



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**



TÍTULO

**MUCORMICOSIS EN MÉXICO 2016 – 2021
ESTUDIO DE COHORTE**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
INFECTOLOGIA**

PRESENTA

DRA. DANIELA SÁNCHEZ ESCALONA

TUTOR PRINCIPAL

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

Ciudad de México, agosto 2021



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.

INDICE

I.	Resumen	3
II.	Marco teórico	5
III.	Planteamiento del problema	13
IV.	Justificación	13
V.	Objetivos	13
VI.	Pacientes y métodos	14
	a. Diseño del estudio	14
	b. Criterios de selección	14
	c. Tamaño de la muestra	14
	d. Definición de variables	15
VII.	Metodología	16
VIII.	Análisis estadístico	16
IX.	Experiencia del grupo de estudio	17
X.	Aspectos éticos	17
XI.	Recursos	18
XII.	Resultados	19
XIII.	Discusión	26
XIV.	Conclusiones	30
XV.	Bibliografía	31
XVI.	Anexos	34

I. RESUMEN

Título: Mucormicosis en México 2016 – 2021. Estudio de cohorte

Antecedentes: La Mucormicosis es una infección causada por hongos del orden Mucorales, los principales factores de riesgo son Diabetes Mellitus tipo 2, insuficiencia renal, neoplasias hematológicas e inmunosupresión. Las tasas de mortalidad por todas las causas de la mucormicosis oscilan entre el 40% y el 80% con tasas variables según las afecciones subyacentes y los sitios de infección.

Objetivo: Describir la prevalencia, factores de riesgo, evolución y desenlace de pacientes con Mucormicosis en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

Material y métodos: Se revisarán los expedientes físicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de Mucormicosis corroborado por examen directo, cultivo o biopsia en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI de enero del 2016 a julio del 2021.

Análisis estadístico: El estudio se realizará en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, en el periodo de enero del 2016 a julio del 2021, se revisará el expediente físico y electrónico de los pacientes para la recolección de datos, no requiere financiamiento externo.

Resultados: Incluimos 18 pacientes, la edad media fue de 47.2 ± 13.8 años, con predominio del sexo masculino (66.7%). El principal factor de riesgo fue Diabetes Mellitus tipo 2 (78.8%), la mayoría descontrolados (92.8%). La hipertensión arterial sistémica fue la segunda comorbilidad (44.4%), seguido de las neoplasias hematológicas (11.1%). Las formas de presentación fueron rino-órbito-cerebral (61%), rinosinusal (27%) y rinoorbitaria (11%). La impronta fue realizada en todos los casos, fue positiva en un 88.9% (n=16). La toma de biopsia en el 77.8% (n=14), reportándose siempre positiva. El esquema más empleado fue anfotericina B deoxicolato y capsosungina (44.4%, n=8). El 66.7% (n=12) de los pacientes fue egresado a domicilio, el restante 33.3% (n=6) fallecieron durante la estancia hospitalaria, los 6 pacientes que fallecieron tuvieron una presentación rino-órbito-cerebral.

Conclusión: Para disminuir la mortalidad en los pacientes con Mucormicosis, se requiere un diagnóstico oportuno, reversión de los factores predisponentes, tratamiento antifúngico precoz y un desbridamiento quirúrgico amplio.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Sánchez
Apellido materno	Escalona
Nombre	Daniela
Teléfono	55 8222 6710
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Especialidad	Infectología
No. de cuenta	306253856
Correo electrónico	dse_12@hotmail.com
2. Datos de los tutores	
Tutor principal	Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil Especialista en Infectología Maestría en Ciencias Medicas, UNAM UMAE Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI Teléfono: E-mail: suria_loza@yahoo.com
3. Datos de la tesis	
Título	MUCORMICOSIS EN MÉXICO 2016 – 2021 ESTUDIO DE COHORTE
No. de paginas	34
Año	2021
Número de registro	R-2021-3601-155

II. MARCO TEÓRICO

El término zigomicosis (cigomicosis) hace referencia a las infecciones causadas por hongos cigomicetos y engloba las originadas tanto por hongos mucorales como entomoftorales. Poseen una gran capacidad para invadir los vasos sanguíneos y, a través de estos, invadir rápidamente otros órganos o estructuras adyacentes (1).

Tabla 1. Clasificación taxonómica de los agentes causales de cigomicosis

Reino	División	Clase	Orden	Familia	Género	Especie
Fungi	Zygomycota	Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	<i>Absidia</i> <i>Apophysomyces</i> <i>Mucor</i>	<i>A. corymbifera</i> (<i>Lichtheimia corymbifera</i>) <i>A. elegans</i> <i>M. circinelloides</i> <i>M. insiduosus</i> <i>M. racemosus</i>
					<i>Rhizopus</i>	<i>R. arrhizus</i> <i>R. azygosporus</i> <i>R. microsporus</i> var. <i>microsporus</i> <i>R. microsporus</i> var. <i>rhizopodiformis</i>
			Entomophthorales	Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella</i>	<i>C. bertholletiae</i>
				Saksenaea	<i>Saksenaea</i>	<i>S. vasiformis</i>
				Entomophthoraceae	<i>Conidiobolus</i>	<i>C. coronatus</i> <i>C. incongruus</i>
				Basidiobolaceae	<i>Basidiobolus</i>	<i>B. ranarum</i>

J. Ruiz Camps, M. Salavert Lletí / Rev Iberoam Micol. 2018;35(4):217–221 (1)

La mucormicosis es una infección micótica causada por hongos filamentosos del subfilo *Mucormycotina*, orden Mucorales, la primera descripción de mucormicosis humana se atribuye a Paltauf, en 1885 describió una infección diseminada en un paciente con afectación rinocerebral causada por hifas angioinvasivas con un aspecto de cintas “arrosariado” en los tejidos, a las que denominó *Mycosis mucorina*. el hallazgo de hifas micóticas coenocíticas (sin tabicar o poco tabicadas) en los tejidos invadiendo los vasos sanguíneos se debía a especies de *Mucor* y se ha hecho sinónimo del término clínico *mucormicosis* o, simplemente, *infección por Mucor* (2).

Los Mucorales tienen un hábitat ubicuo, mientras que colonizan todo tipo de materiales orgánicos húmedos, prefiriendo climas cálidos y húmedos, y a menudo están aislados del suelo y de la materia orgánica en descomposición como frutas, y especialmente pan de trigo y semillas (3). Las variaciones estacionales afectan la incidencia de mucormicosis, y la mayoría de las infecciones ocurren de agosto a noviembre (4).

Los agentes más comunes de mucormicosis son *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.* y *Lichtheimia* (antes *Absidia* y *Mycocladius*) spp. Los géneros de otros Mucorales, como

Rhizomucor, *Saksenaea*, *Cunninghamella* y *Apophysomyces*, son menos comunes. La etiología varía de acuerdo con el país; *Rhizopus* spp. (34%), *Mucor* spp. (19%) y *Lichtheimia* spp. (19%) se identificaron con mayor frecuencia en pacientes con mucormicosis en Europa (5). En nuestro país los agentes aislados más frecuentes son *Rhizopus arrhizus* (58,4%) y *Lichtheimia corymbifera* (12,3%) (3), es importante mencionar que se ha informado en México una nueva especie de *Apophysomyces*, *A. mexicanus* (6).

Estos hongos producen hifas largas en forma de cintas que tienen un diámetro irregular solo de forma ocasional presentan tabiques. En microscopio se observan estructuras fructíferas (esporangios) saculares características, que producen unas esporas (esporangióforos) esféricas amarillas o parduzcas en su interior (**Figura 1**). Las esporas tienen 3-11 μm de diámetro y es fácil que formen aerosoles y se dispersen (2).

