



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TÍTULO:

“Comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral en el Centro Médico Nacional La Raza. “

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

DR. ÁNGEL RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:
DRA. LILIANA ELIZABETH SANDOVAL CRUZ**

**INVESTIGADOR ASOCIADO:
DRA. BEATRIZ FLORES MEZA**

R-2024-3502-138

Ciudad de México.

2024



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE: HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

"Comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbita-cerebral en el Centro Médico Nacional La Raza. "

AUTORIZADA POR


DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA


DR. GUILLERMO PIÑA URIBE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA


DRA. LILIANA ELIZABETH SANDOVAL CRUZ

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y MÉDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA


DRA. BEATRIZ FLORES MEZA

INVESTIGADOR ASOCIADO Y MÉDICO JUBILADO DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA


DR. ÁNGEL RODRÍGUEZ SANCHEZ

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Numero de Registro Institucional
R-2024-3502-138

Comité: 3502
Folio: F-2024-3502-025



GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Viernes, 19 de julio de 2024**

Doctor (a) Liliana Elizabeth Sandoval Cruz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMORBILIDADES, CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA RINO-ORBITO-CEREBRAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2024-3502-138

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ricardo Aviles Hernández
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir





GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA UNIDAD
MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA

Fecha de impresión: Ciudad de México a 13 de Agosto de 2024

INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO ENTREGADO POR LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN

R 2024 3502 138

Inicio Cerrar sesión DOCTOR (A) CHARMINA AGUIRRE ALVARADO || MARTES, 13 DE AGOSTO DE 2024 | 11:52:08 HRS.

Regresar

Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

<p>Título del protocolo</p> <p>COMORBILIDADES, CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA RINO-ORBITO-CEREBRAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA</p>	<p>Estatus: Dictaminado Comité: 3502 Folio: F-2024-3502-025 Número de registro: R-2024-3502-138</p>
<p>Investigador responsable</p> <p>Sandoval Cruz Liliana Elizabeth</p>	<p>Tema prioritario asignado (Secretario): Enfermedades respiratorias crónicas Enfermedades respiratorias crónicas Nivel de prevención asignado (Secretario): Prevención Secundaria</p>
<p>Adscripción</p> <p>DIVISION DE CIRUGIA HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA. CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA</p>	<p>Informe técnico de seguimiento</p> <p>Estado del informe: Dictaminado Fecha de registro: 2024-07-19 Semestre: Otro Semestre Dictamen: Aprobado</p>
<p>Resumen del protocolo</p> <p>Marco teórico: La rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral es una enfermedad originada por hongos del género mucorales o Aspergillus, con una alta morbilidad. Es sabido el papel del inmunocompromiso en su etiopatogenia secundario a una o</p>	



2024
Felipe Carrillo
PUERTO
PRESIDENTE DEL PUEBLO
REVOLUCIONARIO Y DEFENSOR
DEL SECTOR

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y familia, por su apoyo incondicional, sin ellos no hubiera sido posible la culminación de este camino. Este logro es de ustedes.

A la Dra. Beatriz Flores, por su paciencia y vocación hacia la investigación. Gracias por su tiempo, sin su apoyo no habría sido posible esta tesis.

A la Dra. Liliana Elizabeth Sandoval Cruz, gracias por las enseñanzas, motivación y consejos durante estos cuatro años, así como su amistad.

A mis profesores, por su paciencia, vocación y enseñanza.

A mis amigos, gracias por la compañía, las risas y su amistad incondicional.

INDICE:

Identificación de investigadores	7
Resumen	8
Marco Teórico	9
Justificación	18
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación	20
Objetivos	21
Hipótesis	22
Material y métodos	23
Criterios de selección	24
Variables de estudio	25
Descripción General del estudio	31
Consideraciones éticas	32
Resultados	33
Discusión	37
Conclusiones:	38
Bibliografía	39
Solicitud de excepción de carta de consentimiento informado	41
Anexos	42

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. Liliana Elizabeth Sandoval Cruz. Adscripción: Médico adjunto de Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Dirección: Calzada Vallejo y Jacarandas s/n, C.P. 02980 Alcaldía Azcapotzalco CDMX.

Teléfono: 5557245900 ext. 24086

Matricula: 99363416

Correo Electrónico: lilisandoval1970@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. Beatriz Flores Meza: Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Médico Jubilado del Servicio de Otorrinolaringología Y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Dirección: Calle Nextitla # 7 Colonia Nextitla, C.P. 11420 Alcaldía Miguel Hidalgo CDMX.

Teléfono: 5532595744

Matricula: 9608788

Correo Electrónico: betyfloresmeza@gmail.com

ALUMNO:

Dr. Ángel Rodríguez Sánchez: Residente de cuarto año de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Adscripción: Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Calzada Vallejo #291, Col. Vallejo Poniente C.P., Alcaldía Gustavo A. Madero

Teléfono: 3310935295

Correo electrónico: rsaangel@hotmail.com

Matricula: 97367435

RESUMEN

COMORBILIDADES, CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA RINO-ORBITO-CEREBRAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Antecedentes: La rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral es una enfermedad originada por hongos del género mucorales o *Aspergillus*, con una alta morbimortalidad. Es sabido el papel del inmunocompromiso en su etiopatogenia secundario a una o múltiples comorbilidades como la diabetes mellitus, obesidad, neoplasias hematológicas entre otras. Al ser una enfermedad rara, en México, los estudios realizados al momento cuentan con una población de estudio limitada por lo que se desconoce la microbiología y epidemiología en nuestra población.

Objetivo: Determinar las comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral del Centro Médico Nacional La Raza

Material y métodos: Tipo y diseño de estudio: descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo de serie de casos

Población de estudio: Expedientes de derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico confirmado de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral

Periodo del estudio: 01 de enero de 2017 a 31 diciembre de 2022

Análisis estadístico: Se analizó con estadística descriptiva: frecuencias, media o mediana, desviación estándar y estadística inferencial aplicando prueba de Chi cuadrado con un $P < 0.05$ con el paquete estadístico SPSS v.24

Resultados. Se encontró una mortalidad del 33%. La sobrevivencia manifiesta fue del 67 %. La diabetes mellitus fue la comorbilidad con mayor prevalencia, mientras que más de la mitad de los pacientes tuvieron diabetes mellitus en asociación con obesidad. En la impronta, el hallazgo más reportado fueron Hifas cenocíticas, mientras que, en la tercera parte, se obtuvo un resultado negativo. En cerca del 60% de los pacientes se logró aislar *Rhizopus SP* y en un 33% hubo desarrollo. Una cuarta parte de las muestras enviadas a histopatología reportaron inflamación aguda con necrosis o alguna variante similar.

