



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE MUCORMICOSIS NASOSINUSAL EN EL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE. EXPERIENCIA EN 6 AÑOS.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:
DR. ARTURO ABRAHAM ABOITES MORENO

DIRECTOR DE TESIS:
DR. MAURICIO RUIZ MORALES

CIUDAD DE MÉXICO, 21 DE OCTUBRE DE 2019



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. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

DRA. NORA ROSAS ZÚÑIGA
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

DR. MAURICIO RUIZ MORALES
ASESOR DE TESIS
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

DR. ARTURO ABRAHAM ABOITES MORENO
TESISTA
RESIDENTE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
DISEÑO DEL ESTUDIO	13
RESULTADOS	14
DISCUSIONES	15
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

RESUMEN

La mucormicosis nasosinusal es causada por es una infección grave por hongos del orden *Mucorales*, las especies aisladas con mayor frecuencia son *Rhizopus oryzae*. Normalmente son oportunistas no invasivos, no patógenos, a menudo inhalados como esporas, que se convierten en hifas si la invasión del tejido humano ocurre.^{10,15} El sello de la mucormicosis es la invasión vascular por hifas que conduce a la trombosis arterial, infarto secundario, trombosis venosa y hemorragia consecuente. Los factores de riesgo de la misma son aquellos asociados con estados de inmunosupresión, como diabetes mellitus descontrolada, trastornos hematológicos malignos sobre cualquier otra causa, encontrando también asociación con terapia con deferoxamina, trasplante de órganos sólidos, trastornos autoinmunes, infección por virus de inmunodeficiencia humano (VIH), neutropenia posquimioterapia, insuficiencia renal crónica e incluso individuos aparentemente sanos hasta en un 20%.^{2,6} Los sitios que con mayor frecuencia se afectan son los senos paranasales (SPN) (39%), los pulmones (24%) y la piel (19%), ocasionando en el primero de los casos alteraciones de la sensibilidad, úlceras necróticas, con afección progresiva de tejidos adyacentes como la órbita y cavidad craneana. Históricamente el tratamiento se ha fundamentado en tres pilares: reversión de la causa de inmunocompromiso, dosis sistémicas elevadas de amfotericina B (Am-B) y debridamiento quirúrgico del tejido no viable³, siendo actualmente aceptado que la celeridad en el diagnóstico juega un papel elevado como cuarto pilar.²⁴ Sin tratamiento adecuado, la enfermedad es rápidamente mortal en un 50-80% de los casos^{6,8,10,15}, mientras que en los casos diseminados o no tratados, la mortalidad llega al 100% de los casos.²¹ En los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, la mortalidad supera el 60% de los casos. Dado que se trata de una enfermedad poco frecuente, no es posible realizar ensayos controlados aleatorizados, y solo las series de casos se encuentran disponibles en la literatura, por lo tanto, existe controversia respecto al mejor tratamiento disponible. Lo anterior obliga a incrementar esfuerzos por generar información útil respecto a la experiencia relacionada con el manejo de estos pacientes en nuestro Instituto, lo cual se traduce en una mejor preparación para el abordaje de casos futuros.

Métodos: Se planea realizar un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo y retrolectivo. Se obtuvo información del expediente clínico presentado en el Sistema de Administración Hospitalaria (SIAH) dentro del periodo comprendido de enero 2013 a marzo 2019 de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis en el

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, valorando diversas variables como el tipo de tratamiento quirúrgico y médico establecido, celeridad en el inicio del mismo posterior al diagnóstico, factor de riesgo asociado con mayor frecuencia, extensión de la enfermedad, sobrevida.

INTRODUCCION

La mucormicosis, también llamada phycomicosis o zigomicosis, (aunque este segundo término es más amplio y engloba además a infecciones causadas por Entomophtorales)⁷, es una infección grave por hongos del orden Mucorales, las especies aisladas con mayor frecuencia son *Rhizopus oryzae*, (comprendiendo más de la mitad de los aislamientos), seguido de *R. microsporus*, *Mucor circinelloides* y *Lichtheimia corymbifera*.²¹ Se considera actualmente la tercera o cuarta enfermedad fúngica invasiva más frecuente con un 1.6% de los casos, después de la candidiasis, la aspergilosis y la criptococosis.^{1,6} El hongo normalmente se encuentra en el suelo, el polvo y pan y es fácilmente cultivado a partir del tracto respiratorio humano. Normalmente son oportunistas no invasivos, no patógenos, a menudo inhalados como esporas, que se convierten en hifas si la invasión del tejido humano ocurre.^{10,15} La mayoría de las mucormicosis se adquieren en la comunidad; sin embargo, se ha descrito la adquisición nosocomial e incluso algunos pseudobrotos hospitalarios relacionados con vendajes, agujas o depresores linguales contaminados.¹⁵