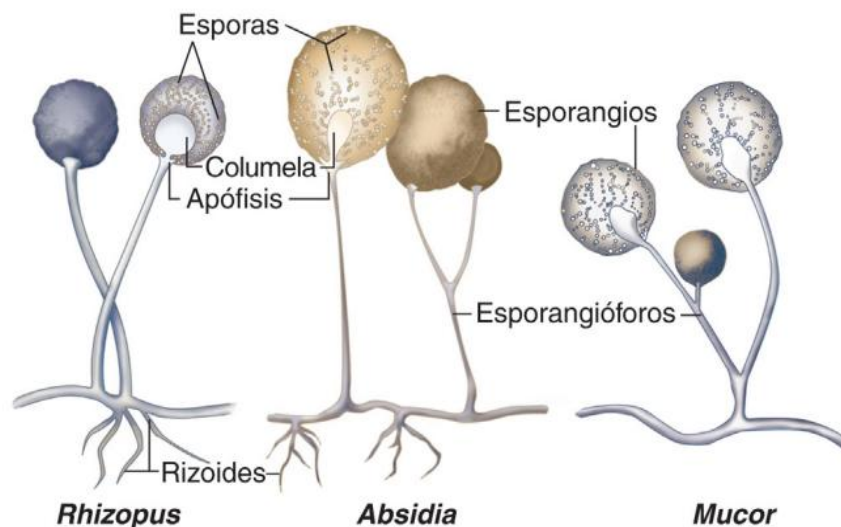


Figura 1. Agentes de mucormicosis. Ilustración de las principales características morfológicas diferenciadoras de tres de los agentes más comunes de mucormicosis. (Ilustración de Lori Messenger). (2)

El principal modo de adquisición es por inhalación de esporas a partir de fuentes ambientales; los traumatismos, heridas penetrantes, quemaduras e inyección directa de esporangiosporas pueden causar infección a través de vía percutánea. La mucormicosis gastrointestinal se puede presentar en pacientes inmunodeprimidos la ingesta repetida de esporas durante periodos de malnutrición, ingesta de productos contaminados, bebidas alcohólicas preparados con maíz o por comer con palillos de madera (2).

La incidencia de mucormicosis ha ido en aumento en las últimas décadas, principalmente debido al aumento del número de pacientes gravemente inmunodeprimidos (negro y rojo) (7). Los principales factores de riesgo para desarrollar mucormicosis son diabetes mellitus mal controlada, neutropenia prolongada, corticoterapia a dosis altas o tratamiento inmunosupresor (2).

En México, en una revisión de 418 casos el principal factor de riesgo fue la Diabetes con un 72% y la sinusitis representó el 75% de los casos notificados con una tasa estimada de mucormicosis en México de 0.12 por 100.000 habitantes (8).

Los pacientes con cetoacidosis diabética son propensos a desarrollar formas rinocerebrales, debido a la menor capacidad de la transferrina para unirse y secuestrar hierro a un pH menor de 7.4, aumentando los niveles sanguíneos de hierro y contribuyendo a la virulencia del hongo (2).

La mucormicosis es una causa importante de infecciones micóticas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico y, con menos frecuencia, receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS), con una incidencia de 0.29% y 0.07% respectivamente. Se ha establecido que los pacientes con neoplasias hepatológicas que reciben profilaxis antimicótica contra *Aspergillus*, pueden desarrollar mucormicosis sobre todo aquellos con una inmunosupresión prolongada asociada a descontrol glucémico y uso de esteroides (2).

La úlcera necrótica con escara negruzca (cutánea o mucosa) es la lesión característica y debe alertar sobre la misma en todo paciente con factores de riesgo (1), la mucormicosis se caracteriza por una extensa angioinvasión que conduce a la trombosis de los vasos y a la necrosis tisular. La angioinvasión da como resultado la diseminación hematogena del organismo, mientras que la necrosis de los tejidos afectados evita la penetración de las células inmunitarias y los agentes antifúngicos en el foco de la infección (9).

Es importante mencionar que la presentación clínica varía de acuerdo con el estado inmunitario y las enfermedades del huésped, las formas de presentación incluyen: 1)

infección rinocerebral 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) digestiva, 5) diseminada y 6) formas atípicas (2).

Las infecciones rinosinuales, rinoorbitarias y rinocerebrales son manifestaciones clásicas, en un principio la infección se localiza en los cornetes nasales y los senos paranasales después de la inhalación de las esporas, pero puede progresar con rapidez a la órbita o al cerebro. En la forma rinosinusal los síntomas iniciales son dolor sinusal, congestión, cefalea, dolor bucal o facial, hiposmia-anosmia y síntomas otológicos.

Los tejidos infectados se vuelven rojizos, después violáceos y, por último, negros por la trombosis y la necrosis tisular. Las escaras necróticas de la cavidad nasal y los cornetes, las lesiones faciales alrededor de la nariz y las lesiones exofíticas o necróticas del paladar duro que se extienden hasta el seno maxilar son signos de una infección rápidamente progresiva y extensión a estructuras adyacentes. La enfermedad rinoorbitaria es más frecuente en pacientes con Diabetes mal controlada (2).

La forma rino-órbita-cerebral extensa pueden presentar parálisis del nervio trigémino o del nervio motor ocular después de la invasión del seno cavernoso (pares craneales III, IV y VI, y las dos ramas superiores del quinto par craneal). Las complicaciones intracraneales consisten en abscesos epidurales y subdurales y trombosis del seno cavernoso y, con menos frecuencia, del seno sagital (2). Corzo-Leon et al. propuso un algoritmo para el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral en pacientes diabéticos. La lista de signos y síntomas que deben considerarse "señales de alerta" incluye parálisis de pares craneales, diplopía, dolor de los senos nasales, proptosis, hinchazón periorbitaria, síndrome del ápice orbitario y úlceras del paladar (10).

La mucormicosis pulmonar se produce en pacientes con neutropenia prolongada, receptores de trasplantes de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas y pacientes que reciben tratamiento con deferoxamina, los síntomas clínicos son inespecíficos como fiebre refractaria a los antibióticos de amplio espectro, tos no productiva, disnea progresiva y dolor torácico pleurítico, sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de las de mohos oportunistas más frecuentes, como la aspergilosis pulmonar invasiva (API) (2).

La mucormicosis cutánea y de tejidos blandos son las formas más comunes de mucormicosis en pacientes inmunocompetentes (11), suele deberse a la inoculación directa de las esporas o a la exposición de la piel previamente comprometida por quemaduras o traumatismos extensos, y, con menos frecuencia, tras picaduras de insectos o arañas (2). Los abscesos, hinchazón de la piel, necrosis, úlceras secas y escaras son presentaciones características, las lesiones pueden extenderse deprisa hacia la fascia profunda y las capas musculares. La mucormicosis gastrointestinal es una infección infrecuente, es la manifestación más común de mucormicosis en neonatos, donde conlleva una alta mortalidad (11).

Los factores de riesgo para mucormicosis diseminada son tratamiento con deferoxamina por la sobrecarga de hierro, pacientes con neutropenia persistente y leucemia activa, así como los receptores de trasplante de células madre alogénico con EICH y que reciben tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o anticuerpos contra los linfocitos T. La neumonía es frecuente y se supone que es el origen primario en la mayoría de los pacientes, incluso cuando no se detecta en pruebas de imagen (2).

El diagnóstico definitivo de Mucormicosis es mediante biopsia de las lesiones necróticas para realizar cultivo y estudio histológico. La identificación de los microorganismos del orden Mucorales a nivel del género y la especie requiere el cultivo del hongo para analizar sus estructuras fructíferas reproductivas (2). Todos los Mucorales crecen rápidamente (de 3 a 7 días) en la mayoría de los medios de cultivo de hongos, como el agar Sabouraud y el agar papa dextrosa incubados entre 25 ° C y 30 ° C. Para algunas especies, un ambiente microaerófilo mejora el rendimiento del cultivo (12).