PALABRAS CLAVES: Mucormicosis, rinosinusitis fúngica invasiva, mucorales

Marco Teórico

1. Introducción

La rinosinusitis fúngica invasiva (previamente llamada Zygomycosis) o mucormicosis se refiere a un grupo de infecciones fúngicas invasivas raras ocasionadas por el grupo de los Zygomycetes y algunas especies de *Aspergillus*, siendo la rino-orbitaria la forma más común (1,2). Los mucorales ocasionan la mayoría de las infecciones en seres humanos y se consideran microorganismos ubicuos, presentes en el suelo y la vegetación en estado de descomposición (3). Los géneros mayormente asociados a infección en humanos son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*: Los menos implicados en la infección son *Cunninghamella*, *Abscidia*, *Saksanaea*, y *Apophysomyces* (2,3).

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de rinosinusitis fúngica invasiva son: Diabetes mellitus con o sin cetoacidosis, neoplasias hematológicas malignas, receptores de órganos sólidos, neoplasias de órgano sólido, uso crónico de esteroides y fármacos inmunosupresores (4). Las manifestaciones clínicas son de aparición aguda o subaguda, caracterizadas por rinorrea hialina o purulenta, epistaxis, pérdida de sensibilidad facial, parálisis facial, síndrome del ápex orbitario, estupor y coma (1). Debido a lo anterior, la sospecha o diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva se considera una emergencia médica, el retraso en el tratamiento tanto médico como quirúrgico, aumenta la morbilidad y mortalidad de la enfermedad (1,2).

1. Microbiología

Los agentes causantes de la rinosinusitis fungible invasiva corresponden a un grupo de hongos filamentosos de la familia Mucoraceae del orden de los mucorales, subfilo Mucormycotina., seguido de *Rhizopus microsporus*. Después del género *Rhizopus*, el género *Mucor* es el segundo más común (5). Alexandro Bonifaz et al. en un estudio titulado Mucormicosis en un centro de tercer nivel: un estudio retrospectivo de 35 años de 214 casos publicado en 2021, el agente etiológico más comúnmente aislado fue *Rhizopus arrhizus* en el 58% de los casos y *Lichtemia corymbifera* en 12.3% (6). W. Jeong et al en un metaanálisis con revisión sistemática de 600 estudios (851 pacientes) el género *Rhizopus spp* fue el microorganismo más común, siendo a su vez el más común en pacientes con mucormicosis rino-órbita-cerebral, aislado en 75/213 (35%) de pacientes con diagnóstico de mucormicosis rino-orbitaria (7).

Estos microorganismos son saprofitos y de localización ubicua, por lo que es común encontrarlos en el suelo, materia orgánica en descomposición y algunos alimentos. Son de crecimiento rápido y generan gran cantidad de esporas, mismas que se transportan en el aire. (1,3). A diferencia de otros hongos causantes de rinosinusitis fúngica invasiva, las hifas de los mucorales son distintas y permiten una presunción clínica del espécimen. Son hifas amplias (5-25 micras), ramificadas irregularmente con ángulo recto (90°) y no septadas (3,5). Por otro lado, las hifas de *Aspergillus* son pequeñas (3- 6 micras), septadas y ramificadas con un ángulo agudo (45°) (8).

La falta de septos regulares podría contribuir a la naturaleza frágil de las hifas, y a la dificultad para cultivar los agentes causales de mucormicosis de las muestras clínicas (2).

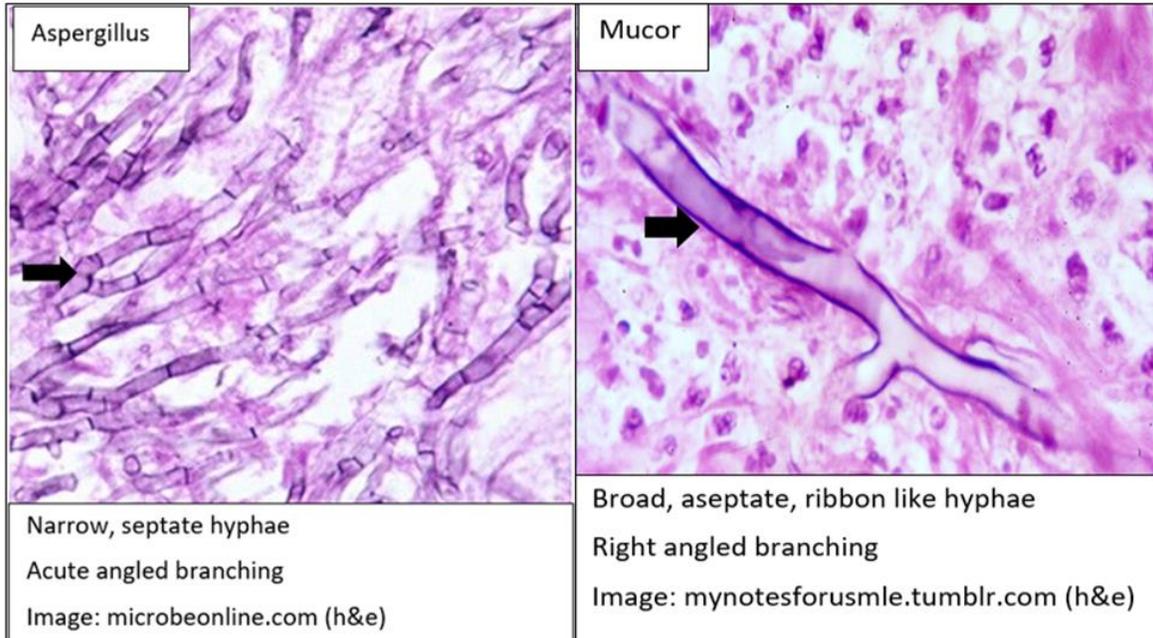


IMAGEN 1. 1. KUMAR A, GUPTA V. HIFAS EN MUCORMISOSIS [INTERNET]. 2023. DISPONIBLE EN: [HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/BOOKS/NBK557429/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557429/)

2. Epidemiología

La incidencia o prevalencia real de la rinosinusitis fúngica invasiva es desconocida y probablemente subestimada, esto debido a la labilidad de las hifas, la dificultad para obtener una muestra adecuada y la baja sensibilidad de los métodos diagnósticos disponibles (2,9). El portal Liderando la Educación Fúngica Internacional (LIFE por sus siglas en inglés), estiman una prevalencia anual de 10,000 casos en todo el mundo, excluyendo a la India, al incluir a la India la prevalencia anual aumenta a 910,000 casos globalmente. En México, se estima una prevalencia anual de mucormicosis de 1.2 casos por millón de habitantes, mientras que la prevalencia anual de aspergilosis es de 40 casos por millón de habitantes (9).