La verdadera incidencia de la zigomicosis invasiva no es conocida, aunque en estudios poblacionales en Estados Unidos se ha estimado en 1,7 casos por 1.000.000 de habitantes/año entre 1992 y 1993, lo que supone unos 500 casos por año.¹⁵ La incidencia se ha incrementado en las neoplasias hematológicas malignas durante la última década. En un estudio reciente de Francia, la tasa de incidencia anual de mucormicosis en pacientes con neoplasia hematológica aumentó con el tiempo de 0,7 a 1,2 casos / millón de personas desde 1997 a 2006 (+ 24% por año).²² Una posible explicación a la mucormicosis indolente en México es el clima tropical y alta temperatura de esta área geográfica, lo que podría aumentar el riesgo de infección por hongos⁹, sin embargo no se cuentan con cifras exactas de su incidencia actualmente.

El sello de la mucormicosis es la invasión vascular por hifas que conduce a la trombosis arterial, infarto secundario, trombosis venosa y hemorragia consecuente. Las razones de la afinidad del hongo por el tejido vascular son desconocidas y materia de especulación.⁷ Históricamente, este padecimiento se ha encontrado asociado con mayor frecuencia a Diabetes Mellitus^{3,8}, sin embargo, la literatura disponible en los últimos 15 años establece una clara ventaja de los trastornos hematológicos malignos sobre cualquier otra causa, encontrando también asociación con terapia con

deferroxamina, trasplante de órganos sólidos, trastornos autoinmunes, infección por virus de inmunodeficiencia humano (VIH), neutropenia posquimioterapia, insuficiencia renal crónica e incluso individuos aparentemente sanos hasta en un 20%.^{2,6} Aproximadamente el 40-100% de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas que desarrollan zigomicosis presentan neutropenia, que precede en un mínimo de 10 días a la infección.¹⁵ Se han descrito seis formas de presentación clínica basadas en su localización anatómica: 1) rino-órbito-cerebral, 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) abdomino-pélvica o gastro-intestinal, 5) diseminada, y 6) una miscelánea de otras formas (endocarditis, osteomielitis, etc.).^{6,10} Los sitios que con mayor frecuencia se afectan son los senos paranasales (SPN) (39%), los pulmones (24%) y la piel (19%).²²

ANTECEDENTES

a anestesia experimentada en la región de las mejillas constituye un signo temprano de una infección fúngica invasiva, lo anterior obliga a pronta realización de biopsia y cultivo de la región en un paciente con factores de riesgo. La resolución de la anestesia podría constituir un marcador clínico de importancia de respuesta positiva a la terapia. Otros síntomas incluyen fiebre, ulceración nasal o necrosis, rinorrea anterior, edema periorbitario, cambios de la visión, cefalea, dolor facial, estado mental alterado, oftalmoplejia, celulitis orbitaria, proptosis y convulsiones.⁸ La extensión de la enfermedad en los senos maxilar y etmoidal conduce a involucro orbitario. La invasión intracraneana puede ocurrir a través de la fisura orbitaria superior, la vena oftálmica, la lámina cribosa del etmoides.⁸ La invasión orbitaria está marcada por el desarrollo de celulitis, quemosis, proptosis, disminución de la visión y síndrome del ápice orbitario.¹⁰, caracterizado por disfunción de los nervios craneales II, III, IV, V1 y VI.¹⁹

La extensión cerebral en pacientes inmunocomprometidos es casi universalmente fatal, con una progresión rápida, fulminante y una supervivencia media reportada de 17 a 39 días.¹⁰

En pacientes con alto riesgo en los que se sospecha esta enfermedad, se deberá valorar mediante la endoscopía nasal los sitios más comunes de mucormicosis, que incluyen cornete medio (67%), septo (24%), paladar (19%) y cornete inferior (10%).⁸ Si hay disminución del sangrado de la mucosa y / o disminución de la sensibilidad en estas áreas, entonces esto puede ser un signo de enfermedad fúngica y debe realizarse una biopsia.⁸