Para confirmar una infección, las hifas no pigmentadas que muestran invasión tisular deben mostrarse en secciones de tejido teñidas con hematoxilina-eosina (HE), tinción de ácido periódico-Schiff (PAS) o tinción de plata y metenamina de Grocott-Gomori (GMS), o ambas. Histopatológicamente, las hifas de Mucorales tienen un ancho variable de 6 a 16 μm , pero pueden ser de hasta 25 μm , y son no septadas o pauciseptadas. En el tejido, las hifas aparecen como cintas con un patrón irregular de ramificación; el ángulo de ramificación de 90 ° de Mucorales en el tejido descrito históricamente, frente al ángulo de ramificación de 45 ° de los moldes septados, puede ser difícil de identificar en el tejido debido a las presiones intersticiales ejercidas sobre

los hongos por el tejido y las alteraciones en la arquitectura del tejido durante el procesamiento (11).

Se recomienda el cultivo de muestras para la identificación de géneros y especies [la secuenciación del espaciador transcrito interno (ITS)], y para las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos (11). La aplicación de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales disponibles comercialmente o técnicas de PCR en tejido fresco o embebido en parafina fijado con formalina han demostrado ser altamente específicos, aunque se ha reportado una variación en la sensibilidad, además, es posible que estas pruebas no estén ampliamente disponibles (11).

Es importante realizar estudios de imagen para determinar la extensión de las lesiones, la tomografía computarizada y la resonancia magnética suelen mostrar un engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos y erosión ósea; sin embargo, en las primeras fases de la infección los signos son inespecíficos, de acuerdo con la evolución del paciente se recomienda repetir el estudio cada 2-3 días (2).

La TC torácica de alta resolución es el mejor método para determinar la extensión de la mucormicosis pulmonar pueden observarse zonas de consolidación focal con infiltrados inespecíficos, signo del halo invertido (un área de opacidad en vidrio deslustrado rodeada por un anillo de consolidación), lesiones cavitarias o incluso opacidades nodulares sin broncograma aéreo, la afección bilateral es frecuente. La mortalidad global de la mucormicosis pulmonar oscila del 50 al 70%, pero aumenta al 95% si hay diseminación extratorácica (2).

Otra técnica de imagen emergente, que eventualmente puede ayudar en el diagnóstico y manejo de la mucormicosis es la tomografía por emisión de positrones por tomografía computarizada (PET / CT) con [18F] -fluorodesoxiglucosa (FDG) (13).

La anfotericina B se considera el fármaco más activo frente a Mucorales, es activo frente a la mayoría de las especies de este orden con valores de CMI de 0,03-2 µg/ml, la susceptibilidad varía según la especie, siendo la CMI más alta para el género *Cunninghamella*. Se han propuesto valores de corte epidemiológicos para la anfotericina B aplicando los métodos del CLSI para *Lichteimia corymbifera*, *M. circinelloides* y *Rhizopus microsporus* (2 µg/ml) y para *R. arrhizus* (4 µg/ml) (2).

El diagnóstico temprano es crucial para iniciar rápidamente las intervenciones terapéuticas necesarias para prevenir la invasión progresiva del tejido y sus devastadoras secuelas, minimizar el efecto de desfigurar la cirugía correctiva y mejorar el resultado y la supervivencia (14). Chamilos et al. demostraron que retrasar la terapia eficaz basada en anfotericina B en pacientes con neoplasias hematológicas durante > 5 días resultó en un aumento de aproximadamente el doble en la mortalidad a las 12 semanas (82,9% en comparación con 48,6% para aquellos que comenzaron el tratamiento inmediatamente) (15)

Los hongos mucoracáceos son resistentes a la mayoría de los antifúngicos in vitro , incluido el voriconazol. La anfotericina B es el fármaco más activo, a excepción de algunos aislados de *Cunninghamella* y *Apophysomyces* (6). El tratamiento de primera línea es la anfotericina B liposomal (AmB-L) por su uso en todos los patrones de afectación de órganos, así como su menor toxicidad, la dosis recomendada es 5-10 mg / kg por día, en la afectación del sistema nervioso central se recomienda una dosis de 10 mg / kg por día. Se recomienda el complejo lipídico de anfotericina B 5 mg / kg por día con una recomendación moderada para pacientes sin afectación del SNC (11).

La anfotericina B deoxicolato ha sido el fármaco de elección durante décadas, pero su uso está limitado por su toxicidad por las dosis y duraciones de tratamiento necesarias para la mucormicosis, su uso se restringe a entornos en los que no hay otro antimicótico disponible (11).

Se recomienda isavuconazol con una recomendación moderada para el tratamiento de primera línea de la mucormicosis. La recomendación es moderada para el uso de posaconazol suspensión oral y moderadamente las tabletas de liberación retardada de posaconazol y la infusión para el tratamiento de primera línea. En caso de insuficiencia renal, ha demostrado que posaconazol o isavuconazol son eficaces (11).

Aunque la diana de 1,3-β- d -glucano sintetasa está presente en Mucorales, se necesitan concentraciones de equinocandinas 1.000 veces más altas para inhibir al complejo enzimático en *R. arrhizus* comparado con *C. albicans* o *A. fumigatus* (2). La terapia combinada de polienos y azoles o polienos y equinocandinas se puede administrar de manera racional debido a la falta de una mayor toxicidad con un

beneficio posible pero no comprobado; sin embargo, los datos son demasiado limitados (11).

La Confederación Europea de Micología Médica (ECMM), junto con el Mycoses Study Group Education & Research Consortium (MSG ERC), recomiendan un tratamiento quirúrgico temprano además de tratamiento antimicótico sistémico, la resección o desbridamiento debe repetirse según sea necesario (11).

El tratamiento debe continuarse hasta la resolución de la semiología clínica y de los signos radiológicos de la infección aguda y, si es posible, hasta el fin de la causa condicionante de la inmunosupresión, hecho que implica una duración prolongada, a veces de meses de tratamiento 14 (1).

Se recomienda tratamiento intravenoso hasta que se logre una enfermedad estable, posteriormente se puede cambiar a terapia oral con tabletas de liberación retardada de isavuconazol o posaconazol (11). La dosis sugerida de isavuconazol es de 200 mg, por vía intravenosa u oral, cada 8 h en seis dosis (como dosis de carga), para después pasar a 200 mg diarios. La formulación intravenosa es soluble en agua, por lo que puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal. El posaconazol, se administra en tabletas gastrorresistentes (300 mg cada 12 h durante el primer día y después 300 mg al día). Existe experiencia de uso durante ≥ 6 meses en mucormicosis invasivas (1).

Los datos preclínicos mostraron una mayor supervivencia en pacientes que recibieron deferasirox, un quelante del hierro, en combinación con un polieno (17). Sin embargo, en un estudio clínico prospectivo, aleatorizado (DEFEAT) realizado en pacientes con neoplasias hematológicas, el grupo de pacientes que recibieron deferasirox tuvo una mayor mortalidad (18). El estudio tenía varias limitaciones, pero tanto ECIL-6 como ESCMID / ECMM han recomendado no usar deferasirox en estos pacientes.

