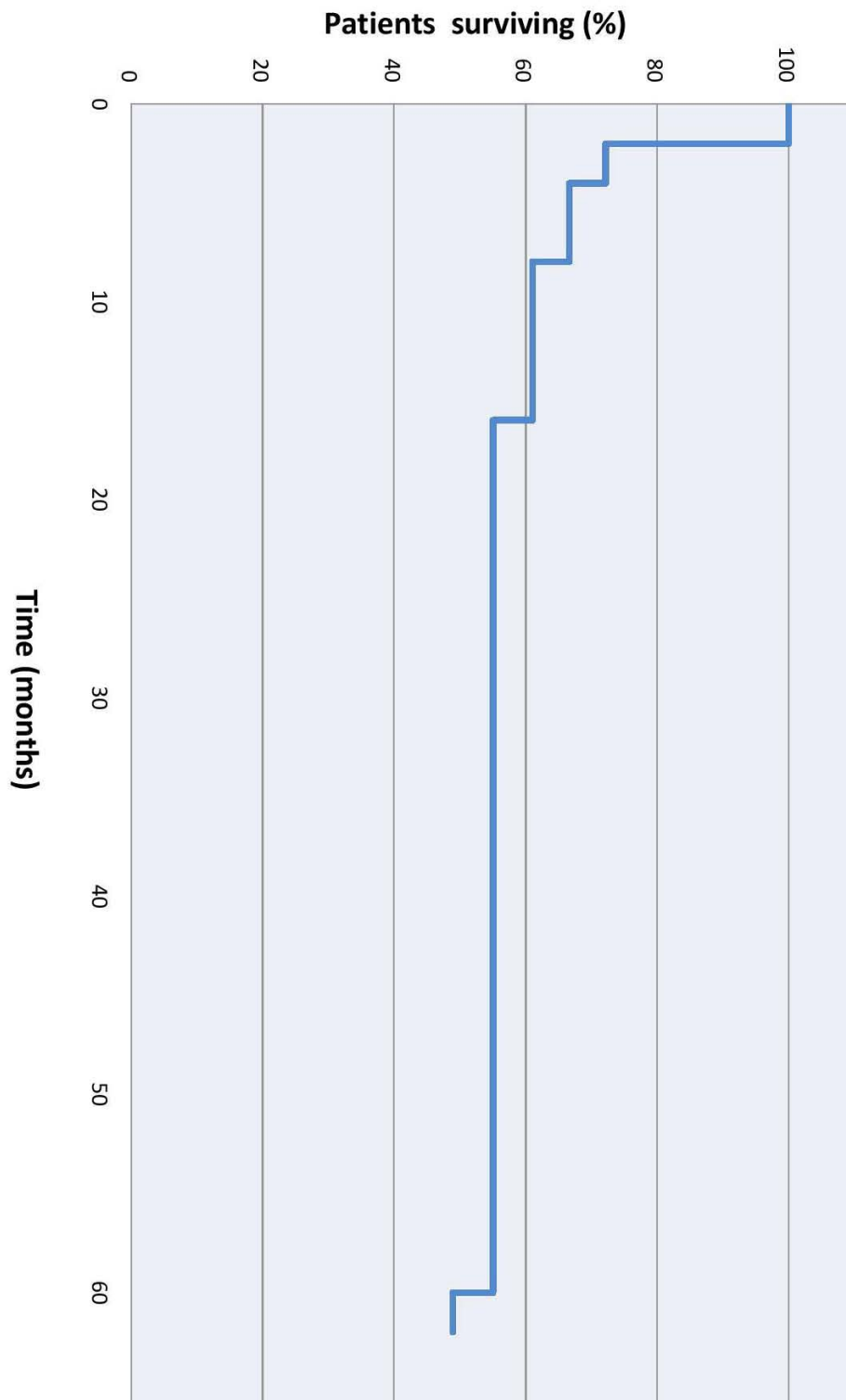


Figura 1. Gráfica de Kaplan Meier donde se muestra la sobrevida general de los pacientes.