El diagnóstico imagenológico se soporta en la tomografía computarizada (TC), la cual tiene un 100% de sensibilidad y 78% de especificidad, con la presencia de focos hiperdensos en los senos paranasales ocupados, así como la extensión a los tejidos blandos de la mejilla en una sinusitis maxilar y erosión de la pared medial del seno maxilar afectado.⁴ Los *phycomycetes* y *Aspergillus* son los patógenos oportunistas más comunes en pacientes inmunocomprometidos, por lo que deberíamos diferenciar la aspergilosis de la mucormicosis. Radiográficamente, la aspergilosis muestra “concreciones”, mientras que la opacificación se ve en caso de mucormicosis.²² Asimismo, se ha utilizado la resonancia magnética (RM) para describir el “signo del cornete negro”, explicado como la ausencia focal de reforzamiento en el tejido desvitalizado involucrado a nivel de la mucosa turbinal en T1, hipointensidad en T2, y restricción de la difusión de la mucosa infartada.⁵ La RM se considera más sensible en comparación con la tomografía computarizada para la detección de extensión orbitaria e intracraneal.

Aunque no se han encontrado biomarcadores útiles que ayuden al diagnóstico de la mucormicosis, probablemente el futuro resida en técnicas de amplificación mediante PCR en tiempo real y de hibridación *in situ* con el empleo de sondas de ADN específicas 15

Es habitual la existencia de un periodo de latencia, de 2-4 semanas hasta el comienzo de los síntomas, preciso para la germinación de las conidias.⁶ La observación directa del tejido extraído, tratado con hidróxido de potasio (KOH) al 10%, permite apreciar formas irregulares, hifas características largas y con ancho de 10 a 30 μm , no septadas, que adoptan a menudo formas curvas o de cintas ramificadas en ángulo recto. Las muestras clínicas deben ser sembradas en agar Sabouraud con antibacterianos para inhibir la flora bacteriana acompañante, sin ciclohexamida, e incubadas a dos temperaturas, ambiental y a 37° C.⁴ El hierro actúa como un factor de multiplicación *in vitro*.⁷ La mucormicosis se detecta mediante técnicas de tinción, que incluyen hematoxilina y eosina, ácido periódico-Schiff y metanamina manchas de nitrato de plata. La identificación rápida de hongos en secciones congeladas está disponible con tinción microscópica fluorescente usando con calcofluor blanco.¹⁰

A diferencia de otras enfermedades fúngicas invasoras, no se han encontrado biomarcadores útiles que ayuden al diagnóstico de la mucormicosis. Tanto el galactomanano como el B-glucano no son componentes de la pared celular de los mucorales, por lo que son indetectables en las muestras clínicas de los pacientes con estas infecciones. Sin embargo, tanto la prueba de galactomanano como 1,3-B-D-glucano, ayudan a descartar la aspergilosis invasora, el diagnóstico diferencial más frecuente, o infecciones mixtas por *Aspergillus* y *Mucorales*.²²

Dado que se trata de una enfermedad poco frecuente, no es posible realizar ensayos controlados aleatorizados, y solo las series de casos se encuentran disponibles en la literatura, por lo tanto, existe controversia respecto al mejor tratamiento disponible. Algunos autores abogan un tratamiento quirúrgico y de amfotericina B, mientras que otros apoyan únicamente el tratamiento quirúrgico o médico, como monoterapia.⁹ Se ha demostrado en estudios que la tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron cirugía además de la terapia antifúngica es menor en comparación con los que recibieron antifúngicos solos.²³

Históricamente el tratamiento se ha fundamentado en tres pilares: reversión de la causa de inmunocompromiso, dosis sistémicas elevadas de amfotericina B (Am-B) y debridamiento quirúrgico del tejido no viable³, siendo actualmente aceptado que la celeridad en el diagnóstico juega un papel elevado como cuarto pilar.²⁴ Sin tratamiento adecuado, la enfermedad es rápidamente mortal en un 50-80% de los casos^{6,8,10,15}, mientras que en los casos diseminados o no tratados, la mortalidad llega al 100% de los casos.²¹ En los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, la mortalidad supera el 60% de los casos.²²

Es imperativa la importancia de controlar la malignidad hematológica subyacente con quimioterapia y el mantenimiento de alguna inmunocompetencia.¹⁰ Se recomienda la amfotericina B liposomal (Am-B L) intravenosa entre 5-10 mg/kg/día. El período de tratamiento debe determinarse individualmente, pero la terapia suele continuar durante al menos 6-8 semanas.²²

Con la llegada del siglo XXI el arsenal terapéutico incorporó no solo nuevos fármacos con mejores perfiles de seguridad o mayor espectro (voriconazol, posaconazol), sino también nuevas familias que actuaban en otras dianas de acción, como las equinocandinas.¹⁴

Para los pacientes que han respondido a las formulaciones lipídicas de Amfotericina B, el posaconazol o el isavuconazol pueden ser usados como terapia de mantenimiento o continuación.¹⁵