Las tasas de mortalidad por todas las causas de la mucormicosis oscilan entre el 50% y el 85% con tasas variables según las afecciones subyacentes y los sitios de infección (19). El peor pronóstico se observa en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TCMH y en pacientes con quemaduras extensas. La enfermedad diseminada, especialmente al SNC, a menudo se asocia con tasas de mortalidad superiores al 80% (11).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Mucormicosis son infecciones causadas por hongos del orden Mucorales, los principales factores de riesgo son diabetes tipo 2, insuficiencia renal, neoplasias hematológicas, inmunosupresión, receptores de trasplante de órgano sólido y médula ósea; se requiere un diagnóstico oportuno, reversión de los factores predisponentes, tratamiento antifúngico precoz y un desbridamiento quirúrgico amplio. Las tasas de mortalidad por todas las causas de la mucormicosis oscilan entre el 40% y el 80% con tasas variables según las afecciones subyacentes y los sitios de infección. La enfermedad diseminada, especialmente al SNC, a menudo se asocia con tasas de mortalidad superiores al 80%. Actualmente existen pocas opciones terapéuticas para tratar este tipo de infecciones y la curación se logra con un manejo multidisciplinario; en México existen pocas series de casos reportados de Mucormicosis.

IV. JUSTIFICACIÓN

La Mucormicosis es una enfermedad emergente con una elevada morbilidad y mortalidad, tiene una asociación importante con diabetes, neoplasias hematológicas e inmunosupresión, por ello es importante conocer la prevalencia, factores de riesgo y desenlace de los pacientes tratados en uno de los principales hospitales de tercer nivel en México.

V. OBJETIVOS

Primario

- Describir la prevalencia, factores de riesgo, evolución y desenlace de pacientes con Mucormicosis en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI

Secundarios

- Describir la forma de presentación clínica más común
- Describir los métodos de diagnóstico
- Describir los tratamientos empleados en los pacientes

VI. PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Lugar de elaboración

El estudio se realizará en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, en el periodo de enero del 2016 a julio del 2021, en pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Grupo de estudio

Pacientes con diagnóstico de Mucormicosis corroborado por examen directo, cultivo o biopsia en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, en el periodo de enero del 2016 a julio del 2021.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Sexo indistinto
- Edad indistinta
- Derechohabientes IMSS
- Pacientes con diagnostico de Mucormicosis corroborado por examen directo, cultivo o biopsia en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
- Pacientes con expediente clínico completo

Criterios de exclusión

- Pacientes sin expediente clínico completo para recuperar información

Tamaño de la muestra

Se incluirán a todos los pacientes con diagnostico de Mucormicosis corroborado por examen directo, cultivo o biopsia en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, en el periodo de enero del 2016 a julio del 2021

Variables

Variables independientes

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Mucormicosis	Infección micótica causada por hongos filamentosos del subfilo Mucormycotina, orden Mucorales	Cualitativa nominal	Nominal

Variables dependientes

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
Presentación clínica	Infección rinocerebral, pulmonar, cutánea, digestiva, diseminada y formas atípicas.	Cualitativa nominal	Nominal
Diabetes tipo 1	Enfermedad autoinmune y metabólica caracterizada por una destrucción selectiva de las células beta del páncreas causando una deficiencia gradual y absoluta de insulina.	Cualitativa nominal	Nominal
Diabetes tipo 2	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.	Cualitativa nominal	Nominal
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Cualitativa nominal	Nominal
Neoplasia hematológica	Grupo de enfermedades malignas que afectan a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos.	Cualitativa nominal	Nominal
Enfermedad renal crónica	Pérdida progresiva (por tres meses o más) e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular (FG) <60 ml/min/1.73 m ² .	Cualitativa nominal	Nominal
Anfotericina B	Antimicótico, fungicida o fungistático según la dosis; actúa uniéndose al ergosterol de la membrana celular.	Cuantitativa continua	miligramos
Caspofungina	Antimicótico sistémico, inhibe síntesis de β (1,3)-D-glucano, componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos.	Cuantitativa continua	miligramos

VII. METODOLOGIA

Recolección de datos:

Fase 1. Se revisarán los expedientes físicos y electrónicos de aquellos pacientes con diagnóstico de Mucormicosis corroborado por examen directo, cultivo o biopsia en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de enero del 2016 a julio del 2021.

Fase 2. En el laboratorio de microbiología y servicio de patología del hospital se revisará la base de datos de los aislamientos con Mucorales para corroborar el diagnóstico.

Fase 3. En el sistema de laboratorio y de imagen electrónico disponible en el Hospital se recabará información adicional de los pacientes.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis descriptivo univariado para variables numéricas con distribución normal para obtener medias y desviación estándar. Las variables nominales u ordinales se expresarán en porcentajes.

Para variables cuantitativas con comparación de promedios, con distribución normal se realizará prueba t de Student, y para las que no cumplan esta condición prueba U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas con prueba de ji cuadrada. La asociación entre dos variables cuantitativas se realizará con el coeficiente de correlación de Pearson en caso de tener distribución normal. El valor crítico para considerar significativas las asociaciones o comparaciones será menor de 0.05 ($p < 0.05$).

Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS.

IX. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE ESTUDIO

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil: Médico Infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Experiencia de 4 años de Medicina interna y 10 años en el área de Infectología, durante los cuales ha tratado directamente a pacientes con diagnóstico de Mucormicosis.

Dra. Daniela Sánchez Escalona: Médico residente de segundo año de la especialidad de Infectología. Experiencia de 4 años de Medicina interna y 1 año en el área de Infectología, durante los cuales ha tratado directamente a pacientes con diagnóstico de Mucormicosis.

X. ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se realizará de acuerdo con las disposiciones contempladas en la Ley General de Salud en el apartado Investigación en salud, artículo 17, investigación en humanos, última reforma publicada DOF 02-04-2014, indica que todo ser humano que sea sometido a un estudio deberá prevalecer el criterio de respeto a la dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, y previa autorización por el comité local de investigación. Es un estudio retrospectivo, se considera una investigación sin riesgo porque no se realizó ninguna intervención que afecte la integridad y privacidad de los participantes. Los autores declaran que en este estudio no aparecen datos de pacientes.

La Mucormicosis es una enfermedad emergente con una elevada mortalidad, el presente estudio ayudará a conocer los principales factores de riesgo y formas de presentación de la enfermedad, lo que nos permitirá identificar tempranamente a los pacientes, de igual manera se analizarán los distintos esquemas de tratamiento para conocer la eficacia, los resultados contribuirán de manera positiva en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

XI. RECURSOS

Recursos humanos:

- Médico Infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Médico residente de segundo año de la especialidad de Infectología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recursos materiales:

- Información disponible en el área de micología del laboratorio del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Información disponible en patología del laboratorio del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Expediente físico y electrónico
- Sistema de laboratorio *MODULAB* Versión: 4.1.00 (build 5)
- Sistema de imagen *XERO* Viewer 8.1.2
- Computadora personal

Recursos financieros

- El estudio no requiere apoyo financiero externo

XII. RESULTADOS

Características de los pacientes

El análisis final estuvo constituido por los registros de 18 pacientes, de los cuales, el 66.7% (n=) fueron de sexo masculino. La edad media fue de 47.2 ± 13.8 años (rango: 24 a 72 años, prueba K-S: $p=0.089$), sin diferencia de medias entre sexos (47.4 vs 47 años, prueba T-Student: $p=0.961$), la somatometría, toxicomanías y sitio de residencia se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