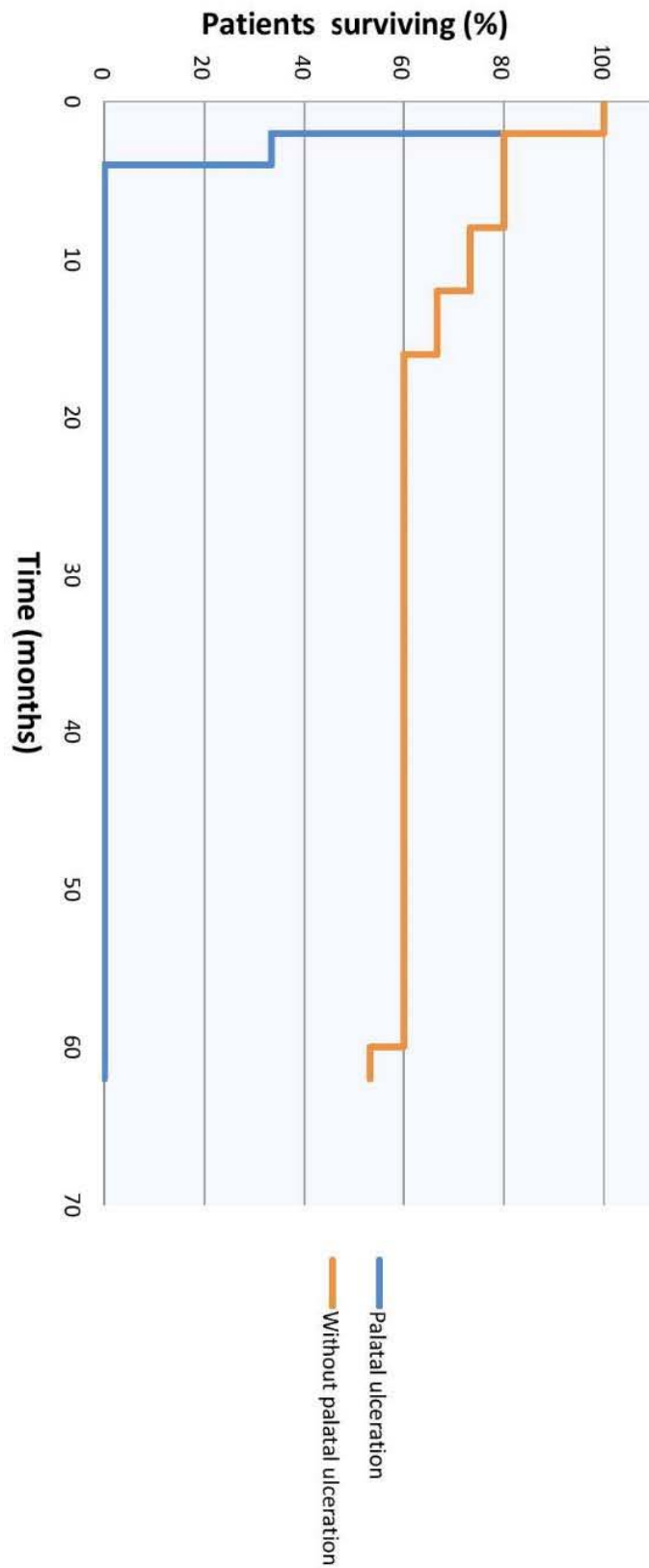


Figura 2. Gráfica de Kaplan Meier que compara la mortalidad con y sin ulceración del paladar.