Table 1. The estimated burden of mucormycosis in different countries.

Country	Total Population (in millions)	Total Estimated Fungal Burden	Mucormycosis		Invasive Aspergillosis	
			Total Burden	Rate/100K	Total Burden	Rate/100K
Algeria [25]	40.4	568,942	79	0.2	2865	7.1
Argentina [26]	43.8	881,023	75	0.17	2536	5.8
Australia [27]	23.57	693,708	21	0.06	560	3–29%
Belgium [13,28]	11.1	233,000	31	0.58	675	6.08
Brazil [29,30]	194.0	3,800,000	243	0.2	8664	4.47
Cameroon [31]	24.2	1,126,332	5	0.2	1175	5.3
Canada [32,33]	35.5	652,932	43	0.12	566	1.59
Chile [34]	17.5	325,036	35	0.2	296	1.7
Colombia [35]	49.3	760,808	99	0.2	2820	5.7
Czech Republic [36]	10.5	176,073	22	0.2	297	2.8
Denmark [37]	5.6	894,430	1	0.02	294	5.3
Dominican Republic [38]	10.9	2,293,681	20	0.2	61	0.8
France [39]	65.8	968,143	79	0.12	1185	1.8
Greece [40]	10.8	194,067	7	0.06	1125	10.4
India [24]	1300.0	NA	171,504	14	NA	NA
Ireland [41]	6.4	117,384	13	0.2	445	7
Japan [42]	127.0	2,370,314	254	0.2	1308	1
Jordan [43]	6.3	119,153	1	0.02	84	1.34
Kazakhstan [44]	17.7	300,824	16	0.09	511	2.8
Kenya [45]	43.6	3,186,766	80	0.2	239	0.6
Korea [46]	48.0	985,079	68	0.14	2150	4.48
Malawi [47]	17.7	1,338,523	30	0.2	1186	6.7
Mexico [48]	112.3	2,749,159	134	0.12	4510	4
Nigeria [49]	155	17,983,517	300	0.2	928	0.6
Norway [50]	5.2	839,087	7	0.1	278	5.3
Pakistan [51]	184.5	3,280,554	25,830	14	10,949	5.9
Philippines [52]	98.4	1,852,137	20	0.02	3085	3
Portugal [53]	10.6	1,695,514	10	9.5	240	2.3
Qatar [54]	1.9	33,448	23	1.23	11	0.6
Romania [55]	19.7	436,230	7	0.04	1524	7.7
Russia [56]	142.9	3,082,907	232	0.16	3238	2.27
Serbia [57]	7.1	156,825	23	0.33	619	8.8
Spain [58]	47.0	8,144,605	20	0.04	1293	2.75
Thailand [59]	65.1	1,254,562	130	0.2	941	1.4
Ukraine [60]	45.5	999,152	90	0.1975	1233	2.7067
United Kingdom [61]	63.18	241,525–662,987	57	0.09	2901–2912	4.59–4.61
USA [62]	NA	NA	36	0.3	301	2.4
Republic of Uzbekistan [63]	30.7	536,978	27	0.08	1521	4.8

TABLA 1. 9. PRAKASH H, CHAKRABARTI A. LA CARGA ESTIMADA DE MUCORMICOSIS EN DIFERENTES PAÍSES. [INTERNET]. 2019. DISPONIBLE EN: [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/30901907/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901907/)

2.1 Factores de riesgo

La gran mayoría de los pacientes tienen una enfermedad subyacente que predispone e influye sobre la presentación de la enfermedad, las más comunes son (1,9, 10):

- Diabetes mellitus tipo 2 (Particularmente con cetoacidosis)
- Tratamiento con glucocorticoides
- Neoplasias hematológicas
- Trasplante de células hematopoyéticas
- Trasplante de órgano sólido

- Tratamiento con deferoxamina
- Infección reciente con coronavirus (COVID-19)
- Desnutrición

Para efectos de esta revisión, únicamente tomaremos en cuenta los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de rinosinusitis fúngica invasiva.

3.1.1 Diabetes mellitus tipo 2

Es considerado uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral (17 - 88%), alternando entre el primer y segundo puesto con las neoplasias hematológicas malignas según la epidemiología de cada país, en México se ha reportado en un 72% de los casos. (9,10). En 2021, se estimaba que 529 millones de personas vivían con diabetes mellitus a nivel mundial, con una prevalencia estimada de 6.1%, para el año 2050 se estima que 1.3 billones de personas vivirán con diabetes mellitus, con una prevalencia estimada mayor al 10%, dicha prevalencia será de 11.3% en América Latina, debido a lo anterior, se espera que el número de casos de rinosinusitis fúngica invasiva continúe en aumento (11).

3.1.2 Neoplasias hematológicas

Junto con la diabetes mellitus, es uno de los factores de riesgo más importantes. En Europa y Estados Unidos de América se encuentran en un 38 a 62% de los casos, tomando el primer lugar. En México se ha reportado como factor de riesgo en un 13.2% de los casos, ubicándose en el segundo lugar (1,9,10).

3.1.3 Receptores de órgano sólido y células hematopoyéticas

Ser receptor de órgano sólido o de células hematopoyéticas se ubica en el tercer lugar a nivel mundial como factor de riesgo, encontrándose en un 2-15% de los casos. De los receptores de órgano sólido, aquellos con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y profilaxis antifúngica previa con voriconazol y caspofungina son más propensos a desarrollar mucormicosis (1, 4, 9).

3.1.4 Tratamiento con glucocorticoides

Los corticoides afectan la función de los macrófagos y los neutrófilos, haciendo a los pacientes susceptibles a la enfermedad. Tanto los pacientes receptores de órgano sólido, como aquellos con enfermedades autoinmunes reciben terapia inmunosupresora con glucocorticoides, predisponiendo al desarrollo de la enfermedad. Aproximadamente 2% de los pacientes con mucormicosis tiene una enfermedad autoinmune subyacente (9).