Característica	Masculino (n=12)	Femenino (n=6)	Total (n=18)	Valor de p
Edad, media \pm DS	47.2 ± 12	47 ± 19	$47.2 (13)$	0.961^a
Grupo etario, n= (%)				0.343^b
21-30	2 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)	
31-40	1 (8.3)	0	1 (5.6)	
41-50	3 (25)	0	3 (16.7)	
51-60	6 (50)	3 (50)	9 (50)	
71-80	0	1 (16.7)	1 (5.6)	
Peso, kg \pm DS	71 ± 11	69 ± 15	70 ± 12	0.829^a
Talla, m \pm DS	1.63 ± 0.04	1.58 ± 0.08	1.61 ± 0.06	0.114^a
IMC, kg/m² \pm DS	26.57 ± 4.01	27.47 ± 4.1	26.87 ± 3.9	0.673^a
Clasificación IMC, n= (%)				0.896^b
Bajo peso	1 (8.3)	0	1 (5.6)	
Normal	2 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)	
Sobrepeso	6 (50)	3 (50)	9 (50)	
Obesidad grado I	3 (25)	2 (33.3)	5 (27.8)	
Ciudad de residencia, n= (%)				0.431^b
Ciudad de México	6 (50)	2 (33.3)	8 (44.4)	
Cuernavaca	1 (8.3)	2 (33.3)	3 (16.7)	
Querétaro	3 (25)	1 (16.7)	4 (22.2)	
Guerrero	1 (8.3)	0	1 (5.6)	
Guanajuato	0	1 (16.7)	1 (5.6)	
Chiapas	1 (8.3)	0	1 (5.6)	
Toxicomanías, n= (%)				
Tabaquismo	9 (75)	3 (33.3)	11 (61.1)	0.087^b
Consumo de alcohol	7 (58.3)	0	7 (38.9)	0.017^b

^a: Prueba T-Student; ^b: Prueba chi-cuadrada

Comorbilidades

Un único caso (5.6%) tenía ausencia de cualquier otra comorbilidad, siendo lo más común tener 2 o 3 comorbilidades (n=6, 33.3% cada uno), y un 27.8% tuvo solo 1 comorbilidad. El detalle de las patologías concomitantes se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

Patología	Masculino (n=12)	Femenino (n=6)	Total (n=18)	Valor de p
Diabetes mellitus tipo 2, n= (%)	9 (25)	5 (83.3)	14 (77.8)	0.688 ^a
Evolución, años ± DS	7.3 ± 6.1	6.6 ± 7	7.1 ± 6.2	0.851 ^b
Bajo control, n=, (%)	1 (11.1)	0	1 (7.1)	0.439 ^a
Hipertensión arterial sistémica n= (%)	6 (50)	2 (33.3)	8 (44.4)	0.502 ^a
Evolución, años ± DS	7 ± 6	2 ± 1	6 ± 6	0.323 ^b
Bajo control, n=, (%)	2 (33.3)	0	2 (25)	0.502 ^a
Enfermedad renal crónica, n= (%)	3 (25)	0	3 (16.7)	0.180 ^a
Evolución, años ± DS	5 ± 2	-	5 ± 2	-
Clasificación KDIGO, n= (%)		-	-	-
3A	1 (33.3)			
3B	1 (33.3)			
5	1 (33.3)			
Neoplasia hematológica, n= (%)	5 (41.7)	0	5 (27.8)	0.063 ^a
Leucemia mieloide aguda	2 (16.7)	0	2 (11.1)	-
Leucemia linfocítica aguda	3 (25)	0	3 (16.7)	-
Infección por VIH, n= (%)	1 (8.3)	0	1 (5.6)	0.467 ^a
COVID-19, n= (%)	2 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)	0.423 ^a

^a: Prueba chi-cuadrada, ^b: Prueba T-Student

Cuadro clínico

La cefalea, el edema palpebral y el dolor ocular fueron los síntomas más comunes, presentándose en más de la mitad de los casos, el detalle de la sintomatología se presenta en la Tabla 3. La presentación clínica más habitual fue la rino-órbito-cerebral (61.1%). Los síntomas comenzaron en promedio 36.94 ± 44.1 días previo al ingreso hospitalario (rango: 0 a 167 días, mediana: 21, prueba K-S: $p=0.001$), sin diferencia relevante entre sexos (39 vs 33 días, prueba U de Mann-Whitney: $p=0.750$, Figura 1.

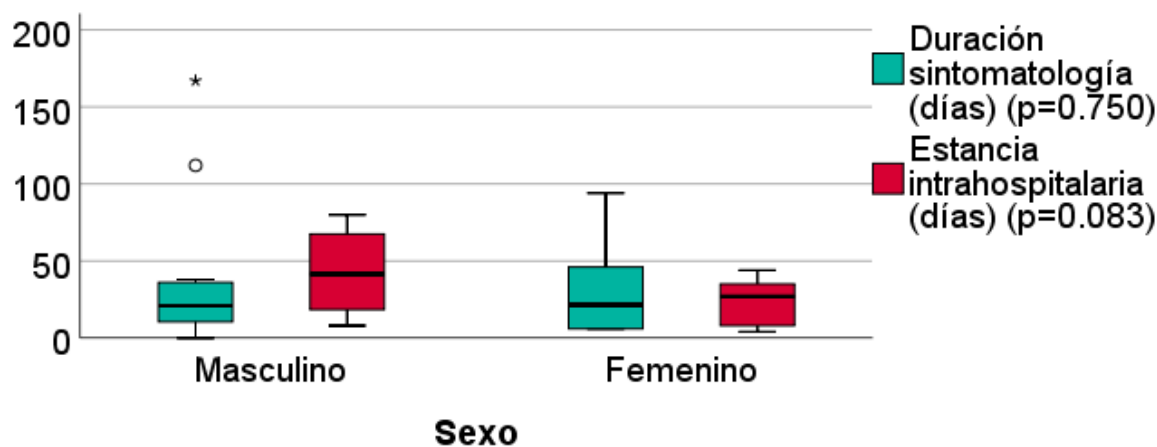
La media de estancia hospitalaria fue de 36.33 ± 24.3 días (rango: 4 a 80 días, prueba K-S: $p=0.200$), siendo mayor de forma significativa en el sexo masculino (42 vs 24 días, prueba T-Student: $p=0.083$, Figura 1.

Tabla 3. Cuadro clínico de los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

Síntoma	Masculino (n=12)	Femenino (n=6)	Total (n=18)	Valor de p ^a
Cefalea, n= (%)	11 (91.6)	5 (83.3)	16 (88.8)	0.596
Edema palpebral, n= (%)	9 (75)	5 (83.3)	14 (77.7)	0.688
Dolor ocular, n= (%)	8 (66.6)	4 (66.6)	12 (66.6)	1.000
Disminución agudeza visual, n= (%)	4 (33.3)	3 (50)	7 (38.8)	0.494
Diplopía, n= (%)	2 (16.6)	1 (16.6)	3 (16.6)	1.000
Ptoxis, n= (%)	7 (58.3)	4 (66.6)	11 (61.1)	0.732
Úlcera en paladar, n= (%)	9 (75)	3 (50)	12 (66.6)	0.289
Secreción fétida nasal, n= (%)	8 (66.6)	3 (50)	11 (61.1)	0.494
Parálisis de pares craneales, n= (%)	4 (33.3)	3 (50)	7 (38.8)	0.494
Trombosis, n= (%)	1 (8.33)	2 (33.3)	3 (16.6)	0.180
Presentación clínica, n= (%)				
Rinosinusal	3 (25)	2 (33.3)	5 (27.7)	0.767
Rino-orbitaria	1 (8.33)	1 (16.6)	2 (11.1)	
Rino-órbito-cerebral	8 (66.6)	3 (50)	11 (61.1)	

^a: Prueba chi-cuadrada

Figura 1. Duración de la sintomatología y estancia hospitalaria en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.



La impronta fue realizada en todos los casos, reportándose positiva en un 88.9% (n=16) de los casos y el restante 11.1% (n=2) como negativa. La biopsia fue ejecutada solo en el 77.8% de los pacientes (n=14), reportándose siempre positiva; todos los pacientes sometidos a biopsia también fueron sometidos a cirugía.

Manejo antimicrobiano

El esquema antimicrobiano más empleado fue anfotericina B deoxicolato y capsosfungina (44.4%, n=8), el resto de los esquemas y su frecuencia se muestra en la Figura 2. El número de pacientes y media de la duración de la administración de cada antifúngicos se detalla en la Tabla 4.