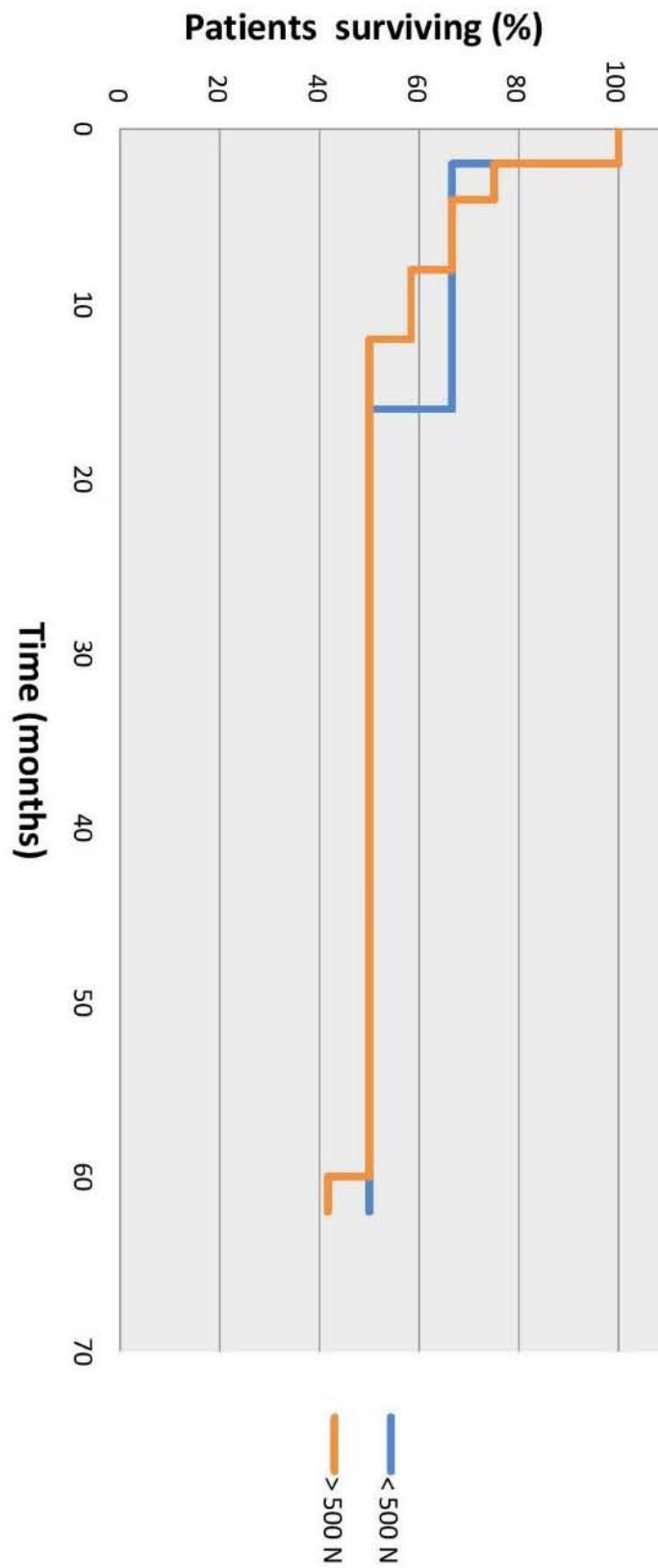


Figura 3. Kaplan Meier que compara la mortalidad con respecto a la cuenta absoluta de neutrófilos.