3.1.5 Infección por SARS-CoV 2 (COVID 19)

Desde el inicio de la pandemia por SARS-COV 2 han existido múltiples reportes (La mayoría de la India) acerca de un aumento en la incidencia de la rinosinusitis fúngica invasiva en pacientes infectados con COVID-19 (1). Se sospecha existe una

desregulación de las defensas del huésped ante el hongo debido a una linfopenia inducida por el virus o una afectación de la fagocitosis de los leucocitos debido al uso terapéutico de los corticoesteroides y/o la hidroxiclороquina (12).

3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la rinosinusitis fúngica invasiva son variables y altamente inespecíficas, el único hallazgo específico de la enfermedad que ha descrito en la literatura es la presencia de costras o escamas negras necróticas en la mucosa nasal, el paladar o la cara (5).

1. Síntomas faciales y sinusales (1,2,4):

- Dolor y sensibilidad en los senos nasales: los pacientes a menudo experimentan dolor hemifacial severo que no cede a los analgésicos.
- Edema facial: pueden presentar aumento de volumen hemifacial, particularmente alrededor de los ojos y en la región cigomática

- Congestión nasal: los pacientes refieren congestión u obstrucción nasal.
- Parálisis facial: Algunos pacientes pueden presentar parálisis facial en diversos grados
- Rinorrea: Los pacientes pueden tener inicialmente rinorrea hialina la cual se torna purulenta, fétida y puede incluso ser de color negro

2. Síntomas orbitarios/oculares (1,7):

- Proptosis
- Celulitis periorbitaria: Edema y eritema orbitario con o sin alteraciones de la agudeza visual
- Disminución de la visión o ceguera: si la infección se extiende al ojo o al nervio óptico, puede provocar problemas de visión o incluso ceguera.

3. Síntomas neurológicos (1-3):

- Cefalea: Secundaria a afección de los senos paranasales o por extensión intracraneal (hipertensión intracraneal)
- Alteraciones en el estado de alerta: Si existe extensión al sistema nervioso central, los pacientes pueden presentar confusión, alteración de la conciencia o déficits neurológicos focales.

•

4. Diagnóstico microbiológico

El abordaje diagnóstico de la rinosinusitis fúngica invasiva implica identificar la presencia del hongo causante, se requiere de un diagnóstico temprano y preciso

para confirmar o refutar la enfermedad con la finalidad de establecer un tratamiento médico y quirúrgico temprano. Tanto la microscopia en fresco como el cultivo se consideran actualmente el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo, tienen baja sensibilidad (8).

5.1 Diagnóstico microscópico

El diagnóstico microbiológico de la rinosinusitis fúngica invasiva requiere de una adecuada toma de muestra la cual es altamente dependiente del sitio de afectación, en el caso de la rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbita-cerebral, la toma de biopsia se puede realizar de la mucosa nasal, piel o mucosa oral afectada (8).

Las muestras de tejido requieren de tinciones especiales para hongos, como metenamina plateada (GMS) de Gomori o ácido periódico de Schiff (PAS) para visualizar elementos fúngicos. Dependiendo del tipo de infección por hongos, los hallazgos microscópicos pueden diferir:

Aspergilosis: comúnmente verá hifas septadas y ramificadas dicotómicamente. Tienen ángulos agudos, normalmente de 45 grados (3,5).

Mucorales: se caracteriza por hifas anchas, en forma de cinta, no septadas (o mínimamente septadas) con ramificaciones en ángulo recto (8, 13).

Candidiasis: Se pueden observar formas de levadura y/o pseudohifas dependiendo de la especie de *Candida* involucrada (8,13).

5.2 Cultivo

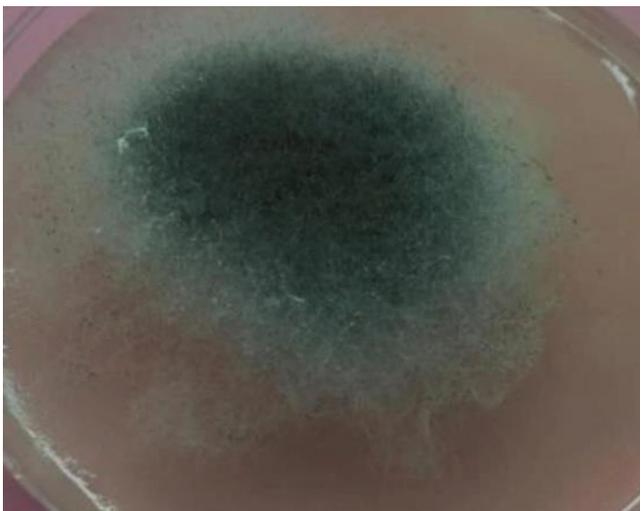


IMAGEN 2. 14. ANJALI S, RODRIGUES C. CULTIVO TEMPRANO HONGOS [INTERNET]. 2013. DISPONIBLE EN: [HTTPS://LINK.SPRINGER.COM/CHAPTER/10.1007/978-81-322-1530-1_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-1530-1_6)

El cultivo se considera el estándar de oro para la identificación de los hongos, y a su vez, permite realizar pruebas de susceptibilidad (8). El cultivo de hongos es difícil y solo se logra crecimiento en el 50% de los casos, el inicio de antifúngicos previo a la toma de la muestra para cultivo disminuye la probabilidad de obtener un cultivo positivo (8, 14). Los cultivos se deben examinar dos semanas por semana por un periodo de cuatro semanas antes de declararlos como sin crecimiento o negativos (14).

5.3 Diagnóstico molecular

Recientemente se han utilizado las Pruebas en Cadena de la

Polimerasa (PCR) como apoyo en el diagnóstico. Su principal ventaja es que permiten un diagnóstico más rápido y temprano, lo que permite un inicio temprano de antifúngicos y, por lo tanto, menor mortalidad. Por otro lado, su principal desventaja es la falta de estandarización y la necesidad de equipos altamente especializados para su procesamiento (15).



IMAGEN 3. 14. ANJALI S, RODRIGUES C. CULTIVO TEMPRANO HONGOS [INTERNET]. 2013. DISPONIBLE EN: [HTTPS://LINK.SPRINGER.COM/CHAPTER/10.1007/978-81-322-1530-1_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-1530-1_6)

Hallazgos tempranos (17,18)

5. Diagnóstico por imagen

Los métodos de imagen tienen un rol vital en el diagnóstico temprano y tratamiento de la rinosinusitis fúngica invasiva. La tomografía computada con o sin medio de contraste y la resonancia magnética son los más importantes.