Figura 2. Esquemas antimicrobianos empleados en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

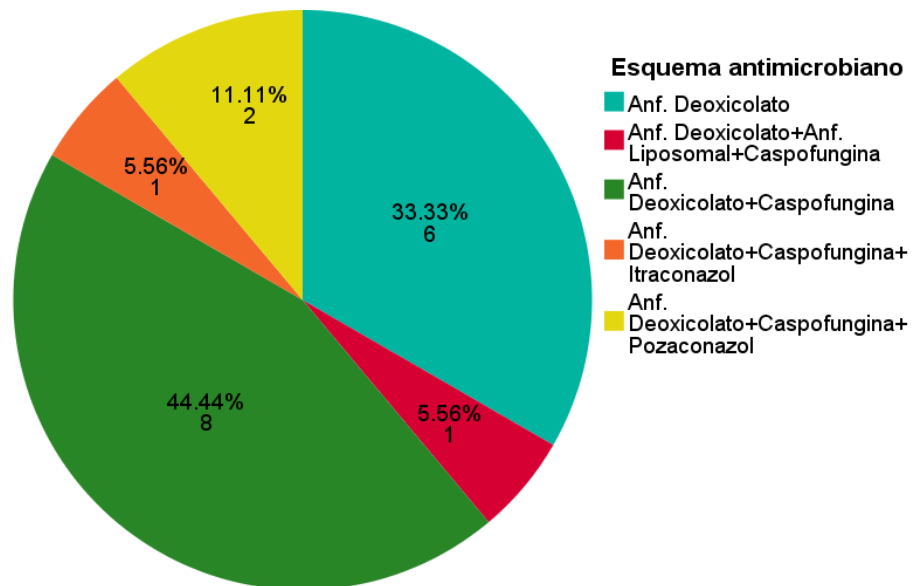


Tabla 4. Antifúngicos empleados en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

Antifúngico	Pacientes que lo recibieron (n=)	Duración media del esquema, días (DS)	Rango (días)
Anfotericina deoxicolato	18	34.8 ± 22.1	4 - 78
Anfotericina liposomal	2	3.5 ± 5	0 - 7
Caspofungina	12	22.8 ± 17	7 - 50
Posaconazol	3	13.3 ± 14	0 - 28
Itraconazol	2	10 ± 14.1	0 - 20

El esquema antifúngico empleado acorde a las presentaciones clínicas y tasa de supervivencia se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5. Esquemas antifúngicos empleados acorde la presentación clínica y la mortalidad asociada en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

Presentación clínica / Antifúngicos	Pacientes que lo recibieron, n=	Mortalidad, n= (%)
Rinosinusal (n=5)		
Anfotericina Deoxicolato	2	0
Anfotericina Deoxicolato + Caspofungina	1	0
Anfotericina Deoxicolato + Caspofungina + Itraconazol	1	0
Anfotericina Deoxicolato + Caspofungina + Posaconazol	1	0
Rino-orbitaria (n=2)		
Anfotericina Deoxicolato + Caspofungina	1	0
Anfotericina Deoxicolato + Caspofungina + Posaconazol	1	0
Rino-órbito-cerebral (n=11)		
Anfotericina Deoxicolato	4	2 (50)
Anfotericina Deoxicolato + Anfotericina Liposomal + Caspofungina	1	0
Anfotericina Deoxicolato + Caspofungina	6	4 (66.7) ^a

^a: Prueba chi-cuadrada: p=0.740.

Supervivencia

El 66.7% (n=12) de los pacientes fue egresado a domicilio, el restante 33.3% (n=6) falleció durante la estancia hospitalaria. La media supervivencia intrahospitalaria fue de 56.7 ± 7.7 días (Kaplan-Meier, IC 95%: 41.5 – 71.9, Figura 3), y la media de supervivencia desde el inicio de los síntomas fue de 127 ± 20.1 días (Kaplan-Meier, IC 95%: 87.7 – 166.8, Figura 4).

Figura 3. Curva de supervivencia intrahospitalaria en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

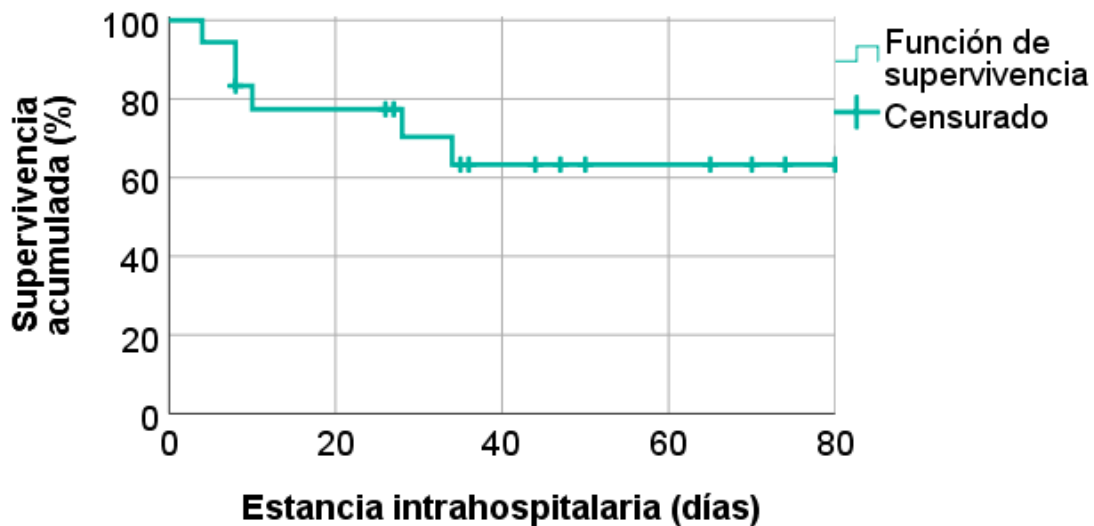
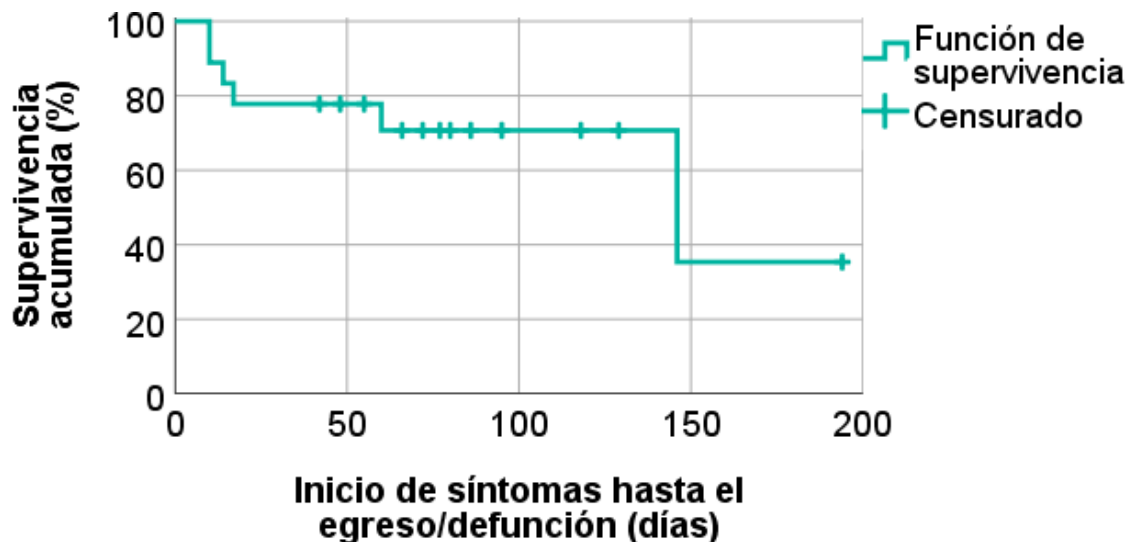


Figura 4. Curva de supervivencia general en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.