El isavuconazol es un nuevo azol cuyo principal papel es el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis, con una eficacia demostrada similar a los tratamientos de elección pero con menos efectos adversos e interacciones con otros fármacos.¹⁴

Recientemente se ha publicado el estudio VITAL, que describe la eficacia y la seguridad del isavuconazol en pacientes con mucormicosis en un estudio abierto de una sola rama. Treinta y siete pacientes con mucormicosis recibieron 200 mg/ 8 horas como dosis de carga las primeras 48 horas, seguido de 200 mg/24 horas de isavuconazol. El 11% presentaron una respuesta parcial, el 43% permanecieron

estables, el 3% sufrieron la progresión de la mucormicosis y el 35% fallecieron. En un 8% de pacientes la respuesta no pudo ser evaluada.¹⁴ En los 21 pacientes que recibieron isavuconazol de inicio, la mortalidad fue similar a la presentada por los controles que recibieron Am-B (57,1% frente al 49,7%).¹⁵ En un análisis posterior se comparó la eficacia de este tratamiento en un estudio de casos-control. La mortalidad global a los 42 días fue del 33% en el grupo del isavuconazol y del 39% en los controles.¹⁴

El inicio precoz del tratamiento antifúngico mejora la progresión de los pacientes, tal como demuestra un estudio retrospectivo en el que la mortalidad a las 12 semanas se duplicaba si la Amfotericina B se iniciaba a los 6 días o más del diagnóstico.¹⁶

Un estudio retrospectivo con 106 pacientes hematológicos no encontró diferencias en la supervivencia a las seis semanas en los pacientes que recibían terapia combinada respecto a los de Amfotericina B en monoterapia.¹⁷

El manejo quirúrgico ha evolucionado las técnicas abiertas al desbridamiento endoscópico, sin aumento de la mortalidad y con disminución de la morbilidad.⁸ El desbridamiento debe proceder hasta encontrar tejido sangrante bien perfundido debido los efectos vasooclusivos de la mucormicosis.¹⁰

Una vez hecho el desbridamiento, el área puede ser empaquetada con gelfoam empapado en amfotericina B (50 mg diluido en 10 ml de agua estéril). La cirugía de revisión se realiza después de 48–72 h, la endoscopia nasal se realiza semanalmente hasta la reversión de la neutropenia que durante un periodo de uno a 6 meses La pérdida total de visión y la extensión intracraneal inminente, exigen la exanteración orbital. La extensión intracraneal extensa es una contraindicación para la cirugía, ya que la tasa de mortalidad es de casi el 100%, solo ayudaría a incrementar la morbilidad del paciente. La fosa pterigopalatina actúa como un reservorio para la enfermedad fúngica y debe ser limpiada adecuadamente.⁸

Otras formas complementarias de tratamiento pueden incluir la administración local de agentes antifúngicos e irrigación para controlar las infecciones por hongos sino-orbitales. El oxígeno hiperbárico también se ha descrito como una modalidad de tratamiento. El oxígeno es fungicida en concentraciones suficientes al crear radicales superóxido, y teóricamente ataca la hipoxia tisular y acidosis que acompañan la invasión vascular por el hongo.¹⁰ El oxígeno hiperbárico inhibe el crecimiento fúngico in vitro y corrige la acidosis láctica, lo que favorece la acción oxidativa de la

Amfotericina B; además, aumenta la fagocitosis, los factores de crecimiento, la angiogénesis y, por tanto, la respuesta terapéutica y la probabilidad de curación.¹⁵

Diversos diagnósticos diferenciales de esta enfermedad debe mantenerse en mente, como neoplasias, sinusitis bacteriana, trastornos granulomatosos, trombosis del seno cavernoso, pseudotumores, etcétera.⁹

Los pacientes con riesgo alto pueden ser considerados para otorgar antifúngicos profilácticos por un período limitado de tiempo. Sin embargo, los estudios han demostrado que esto puede resultar en resistencia a agentes antifúngicos. Esto puede evitarse identificando cuidadosamente a los pacientes en mayor riesgo y también limitando la profilaxis al período de tiempo cuando el riesgo es mayor. Los pacientes de muy alto riesgo incluyen pacientes con neutropenia prolongada, neoplasias hematológicas, y los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.⁸

La tasa de mortalidad varía según el género y la especie del hongo implicado, la forma de presentación clínica, la enfermedad de base y el estado clínico del paciente (descompensación metabólica, recurrencia o refractariedad de la neoplasia), el tipo y el momento de la cirugía y la extensión de la enfermedad.¹⁵