6.1 Tomografía computada

La tomografía computada se considera el estudio de imagen de primera elección dentro del abordaje diagnóstico de la rinosinusitis fúngica invasiva (16). Los hallazgos sugestivos de la enfermedad se pueden dividir en tempranos y tardíos.

- Engrosamiento unilateral de los tejidos blandos de la cavidad nasal (signo radiológico más consistente sugestivo de invasión fúngica)
- Enfisema unilateral de los tejidos blandos de la cavidad nasal



IMAGEN 4. 19. HERRERA D, DUBLIN A. HALLAZGOS TEMPRANOS MUCORMICOSIS EN TOMOGRAFIA [INTERNET]. 2009. DISPONIBLE EN: [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/19721767/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19721767/)

Hallazgos tardíos (17,18)

- Erosión ósea de orbita, senos paranasales o paladar duro
- Obliteración de la grasa periantral
- Extensión orbitaria

6.2 Resonancia magnética

A diferencia de la tomografía que permite evaluar adecuadamente las estructuras óseas, la resonancia magnética permite una evaluación minuciosa de los tejidos blandos, los hallazgos sugestivos de rinosinusitis fúngica invasiva son (19,20):

- Engrosamiento de mucosa nasal con componentes hipointensos en T2
- Ausencia de realce de la mucosa y/o los tejidos blandos afectados (signo de cornete negro)
- Edema y realce de la grasa periantral
- Edema de la grasa retro-orbitaria y realce de los tejidos blandos orbitarios
- Edema y realce del ápex orbitaria y la fosa pterigopalatina
- Realce meníngeo, cambios en parénquima cerebral con realce periférico

6. Tratamiento

El tratamiento de la mucormicosis requiere una combinación de desbordamiento quirúrgico de los tejidos afectados y terapia médica con antifúngicos. (17) Además de lo anterior, se deben eliminar todos los factores de riesgo predisponentes como la hiperglucemia, acidosis metabólica, neutropenia, terapia inmunosupresora entre otros (21,22).

7.1 Tratamiento quirúrgico

Consiste en un desbridamiento quirúrgico agresivo de los tejidos afectados. En la rinosinusitis fúngica invasiva, el tratamiento quirúrgico suele ser desfigurante ya que

en la mayoría de los casos se requiere retirar el paladar, cartílago nasal y los tejidos orbitarios afectados. Con el desarrollo de la endoscopia, el desbridamiento suele limitarse únicamente a los tejidos afectados, disminuyendo así la morbimortalidad y con un mejor resultado funcional (1,3).

7.2 Tratamiento medico

El inicio temprano de la terapia antifúngica mejora los resultados de la rinosinusitis fúngica invasiva. El antifúngico de elección y terapia inicial es la anfotericina B liposomal, a diferencia de la anfotericina B desoxicolato, la primera disminuye el riesgo de nefrotoxicidad a dosis altas. El tratamiento suele administrarse por varias semanas y se suspende o se cambia una vez que el paciente muestre signos de mejoría clínica y radiológica. El posaconazol o isavuconazol son azoles de amplio espectro, activos in vitro contra los agentes causales de mucormicosis, estos se utilizan en aquellos pacientes con buena respuesta a anfotericina B como terapia de mantenimiento (3,23).

7. Pronóstico

A pesar de realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento médico-quirúrgico agresivo, el pronóstico de los pacientes afectados por rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbita-cerebral (especialmente aquellos infectados por mucormicosis) es malo. La mortalidad oscila entre un 25 a 62 por ciento, con mejor pronóstico en aquellos pacientes con afectación únicamente a senos paranasales. Algunos factores asociados con mayor mortalidad son (23,24):

- Retraso en el diagnóstico
- Presencia de hemiplejia/hemiparesia
- Afectación bilateral de senos paranasales
- Leucemia
- Enfermedad renal

Por otro lado, el pronóstico es malo en pacientes con diseminación a cerebro, seno cavernoso o afectación carotídea (25).

Justificación

La presente investigación tiene como objetivos determinar las comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral. Al considerarse una enfermedad rara, son pocas las series de casos que se tienen disponibles en la literatura, a su vez, actualmente nuestro país se encuentra en medio de una epidemia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, que, según las estadísticas, seguirá en aumento año con año. Al considerarse la diabetes mellitus tipo 2 el principal factor de riesgo para el desarrollo de la rinosinusitis fúngica invasiva no sería raro que este pase de ser una enfermedad rara a una más común, de ahí la importancia de ampliar el conocimiento que se tiene de esta enfermedad con la finalidad de agilizar el diagnóstico y tratamiento, y disminuir así la mortalidad de esta.

Planteamiento del problema

La rinosinusitis fúngica invasiva se refiere a un grupo de infecciones invasivas ocasionadas por hongos filamentosos de la clase de Zygomycetos y del orden de Mucorales la cual puede presentarse en diversos sitios anatómicos, siendo la variante rino-orbita-cerebral la forma más común de presentación. La mortalidad oscila entre un 10-62% y es dependiente de la limitación nasosinusal o extensión a áreas adyacentes (orbita, seno cavernoso y sistema nervioso central). En México, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento cuentan con una población de estudio limitada a unas cuantas decenas de pacientes, motivo por el cual dichos estudios tienen un impacto estadístico limitado. Debido a lo anterior es importante conocer los principales factores de riesgo, agentes etiológicos y el desenlace en una de las unidades de referencia de tercer nivel más importantes del país como es el Centro Médico Nacional la Raza

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral en el Centro Médico Nacional la Raza en los últimos 5 años?

Objetivos

Primario

- Determinar las comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral en el Centro Médico Nacional la Raza

Secundario

- Describir la frecuencia de sexo y edad
- Identificar las comorbilidades presentes
- Analizar la morfología de las hifas en el examen en fresco con KOH
- Analizar la mortalidad con el tratamiento quirúrgico y médico empleado en los pacientes

Hipótesis

Debido al diseño del estudio, no se incluye hipótesis

Material y métodos

Tipo de estudio: Observacional, transversal, retrospectivo.