El análisis univariado de los factores de riesgo analizados se resume en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis univariado de los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con mucormicosis manejados en el CMN Siglo XXI durante el periodo 2016-2021.

Variable	OR	IC 95%	Valor de p ^a
Sexo masculino	0.500	0.141 – 2.631	0.344
Tabaquismo	0.636	0.175 – 2.311	0.627
Consumo de alcohol	0.786	0.192 – 3.213	1.000
Diabetes tipo 2	0.571	0.158 – 2.062	0.569
Hipertensión arterial	0.625	0.151 – 2.586	0.638
Neoplasia hematológica	0.520	0.079 – 3.418	0.615

^a: Prueba exacta de Fisher.

XIII. DISCUSIÓN

La Mucormicosis es una infección causada por hongos filamentosos de la familia *Mucoraceae*, orden Mucorales; los principales factores de riesgo son Diabetes tipo 2, insuficiencia renal, neoplasias hematológicas, inmunosupresión, receptores de trasplante de órgano sólido y médula ósea; la infección se origina en las vías respiratorias por inhalación de esporas (1), se requiere un diagnóstico oportuno, reversión de los factores predisponentes, tratamiento antifúngico precoz y un desbridamiento quirúrgico amplio.

En el periodo de enero del 2019 a julio del 2021 se evaluaron a 18 pacientes con diagnóstico de Mucormicosis, de los cuales, el 66.7% fueron de sexo masculino. La edad media fue de 47.2 ± 13.8 años (rango: 24 a 72 años, prueba K-S: $p=0.089$), sin diferencia de medias entre sexos (47.4 vs 47 años, prueba T-Student: $p=0.961$), 14 pacientes (77%) tenían un índice de masa corporal > 25 con diagnóstico de sobrepeso u obesidad. No encontramos una relación significativa con el uso de toxicomanías sin embargo 11 (61.1%) tenían antecedente de tabaquismo y 7 (38.9%) consumo de alcohol.

En México, en una revisión de 418 casos el principal factor de riesgo fue la Diabetes mellitus tipo 2 con un 72% y la forma de presentación rinosinusal representó el 75% de los casos notificados con una tasa estimada de mucormicosis de 0.12 por 100.000 habitantes (8). En nuestro estudio 14 (78.8%) pacientes tenían Diabetes mellitus tipo 2 con un promedio de 7.1 ± 6.2 años de evolución, de los cuales 13 (92.8%) estaban descontrolados, siendo este el principal factor de riesgo. La afinidad de los mucorales por los pacientes diabéticos se relaciona con el hecho que *Rhizopus* prolifera en un medio rico en glucosa y con un pH ácido.

La segunda comorbilidad más frecuente fue la Hipertensión arterial sistémica, se reportó en 8 pacientes (44.4%) con un promedio de 6 ± 6 años de evolución, de los cuales 6 (75%) estaban descontrolados. En cuanto a la asociación con neoplasias hematológicas 2 (11.1%) pacientes tenían diagnóstico de Leucemia mieloide aguda y 3 (16.7%) Leucemia linfocítica aguda. Previo al diagnóstico de mucormicosis 3 (16.7%) pacientes tenían diagnóstico de Enfermedad renal crónica y 1 (5.6%) infección por VIH.

Las infecciones rinosinusales, rinoorbitarias y rinocerebrales son manifestaciones más comunes (2), en nuestra revisión 5 (27%) fueron rinosinusal, 2 (11%) rinoorbitaria y 11 (61%) rino-órbito-cerebral, ningún caso digestivo o cutáneo. La enfermedad se caracteriza por una extensa angioinvasión que conduce a la trombosis de los vasos y a la necrosis tisular (9), 3 pacientes con forma rino-órbito-cerebral presentaron trombosis del seno cavernoso, lo que refleja la angioinvasión del hongo.

De acuerdo con el tiempo de evolución, la infección puede ser aguda o crónica, con esta última con una baja frecuencia (5,6% de los casos de mucormicosis rinocerebral) (20). En nuestros pacientes los síntomas comenzaron en promedio 36.94 ± 44.1 días previo al ingreso hospitalario (rango: 0 a 167 días, mediana: 21, prueba K-S: $p=0.001$), 10 pacientes tuvieron una presentación aguda menor de 4 semanas de evolución, en promedio 11 días (rango 0 a 21 días), de estos pacientes la forma de presentación clínica más frecuente fue la rino-órbito-cerebral (70%) y de los cuáles 4 (40%) fallecieron. Las especies aisladas más comunes en la forma aguda de la enfermedad son *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus microsporus* y *Absidia corymbifera* (20). En nuestro país los agentes aislados más frecuentes son *Rhizopus arrhizus* (58,4%) y *Lichtheimia corymbifera* (12,3%) (3), es importante mencionar que se ha reportado en México una nueva especie de *Apophysomyces*, *A. mexicanus* (6).

Es importante mencionar que 8 de los pacientes (44.4%) tuvieron un cuadro clínico mayor a 4 semanas de evolución en promedio 69 días (rango 32 a 167 días). No existe una definición bien establecida para la presentación crónica con síntomas que varían de semanas a meses, Willard et al, reportaron 2 casos de mucormicosis rinocerebral crónica tratados en su institución y revisaron otros 16 casos reportados en la literatura, encontrando una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 7 meses (21).

La forma crónica de mucormicosis es una manifestación rara del espectro de infecciones por mucormicosis se ha asociado con Diabetes mellitus, así como varias formas de inmunosupresión (22). Willard et al, encontraron que en los pacientes con mucormicosis rinocerebral crónica las características de presentación más comunes

son oftalmológicas e incluyen ptosis, proptosis, pérdida visual y oftalmoplejia, con una tasa de supervivencia del 83% (21). La mayoría de los diagnósticos se basa en la histopatología, los datos de las especies implicadas son escasos 11-22%, pero se han identificado *Mucor ramosissimus*, *Rhizopus nigrans* y *Mucor irregularis* (*Rhizomucor variabilis*) (23, 24) la característica de estos microorganismos es que crecen lentamente a 37°C, Por lo tanto, se puede especular que la disminución de la capacidad de los patógenos involucrados para crecer a la temperatura corporal central humana podría comprometer su patogenicidad invasiva (25). En México, Gutiérrez et al, revisaron todos los casos de infección crónica causados por mucorales, publicados en inglés, desde 1964 hasta 2014. Encontraron 22 casos, el género predominantemente afectado fue el masculino con 15 casos, la edad promedio de presentación fue 45 años. El microorganismo no pudo ser aislado en 18 casos. Los casos identificados corresponden a: *Rhizopus spp* (2), *Rhizopus nigrans* (1), *Mucor irregularis* (1), *Mucor ramosissimus* (1). El tratamiento de elección fue cirugía asociado a anfotericina B, con una duración de 10 días hasta 8 meses. En el seguimiento, 3 pacientes fallecieron y 3 presentaron recaída entre 11 a 36 meses (26).

A todos los pacientes se les realizó tomografía computarizada y resonancia magnética para evaluar la extensión de la enfermedad y normar la conducta terapéutica, de los 18 pacientes, 12 se sometieron a procedimientos quirúrgicos los servicios implicados fueron Oftalmología, Maxilofacial y Neurocirugía, los pacientes 4 pacientes que no que no fueron candidatos fue por la forma grave de presentación inicial y fallecieron.

La impronta fue realizada en todos los casos, fue positiva en un 88.9% (n=16) los hallazgos se reportaron como hifas macrosifonadas no septadas compatibles con mucorales. La biopsia fue ejecutada solo en el 77.8% de los pacientes (n=14), reportándose siempre positiva: hifas gruesas no septadas que corresponden a Zigomicetos (PAS y Grocott positivas) con necrosis intensa.