Existe información limitada sobre la mucormicosis en pacientes pediátricos inmunocomprometidos en la literatura, con pocos reportes sobre la afectación rinocerebral.¹⁰

Existen tres casos descritos del tratamiento exitoso de mucormicosis rino-cerebral, incluida una niña de 12 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹¹, una niña de 7 años con LLA¹², y un niño con recaída de LLA¹³, tratados exclusivamente con Amfotericina B a largo plazo en ausencia de desbridamiento quirúrgico.¹⁰

Tratamiento inicial de las mucormicosis. Guías terapéuticas

	ECIL-6 ²⁹	ESCMID ⁷	Guías alemanas ²⁰
Tratamiento antifúngico+ cirugía + control causas subyacentes	AII	AII ^a	
<i>Antifúngico</i>			
AB desoxicolato	CII	DI ^a	(-)
AB- L	BII	AII ^a	AII
ABCL	BII	BII ^a	BII
ABDC	CII	(-)	(-)
Posaconazol	CIII	BII ^a	BII
<i>Terapia combinada</i>	CIII	(-)	(-)
AB-L+ CAS	(-)	CIII ^a	CIII
AB-L+ posaconazol	(-) ^b	(-)	(-)
<i>Control causas subyacentes</i>	AII		
<i>Cirugía</i>		AII ^a	AII
Rino-orbito-cerebral	AII		
Tejido blando	AII		
Pulmonar localizada	BIII		
Infección diseminada	CIII		
<i>Oxígeno hiperbárico</i>	CIII		
<i>Recomendación en contra del uso de deferasirox</i>	AII		
Tratamiento segunda línea			
Posaconazol	BII	AII ^a	AII
AB-L		BII ^a	BII
ABLCL		BII ^a	BII
AB-L+ CAS	BIII		
AB-L+ posaconazol	BIII		

AB-L: anfotericina B liposomal; ABCL: anfotericina B complejo lipídico; ABDC: anfotericina B dispersión coloidal; CAS: caspofungina; ECIL-6: European Conference on Leukemia and Lymphoma; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; (-): no recomendación expresa o específica.

^a Trabajos no controlados.

^b No recomendación expresa para esta combinación, podría extrapolarse la categoría CIII respecto a la terapia combinada que se especifica en la misma Guía ECIL-6.

Tabla 1: Tratamiento inicial de las mucormicosis. Guías terapéuticas.

Las recomendaciones de las diferentes guías europeas se encuentran en la tabla 1. La mayoría de ellas se basan en consensos de opinión de expertos o en trabajos con una escasa evidencia.¹⁵

Un estudio reciente observa que los pacientes que recibieron manejo quirúrgico endoscópico para rinosinusitis fúngica invasiva en la cual se involucra a un microorganismo *Mucoraceae*, conllevan un riesgo de mortalidad a corto plazo dos veces superior a la relacionada con microorganismos *Aspergillus*. El mismo estudio observa que otros factores de riesgo para muerte a corto plazo son las neoplasias hematológicas malignas, presencia de neumonía y edad avanzada.²⁰

La tasa de supervivencia varía según la especie causal, la enfermedad de base, la extensión de la enfermedad y el tipo y momento de la cirugía. Además, la supervivencia está relacionada con la forma clínica de presentación: 90% en las formas cutáneas aisladas, 87% en sinusitis sin afectación cerebral, 45% en formas rinocerebrales, 36% en las pulmonares, 33% en la enfermedad cerebral focal, 16% en las formas diseminadas y 10% en las gastrointestinales.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La mucormicosis nasosinusal es un padecimiento raro en nuestro entorno, sin embargo, como así lo demuestra la literatura recabada, de una incidencia en incremento y con factores de riesgo que se han ido modificando en las últimas décadas, la cual representa aun el día de hoy un diagnóstico ominoso para el paciente, para sus familiares, y para el equipo multidisciplinario de médicos que abordan estos casos. Debido a la consabida infrecuencia del padecimiento, existen relativamente poca series que aborden el mejor tratamiento posible, considerando las diversas variables que pudiesen modificar el pronóstico de los pacientes, tales como el factor de inmunocompromiso más frecuentemente asociado, la celeridad en el inicio del manejo médico-quirúrgico posterior al diagnóstico o sospecha clínica, el manejo médico en monoterapia o combiando, el manejo quirúrgico establecido abierto o endoscópico.