Diseño de estudio: Serie de casos

Lugar de estudio: Centro Médico Nacional La Raza

Población de estudio: Expedientes de pacientes con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral realizado mediante visualización en fresco con hidróxido de potasio (KOH), cultivo o biopsia del 2017-2022

Análisis estadístico: Se analizó con estadística descriptiva, frecuencias, media o mediana, desviación estándar y estadística inferencial aplicando prueba de Chi cuadrado con un $P < 0.05$ con el paquete estadístico SPSS v.24

Tamaño de Muestra:

A conveniencia

Tipo de Muestreo:

No probabilístico.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos completos de pacientes con diagnóstico de mucormicosis rino-orbito-cerebral realizado mediante visualización en fresco con hidróxido de potasio (KOH), cultivo o biopsia del 2017-2022
- Edad \geq 18 años
- Sexo masculino o femenino
- Derechohabientes del IMSS

Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de mucormicosis no limitada a cabeza y cuello.
- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de neoplasias de la línea media ya que es un diagnóstico que puede simular una rinosinusitis fúngica invasiva

Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos incompletos de pacientes con diagnóstico de mucormicosis rino-orbito-cerebral

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Edad	Lapso que transcurre desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de referencia	Años cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Identificación que hace el sujeto de su sexo	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
Comorbilidades				
Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2	Conjunto de alteraciones metabólicas que implican una hiperglucemia crónica secundaria a trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono como resultado	Trastorno metabólico que ocasiona una desregulación del metabolismo de la glucosa, elevándola sobre los niveles normales	Cualitativa nominal	Presencia o no de la enfermedad

	<p>principalmente de defectos en la secreción de insulina, de resistencia a la insulina o de la combinación de ambos procesos, se diagnóstica con los siguientes criterios:</p> <p>1.- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$</p> <p>2.- Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL</p> <p>3.- Prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL a las 2 horas</p> <p>4.- Prueba aleatoria de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL</p>			
--	---	--	--	--

Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/85$ mmHg	Enfermedad caracterizada por una elevación persistente de la presión arterial	Cualitativa nominal	Presencia o no de la enfermedad
Obesidad y sobrepeso	Acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud, según el Índice de masa corporal (IMC), se clasifica en: Sobrepeso: IMC 25-29.9 Obesidad grado I 30-34.99 Obesidad grado II IMC 35-39.90 Obesidad grado III: IMC 40-44.99 Obesidad grado	Enfermedad caracterizada por exceso de grasa corporal	Cualitativa nominal	Presencia o no de la enfermedad y grado según el Índice de masa corporal (IMC)

	IV: IMC ≥ 50 Obesidad g			
Enfermedad renal crónica	La Kidney Disease Improved Global Outcomes (KDIGO) define La enfermedad renal crónica como una disminución de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60ml/min acompañado por anomalías estructurales o funcionales presentes por más de tres meses, con implicaciones para la salud.	Disminución de tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min por más de tres meses	Cualitativa nominal	Presencia o no de la enfermedad
Neoplasias hematológicas	Grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas	Conjunto de enfermedades que malignas que afectan a la sangre, médula ósea y ganglios linfáticos	Cualitativa nominal	Presencia o no de la enfermedad

Enfermedad por SARS -CoV-2	Enfermedad respiratoria infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2	Enfermedad ocasionada por el virus SARS CoV-2	Cualitativa nominal	Antecedente o presencia de la enfermedad
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Infección crónica ocasionada por el Virus de la inmunodeficiencia humana que daña el sistema inmunitario	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Cualitativa nominal	Presencia o no de la enfermedad
Características microbiológicas	Conjunto de propiedades o rasgos distintivos que permiten la detección e identificación de los microorganismos	Serie de propiedad que distinguen un microorganismo	Cualitativo nominal	características microscópicas e histopatológicas de las hifas: -Septadas o no septadas -Ramificadas o no -Angulo de 45° o 90° en ramificaciones
Mortalidad	Número total de muertes por cualquier causa	Número de pacientes que murieron por	Cualitativo nominal	Certificado de defunción

	en un grupo específico de personas a lo largo de un periodo de tiempo determinado	rinosinusitis fúngica invasiva		presente o no presente
Tratamiento quirúrgico	Modalidad de atención médica que implica la realización de una intervención quirúrgica para tratar una enfermedad o condición de salud.	Tipo de intervención quirúrgica empleada	Cualitativo nominal	-Abordaje endoscópico -Abordaje abierto
Tratamiento medico	Modalidad de atención medica que implica el uso de fármacos para tratar una enfermedad o condición de salud	Tipo de fármaco empleado en el tratamiento del paciente (Antibiótico y/o antifúngico)	Cualitativo nominal	-Nombre del antifúngico -Nombre del antibiótico

Descripción General del estudio

Se realizó un estudio Observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, en el cual se recolectaron, describieron y analizaron las comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en expedientes clínicos completos de pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral en el Centro Médico Nacional de La Raza diagnosticados mediante biopsia, cultivo o examen en fresco de hidróxido de potasio (KOH) durante el periodo del 2017 al 2022,

Consideraciones éticas

Se solicitó la aprobación del protocolo por el Comité de Investigación en Salud, el investigador asociado, revisó todos los registros disponibles en expediente físico y electrónico sobre pacientes con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral diagnosticados entre 01 de enero del 2017 y 01 diciembre 2022 en el servicio de otorrinolaringología en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza ya que es un centro de referencia de tercer nivel. Se realizará una búsqueda en el expediente y registros disponibles. Se construyó una base de datos a partir de la información obtenida. Se realizó un análisis estadístico de las variables mencionadas y se elaboró un escrito final.

El propósito de la presente investigación es promover el bienestar del ser humano y se realizó según el marco legal establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, conforme a los aspectos éticos de la Investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, Artículo 17 y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Se considera una investigación Categoría I, sin riesgo, por ser un estudio retrospectivo, en el cual se realizará la obtención de datos a través de revisión de expedientes electrónicos y bases de datos del servicio de epidemiología, debido a lo anterior, **se solicitó la excepción de la carta de consentimiento informado**.

El presente protocolo se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. **La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada y respetada mediante la asignación de folios en la hoja de recolección de datos**, que solo los investigadores conocen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se conservará la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, el cual solo se salvaguardará a disposición de los investigadores y de las instancias legalmente autorizadas, en el caso así requerirlo durante 5 años.