La anfotericina B es el fármaco más activo, a excepción de algunos aislados de *Cunninghamella* y *Apophysomyces* (6). El tratamiento de primera línea es la anfotericina B liposomal (AmB-L) por su uso en todos los patrones de afectación de órganos, así como su menor toxicidad, la dosis recomendada es 5-10 mg / kg por día,

en la afectación del sistema nervioso central se recomienda una dosis de 10 mg / kg por día (11), sin embargo ya que en el Hospital no contamos con AmB-L, todos los pacientes recibieron Anfotericina B deoxicolato calculado a 1mg/kg/día, la duración media del esquema fue de 34.8 ± 22.1 días (rango 4-78 días), 12 pacientes se trataron con Anfotericina B deoxicolato + Caspofungina 44.4% (n=8), en promedio recibieron 45 días de anfotericina y 21 días de caspofungina. De acuerdo con las guías de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) publicadas en 2019 no hay datos definitivos para guiar el uso de terapia combinada antimicótica. Reed, C. et al reportaron 41 pacientes con diagnóstico de mucormicosis rinoórbito – cerebral, de los cuales 6 fueron tratados con terapia combinada de polieno – caspofungina. Los pacientes tratados con terapia con polieno-caspofungina (6 pacientes evaluables) tuvieron un éxito superior (100% frente a 45%; $p = 0,02$) y un tiempo de supervivencia de Kaplan-Meier ($p = 0,02$), en comparación con los pacientes tratados con monoterapia con polieno. El beneficio de la terapia combinada, en comparación con la monoterapia, fue más pronunciado en pacientes con afectación cerebral (tasa de éxito, 100% frente a 25%; $p = 0,01$) (27). En nuestro estudio la tasa de mortalidad fue similar entre los pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato vs Anfotericina B deoxicolato + Caspofungina, 50 y 67% respectivamente.

La Mucormicosis recurrente o residual en la cual posterior al tratamiento de un episodio de enfermedad aguda el paciente no presenta datos de enfermedad activa a su egreso, pero desarrolla recidiva o recurrencia de los síntomas por lo menos cuatro semanas posteriores al término del tratamiento (7,8), en el seguimiento de los pacientes 2 de ellos presentaron enfermedad recurrente a los 2 y 4 meses, 1 de ellos falleció durante el segundo internamiento.

Las tasas de mortalidad por todas las causas de la mucormicosis oscilan entre el 40% y el 80% con tasas variables según las afecciones subyacentes y los sitios de infección (19). La enfermedad diseminada, especialmente al SNC, a menudo se asocia con tasas de mortalidad superior al 80% (11). El 66.7% (n=12) de los pacientes fue egresado a domicilio, el restante 33.3% (n=6) fallecieron durante la estancia hospitalaria, los 6 pacientes que fallecieron tuvieron una presentación rino-órbito-cerebral con una mortalidad del 56% por debajo a lo reportado en la literatura en el caso de afección a

SNC. La media supervivencia intrahospitalaria fue de 56.7 ± 7.7 días y la media de supervivencia desde el inicio de los síntomas fue de 127 ± 20.1 días.

XIV. CONCLUSIONES

La Mucormicosis es una enfermedad emergente con una elevada morbilidad y mortalidad, tiene una asociación importante con diabetes, neoplasias hematológicas e inmunosupresión; se requiere un diagnóstico oportuno, reversión de los factores predisponentes, tratamiento antifúngico precoz y un desbridamiento quirúrgico amplio. Se reportaron 18 pacientes con diagnóstico de Mucormicosis confirmado por impronta y biopsia, el factor de riesgo más importante fue Diabetes mellitus tipo 2 en 14 (78.8%) pacientes. Actualmente existen pocas opciones terapéuticas para tratar este tipo de infecciones y la curación se logra con un manejo multidisciplinario.

Las tasas de mortalidad por todas las causas de la mucormicosis oscilan entre el 40% y el 80% con tasas variables según las afecciones subyacentes y los sitios de infección. La enfermedad diseminada, especialmente al SNC, a menudo se asocia con tasas de mortalidad superiores al 80%. En nuestro estudio la mortalidad fue del 33%, todos los pacientes que fallecieron tenían presentación rino-órbito-cerebral.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo XXI. *Rev Iberoam Micol.* 2018; 35 (4): 217–21.
2. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. *Principles and Practice of Infectious Diseases: 9th ed.* Barcelona España: Elsevier; 2020
3. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, Araiza J, Kassack JJ, Del Angel-Arenas T, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses.* 2021;64(4):372–80.
4. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycosis. *Infect Dis Clinf North Am.* 2016; 30: 143–163.
5. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikkos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018; 93–101
6. Bonifaz A, Stchigel AM, Guarro J et al. Primary cutaneous mucormycosis produced by the new species *Apophysomyces mexicanus*. 2014; 52: 4428–4431.
7. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15: 1395–1401
8. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29–43
9. Ben-Ami R, Luna M, Lewis RE, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. A clinicopathological study of pulmonary mucormycosis in cancer patients: extensive angioinvasion but limited inflammatory response. *J Infect.* 2009; 59: 134–138.
10. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29–43
11. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12): 405–21.

12. Lass-Flörl C. Diagnosing invasive fungal diseases—limitations of microbiological diagnostic methods. *Expert Opin Med Diagn.* 2009; 3: 461–470
13. Liu Y, Wu H, Huang F, Fan Z, Xu B. Utility of 18F- FDG PET/CT in diagnosis and management of mucormycosis. *Clin Nucl Med.* 2013; 38: e370–e371.
14. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis.* 2012; 54: S55–S60
15. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 503–509.
16. Alastruey-Izquierdo A, Castelli MV, Cuesta I et al. . Activity of posaconazole and other antifungal agents against Mucorales strains identified by sequencing of internal transcribed spacers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 1686–1689
17. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. *J Clin Invest.* 2007; 117: 2649–2657
18. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV et al. The Deferasirox- AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 715–722
19. Meis JF, Chakrabarti A. Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(suppl. 5): 10- 14
20. Dimaka K, Mallis A, Naxakis SS, Marangos M, Papadas TA, Stathas T, et al. Chronic rhinocerebral mucormycosis: a rare case report and review of the literature. *Mycoses.* 2014;57(11):699–702.
21. Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope.* 1996;106(10):1292–7.
22. Barge RM, Buiting AG, Thompson J, van't Wout JW. A patient with chronic mucormycosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 2135–8.
23. Harril WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Mucormicosis rinocerebral crónica. *Laringoscopio*1996; 106: 1292– 7.
24. Hemashettar BM, Patil RN, O'Donnell K, Chaturvedi V, Ren P, Padhye AA. Mucormicosis rinofacial crónica causada por *Mucor irregularis* (*Rhizomucor variabilis*) en la India. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2372– 5.

25. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zígomícetos en enfermedades humanas. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:236– 301.
26. Gutiérrez-Delgado EM, Treviño-González JL, Montemayor-Alatorre A, Ceceñas-Falcón LA, Ruiz-Holguín E, Andrade-Vázquez CJ, et al. Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;6:87–91.
27. Reed, C., Bryant, R., Ibrahim, A. S., Edwards, Jr., J., Filler, S. G., Goldberg, R., & Spellberg, B. (2008). Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 47(3), 364–371.

XVI. ANEXOS

ANEXO 1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:			
NSS:		FECHA DE INGRESO:	
SEXO:		EDAD:	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:			
FECHA DE DIAGNÓSTICO:		METODO DE DIAGNÓSTICO:	
SINTOMAS GENERALES:			
FORMA CLÍNICA:			
LABORATORIOS:			
ESTUDIOS DE IMAGEN:			
TRATAMIENTO:			
DESENLACE:			
COMENTARIOS:			