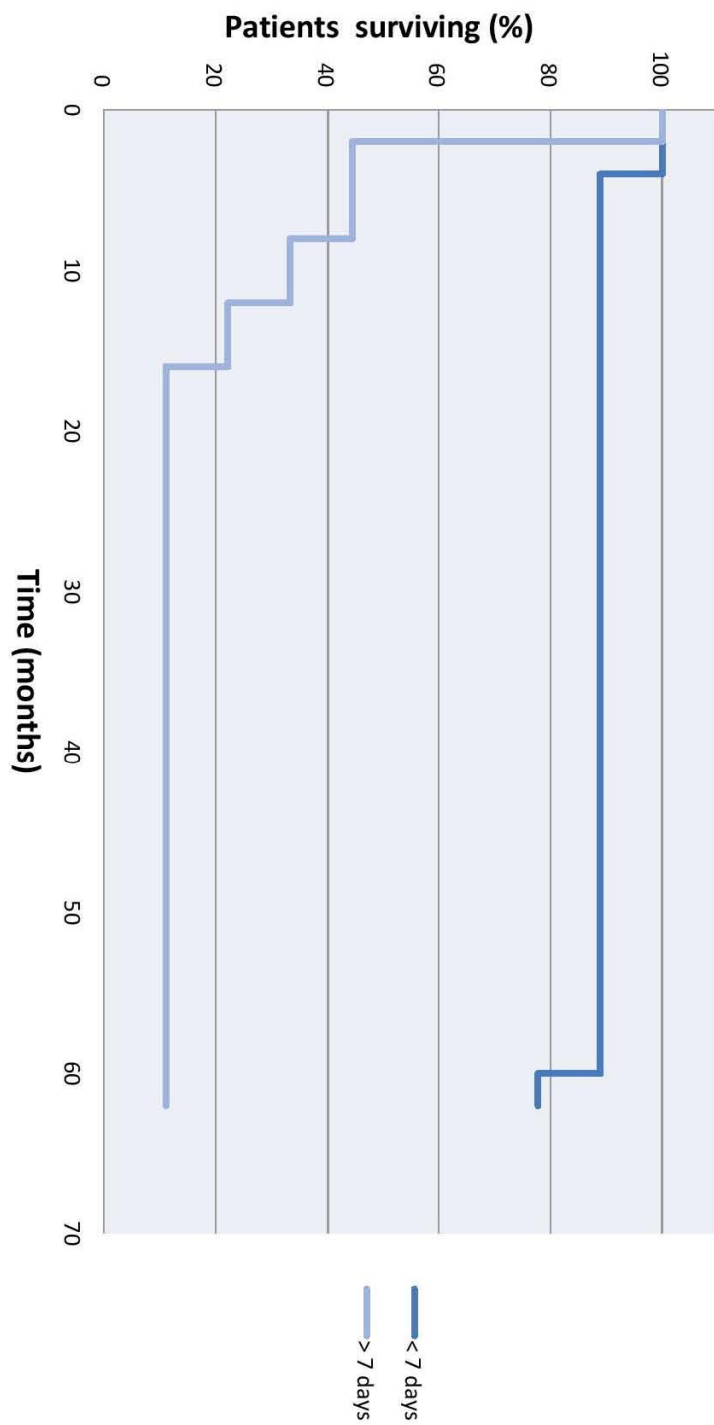


Figura 4. Gráfica de Kaplan Meier que compara la mortalidad considerando el tiempo entre el diagnóstico y la cirugía.

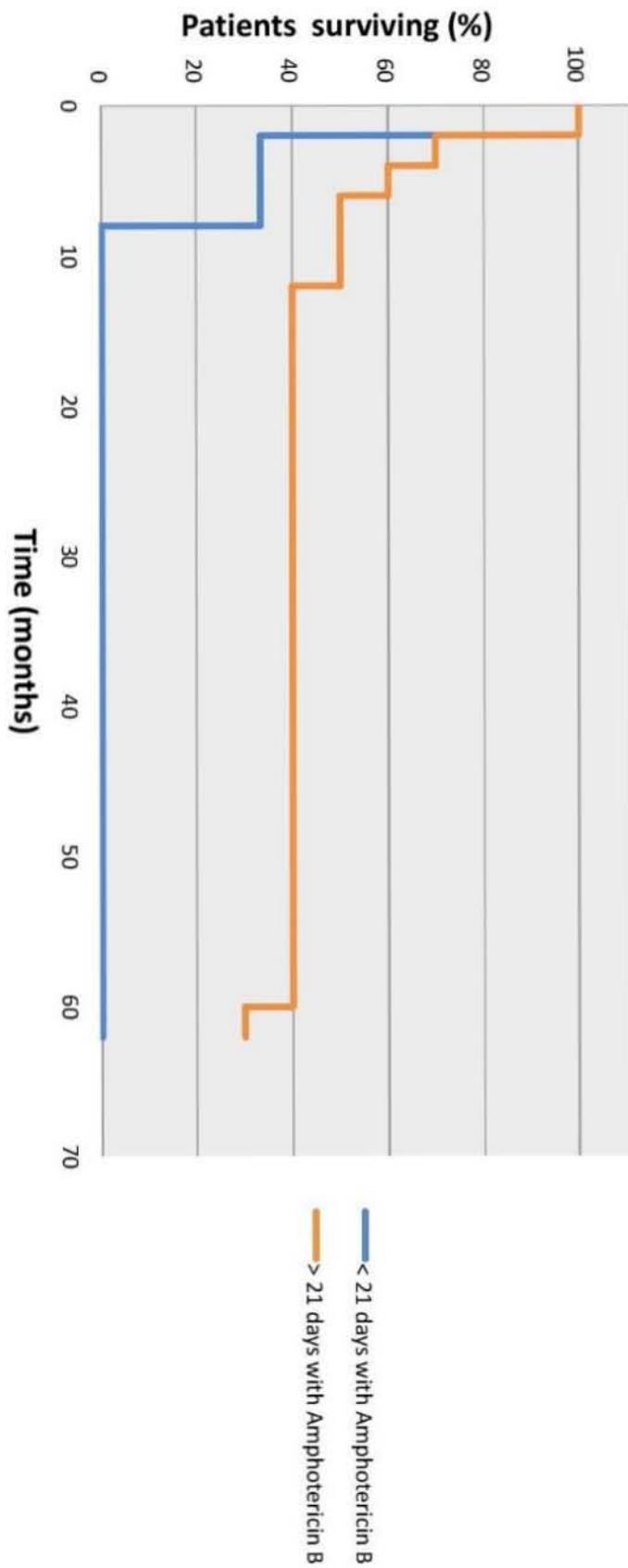


Figura 5. Gráfica de Kaplan Meier que compara la mortalidad en cuestión a los días de tratamiento con anfotericina B sistémica.