JUSTIFICACIÓN

En el último año (2018), según los datos aportados por el presente estudio, se ha observado un notable incremento en los casos registrados de mucormicosis nasosinusal manejados de forma multidisciplinaria por nuestro servicio en conjunto con otros diversos como hematología pediátrica y de adultos, oftalmología y cirugía maxilofacial. Los antecedentes centran los pilares del tratamiento en la celeridad para su identificación, el debridamiento quirúrgico amplio, las dosis elevadas de antifúngicos sistémicos intravenosos y el restablecimiento de la inmunocompetencia, sin embargo, no existe un estudio que aborde estos temas en nuestro entorno en general y en nuestro Instituto particularmente. Lo anterior conlleva gran importancia, pues siendo el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” un centro de referencia y vanguardia, representa a la segunda institución más grande de seguridad social en el país, con una afluencia de derechohabientes de aproximadamente 13.2 millones de mexicanos. Esto nos obliga a actualizar nuestro conocimiento en torno a dicho padecimiento, su sospecha temprana, sus características clínicas, su manejo médico y quirúrgico, así como sobrevida. Lo anterior en función de una mejoría significativa en la detección y manejo de estos pacientes dentro del Instituto, así como la optimización de costos específicos en cuanto a medicamentos, procedimientos quirúrgicos, días de estancia hospitalaria, uso de terapia intensiva.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el comportamiento y generar información entorno a la mucormicosis nasosinusal en los pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en un período de 6 años, a través del estudio de diversas variables relacionadas con su diagnóstico y tratamiento oportuno.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar los cambios en la incidencia percibidos en el último año dentro del Instituto

Determinar los factores epidemiológicos exhibidos en los pacientes con dicho padecimiento.

Conocer el cuadro clínico presentado por los pacientes con dicho padecimiento dentro del Instituto.

Determinar las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia a la mucormicosis nasosinusal.

Conocer la celeridad con que se inicia manejo médico y quirúrgico a dichos pacientes y el impacto en su pronóstico.

Determinar la mortalidad de dicho padecimiento en nuestra institución.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo y retrolectivo. La población se trata de derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado atendidos en el periodo enero 2013 a marzo 2019 con el diagnóstico de mucormicosis nasosinusal en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Los criterios de inclusión fueron: Derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, pacientes con diagnóstico microbiológico de mucormicosis nasosinusal atendidos en el periodo comprendido de enero 2013 a marzo 2019 en la institución, pacientes con expediente clínico disponible en el sistema de administración hospitalaria (SIAH).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico microbiológico de mucormicosis nasosinusal atendidos fuera del periodo comprendido de enero 2013 a marzo 2019, pacientes cuyo expediente clínico no fue posible recabar en el SIAH.

RESULTADOS

La mucormicosis nasosinusal es causada por es una infección grave por hongos del orden *Mucorales*, las especies aisladas con mayor frecuencia son *Rhizopus oryzae*. Normalmente son oportunistas no invasivos, no patógenos, a menudo inhalados como esporas, que se convierten en hifas si la invasión del tejido humano ocurre.^{10,15} El sello de la mucormicosis es la invasión vascular por hifas que conduce a la trombosis arterial, infarto secundario, trombosis venosa y hemorragia consecuente. Los factores de riesgo de la misma son aquellos asociados con estados de inmunosupresión, como diabetes mellitus descontrolada, trastornos hematológicos malignos sobre cualquier otra causa, encontrando también asociación con terapia con deferoxamina, trasplante de órganos sólidos, trastornos autoinmunes, infección por virus de inmunodeficiencia humano (VIH), neutropenia posquimioterapia, insuficiencia renal crónica e incluso individuos aparentemente sanos hasta en un 20%.^{2,6} Los sitios que con mayor frecuencia se afectan son los senos paranasales (SPN) (39%), los pulmones (24%) y la piel (19%), ocasionando en el primero de los casos alteraciones de la sensibilidad, úlceras necróticas, con afección progresiva de tejidos adyacentes como la órbita y cavidad craneana. Históricamente el tratamiento se ha fundamentado en tres pilares: reversión de la causa de inmunocompromiso, dosis sistémicas elevadas de amfotericina B (Am-B) y debridamiento quirúrgico del tejido no viable³, siendo actualmente aceptado que la celeridad en el diagnóstico juega un papel elevado como cuarto pilar.²⁴ Sin tratamiento adecuado, la enfermedad es rápidamente mortal en un 50-80% de los casos^{6,8,10,15}, mientras que en los casos diseminados o no tratados, la mortalidad llega al 100% de los casos.²¹ En los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, la mortalidad supera el 60% de los casos. Dado que se trata de una enfermedad poco frecuente, no es posible realizar ensayos controlados aleatorizados, y solo las series de casos se encuentran disponibles en la literatura, por lo tanto, existe controversia respecto al mejor tratamiento disponible. Lo anterior obliga a incrementar esfuerzos por generar información útil respecto a la experiencia relacionada con el manejo de estos pacientes en nuestro Instituto, lo cual se traduce en una mejor preparación para el abordaje de casos futuros.