Los posibles participantes son considerados un grupo importante de pacientes con múltiples comorbilidades, con alta morbimortalidad en nuestra población general, y **el beneficio para los participantes será ninguno**, solo pretendemos ampliar el conocimiento científico respecto a la rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral con la finalidad de ofrecer un mejor diagnóstico y tratamiento oportuno en nuestro ámbito hospitalario.

No existe riesgo alguno al realizar la revisión de los datos clínicos de cada uno de los pacientes en sus expedientes electrónicos.

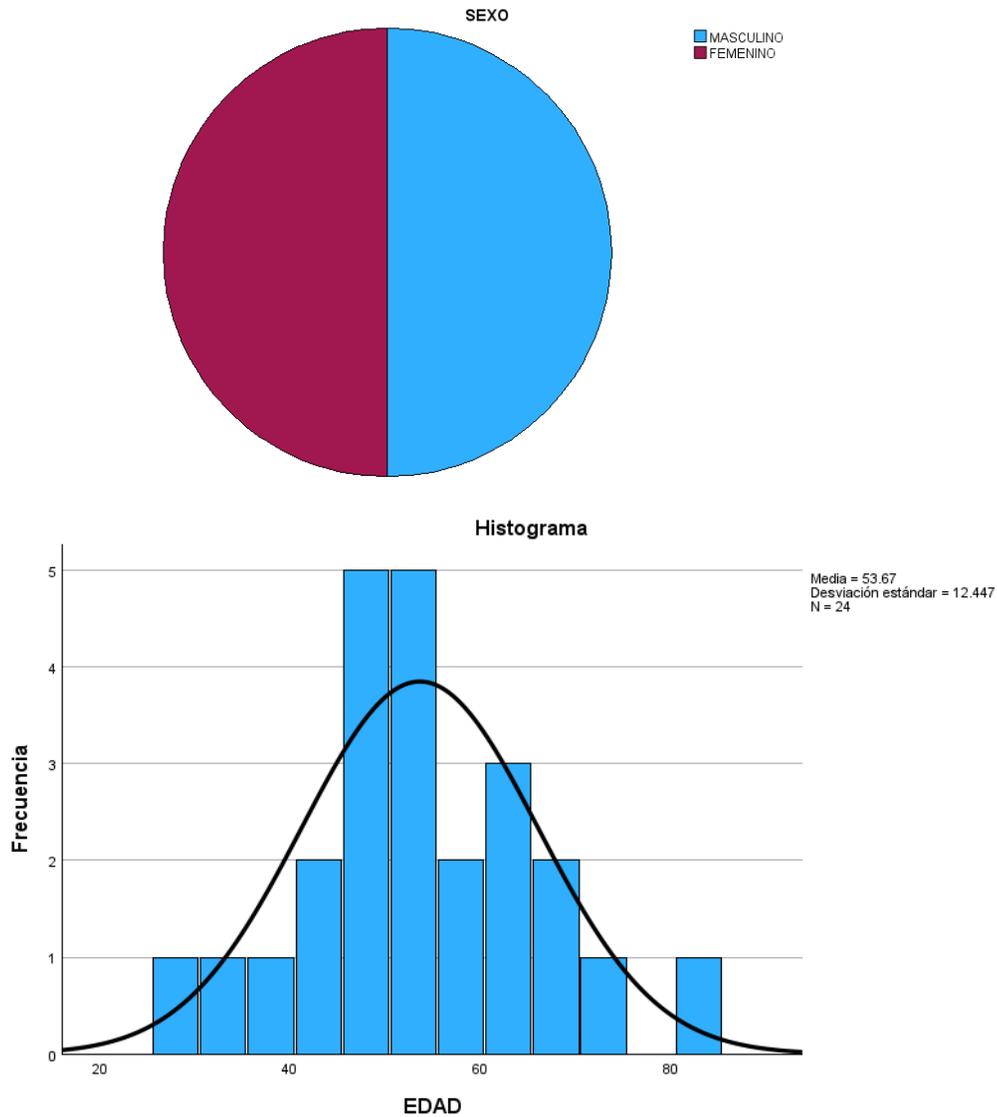
El presente protocolo será sometido a aceptación por el Comité Local de Investigación y Bioética del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Conflicto de intereses

El investigador responsable, así como los investigadores asociados, aseguran que no existe ningún conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación

Resultados

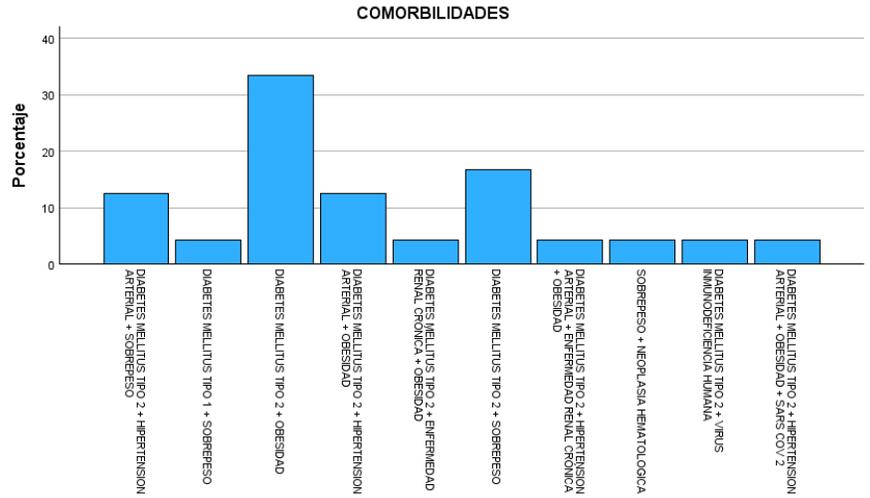
Se obtuvo una muestra total de 24 pacientes, 12 (50%) sexo masculino y 12 (50%) sexo femenino, con una edad promedio de 53.67 años (rango de 28-81 años), de estos 16 (66.7%) sobrevivieron y 8 (33%) murieron durante la estancia intrahospitalaria.



La comorbilidad más común fue la Diabetes Mellitus tipo 2 presente en 23 pacientes (87.5%), 8 (33%) presentaron simultáneamente Diabetes Mellitus tipo 2 + obesidad y 4 (16.7%) Diabetes Mellitus tipo 2 +sobrepeso.