DISCUSIONES

La mucormicosis nasosinusal es un padecimiento raro en nuestro entorno, sin embargo, como así lo demuestra la literatura recabada, de una incidencia en incremento y con factores de riesgo que se han ido modificando en las últimas décadas, la cual representa aun el día de hoy un diagnóstico ominoso para el paciente, para sus familiares, y para el equipo multidisciplinario de médicos que abordan estos casos. Debido a la consabida infrecuencia del padecimiento, existen relativamente poca series que aborden el mejor tratamiento posible, considerando las diversas variables que pudiesen modificar el pronóstico de los pacientes, tales como el factor de inmunocompromiso más frecuentemente asociado, la celeridad en el inicio del manejo médico-quirúrgico posterior al diagnóstico o sospecha clínica, el manejo médico en monoterapia o combiando, el manejo quirúrgico establecido abierto o endoscópico.

CONCLUSIONES

En el último año (2018), según los datos aportados por el presente estudio, se ha observado un notable incremento en los casos registrados de mucormicosis nasosinusal manejados de forma multidisciplinaria por nuestro servicio en conjunto con otros diversos como hematología pediátrica y de adultos, oftalmología y cirugía maxilofacial. Los antecedentes centran los pilares del tratamiento en la celeridad para su identificación, el debridamiento quirúrgico amplio, las dosis elevadas de antifúngicos sistémicos intravenosos y el restablecimiento de la inmunocompetencia, sin embargo, no existe un estudio que aborde estos temas en nuestro entorno en general y en nuestro Instituto particularmente. Lo anterior conlleva gran importancia, pues siendo el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” un centro de referencia y vanguardia, representa a la segunda institución más grande de seguridad social en el país, con una afluencia de derechohabientes de aproximadamente 13.2 millones de mexicanos. Esto nos obliga a actualizar nuestro conocimiento en torno a dicho padecimiento, su sospecha temprana, sus características clínicas, su manejo médico y quirúrgico, así como sobrevida. Lo anterior en función de una mejoría significativa en la detección y manejo de estos pacientes dentro del Instituto, así como la optimización de costos específicos en cuanto a medicamentos, procedimientos quirúrgicos, días de estancia hospitalaria, uso de terapia intensiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Xipell, M., Losno, R., Garcia-Vidal, C., Rovira, M., Alejo-Cancho, I., & Puig de la Bellacasa, J. et al. (2018). Características clínicas y evolución de los pacientes diagnosticados de mucormicosis en un hospital de tercer nivel (2012-2016). *Revista Iberoamericana De Micología*, 35(3), 162-166. doi: 10.1016/j.riam.2018.04.002.
2. Petrikos, G., Skiada, A., Lortholary, O., Roilides, E., Walsh, T., & Kontoyiannis, D. (2012). Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 54(suppl_1), S23-S34. doi: 10.1093/cid/cir866
3. Ferguson, B., (2003). Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngologic clinics of North America*, 33, 2, 349-365.
4. Alam, W., (2003), Sinonasal mucormycosis: Diagnosis using computed tomography. *MJAFI*, 59, 243-245.
5. Safder, S., Carpenter, J., Roberts, T., & Bailey, N. (2009). The “Black Turbinate” Sign: An Early MR Imaging Finding of Nasal Mucormycosis. *American Journal Of Neuroradiology*, 31(4), 771-774. doi: 10.3174/ajnr.a18086.
6. Pozo Laderas, J., Pontes Moreno, A., Pozo Salido, C., Robles Arista, J., & Linares Sicilia, M. (2015). Mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias: una enfermedad que también existe. *Revista Iberoamericana De Micología*, 32(2), 63-70. doi: 10.1016/j.riam.2014.01.006.
7. Jung, H., & Park, S. (2013). Indolent mucormycosis of the paranasal sinus in immunocompetent patients: are antifungal drugs needed?. *The Journal Of Laryngology & Otology*, 127(9), 872-875. doi: 10.1017/s0022215113001795

8. Singh, V., Bansal, C., & Kaintura, M. (2018). Sinonasal Mucormycosis: A to Z. *Indian Journal Of Otolaryngology And Head & Neck Surgery*. doi: 10.1007/s12070-018-1384-6
9. Celis-Aguilar, E., Burgos-Páez, A., Villanueva-Ramos, N., Solórzano-Barrón, J., De La Mora-Fernández, A., & Manjarrez-Velázquez, J. et al. (2018). An Emergent Entity: Indolent Mucormycosis of the Paranasal Sinuses. A Multicenter Study. *International Archives Of Otorhinolaryngology*, 23(01), 092-100. doi: 10.1055/s-0038-1667005.
10. Augustine, H., White, C., & Bain, J. (2017). Aggressive Combined Medical and Surgical Management of Mucormycosis Results in Disease Eradication in 2 Pediatric Patients. *Plastic Surgery*, 25(3), 211-217. doi: 10.1177/2292550317716119.
11. De Leonardis, F., Perillo, T., Giudice, G., Favia, G., & Santoro, N. (2015). Recurrent rhino-ocular-cerebral mucormycosis in a leukemic child: a case report and review of pediatric literature. *Pediatric Reports*, 7(3). doi: 10.4081/pr.2015.5938.
12. Popa G, Blag C, Sasca F., (2008), Rhinocerebral mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia: a case reporte. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.*, 30(2):163-165.
13. Wehl G., Hoegler W., Kropshofer G., Meister B., Fink FM., Heitger A. (2002), Rhinocerebral mucormycosis in a boy with recurrent acute lymphoblastic leukemia: long-term survival with systemic antifungal treatment. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.*;24(6):492-494.
14. Garcia-Vidal, C. (2018). Opciones terapéuticas actuales en las micosis invasoras y papel terapéutico potencial del isavuconazol. *Revista Iberoamericana De Micología*, 35(4), 192-197. doi: 10.1016/j.riam.2018.07.003.
15. Ruiz Camps, I., & Salavert Lletí, M. (2018). El tratamiento de la mucormicosis (cigomicosis) en el siglo xxi. *Revista Iberoamericana De Micología*, 35(4), 217-221. doi: 10.1016/j.riam.2018.09.001.

16. Chamilos, G., Lewis, R., & Kontoyiannis, D. (2008). Delaying Amphotericin B–Based Frontline Therapy Significantly Increases Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 47(4), 503-509. doi: 10.1086/590004.

17. Kyvernitakis, A., Torres, H., Jiang, Y., Chamilos, G., Lewis, R., & Kontoyiannis, D. (2016). Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clinical Microbiology And Infection*, 22(9), 811.e1-811.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.029.

18. Bagshaw, E., Kuessner, D., Posthumus, J., Escrig, C., Blackney, M., Heimann, S., & Cornely, O. (2017). The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK. *Future Microbiology*, 12(6), 515-525. doi: 10.2217/fmb-2016-0231.

19. Sano, T., Kobayashi, Z., Takaoka, K., Ota, K., Onishi, I., & Iizuka, M. et al. (2018). Retrobulbar optic neuropathy associated with sphenoid sinus mucormycosis. *Neurology And Clinical Neuroscience*, 6(5), 146-147. doi: 10.1111/ncn3.12216.

20. Burton, B. N., Jafari, A., Asmerom, B., Swisher, M. W., Gabriel, R. A., & Deconde, A. (2018). Inpatient Mortality After Endoscopic Sinus Surgery for Invasive Fungal Rhinosinusitis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 128(4), 300-308. doi:10.1177/0003489418820871.

21. Colovic, N., Arsic-Arsenijevic, V., Barac, A., Suvajdzic, N., Lekovic, D., & Tomin, D. (2016). Mucormycosis of the paranasal sinuses in a patient with acute myeloid leukemia. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 144(11-12), 657-660. doi:10.2298/sarh1612657c.

22. García S, M., Contreras T, V., Rojas M, B., Cruz Choappa, R., (2016). Mucormicosis rinosinusal por *Mucor hiemalis* en una paciente con Leucemia Mieloide aguda. *Boletín Micológico*, 31(2). doi:10.22370/bolmicol.2016.31.2.493.

23. Skiada, A., Lanternier, F., Groll, A. H., Pagano, L., Zimmerli, S., Herbrecht, R., . . . Petrikos, G. L. (2012). Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: Guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*,98(4), 492-504. doi:10.3324/haematol.2012.065110.

24. Garlapati, K., Chavva, S., Vaddeswarupu, R. M., & Surampudi, J. (2014). Fulminant Mucormycosis Involving Paranasal Sinuses: A Rare Case Report. *Case Reports in Dentistry*,2014, 1-4. doi:10.1155/2014/465919.