COMORBILIDADES

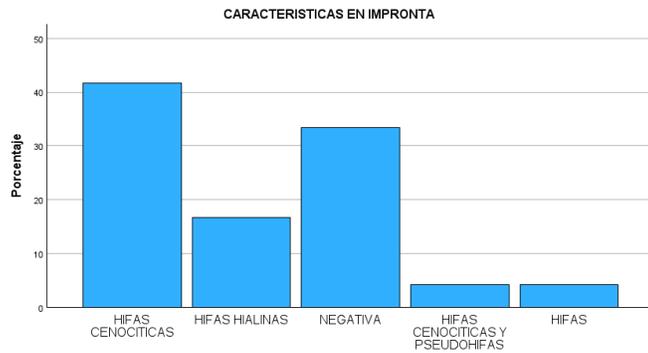
	Frecuencia	Porcentaje
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + HIPERTENSION ARTERIAL + SOBREPESO	3	12.5
DIABETES MELLITUS TIPO 1 + SOBREPESO	1	4.2
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + OBESIDAD	8	33.3
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + HIPERTENSION ARTERIAL + OBESIDAD	3	12.5
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA + OBESIDAD	1	4.2
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + SOBREPESO	4	16.7
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + HIPERTENSION ARTERIAL + ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA + OBESIDAD	1	4.2
SOBREPESO + NEOPLASIA HEMATOLOGICA	1	4.2
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + VIRUS INMUNODEFICIENCIA HUMANA	1	4.2
DIABETES MELLITUS TIPO 2 + HIPERTENSION ARTERIAL + OBESIDAD + SARS COV 2	1	4.2
Total	24	100.0



En la impronta se identificaron Hifas cenocíticas en 10 muestras (41.7%), 8 (33.3%) fueron negativas y en 4 (16.7%) hifas hialinas.

CARACTERISTICAS EN IMPRONTA

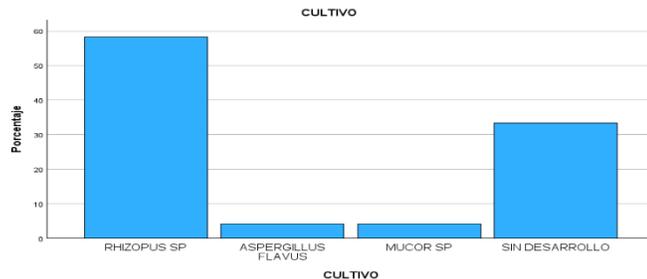
	Frecuencia	Porcentaje
HIFAS CENOCITICAS	10	41.7
HIFAS HIALINAS	4	16.7
NEGATIVA	8	33.3
HIFAS CENOCITICAS Y PSEUDOHIFAS	1	4.2
HIFAS	1	4.2
Total	24	100.0



El microorganismo más común identificado en el cultivo fue *Rhizopus Sp* en 14 muestras (58.3%), 8 (33%) no tuvieron desarrollo.

CULTIVO

	Frecuencia	Porcentaje
RHIZOPUS SP	14	58.3
ASPERGILLUS FLAVUS	1	4.2
MUCOR SP	1	4.2
SIN DESARROLLO	8	33.3
Total	24	100.0

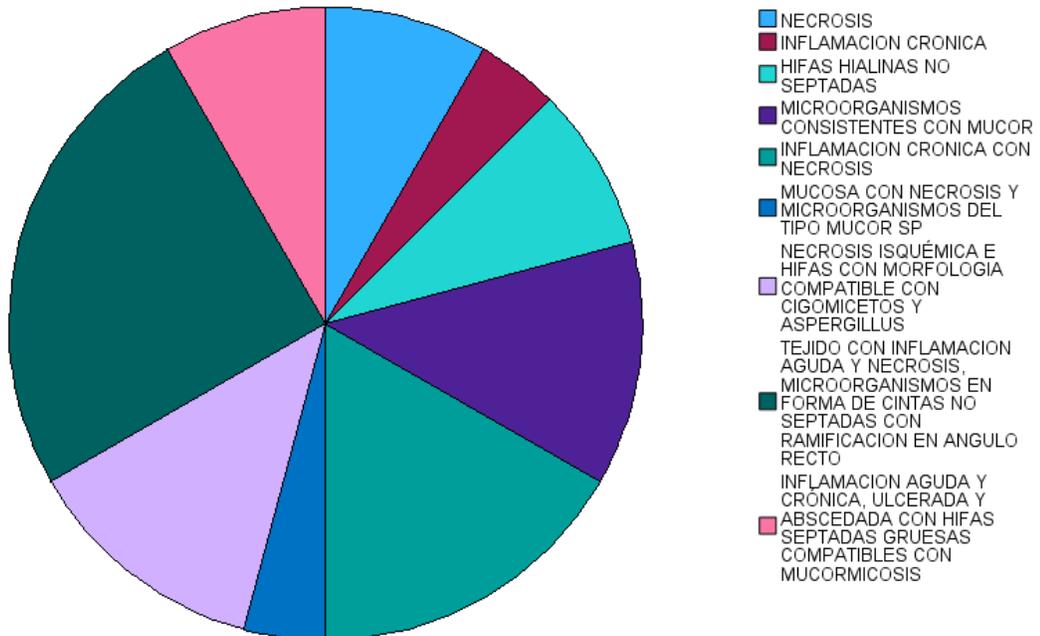


En la histopatología en 6 muestras (25%) se observó tejido con inflamación aguda y necrosis con microorganismos en forma de cintas no septadas con ramificación en ángulo recto, en 4 muestras (16.7%) inflamación aguda con necrosis.

CARACTERISTICAS HISTOPATOLÓGICAS

	Frecuencia	Porcentaje
NECROSIS	2	8.3
INFLAMACION CRONICA	1	4.2
HIFAS HALINAS NO SEPTADAS	2	8.3
MICROORGANISMOS CONSISTENTES CON MUCOR	3	12.5
INFLAMACION CRONICA CON NECROSIS	4	16.7
MUCOSA CON NECROSIS Y MICROORGANISMOS DEL TIPO MUCOR SP	1	4.2
NECROSIS ISQUÉMICA E HIFAS CON MORFOLOGIA COMPATIBLE CON CIGOMICETOS Y ASPERGILLUS	3	12.5
TEJIDO CON INFLAMACION AGUDA Y NECROSIS, MICROORGANISMOS EN FORMA DE CINTAS NO SEPTADAS CON RAMIFICACION EN ANGULO RECTO	6	25.0
INFLAMACION AGUDA Y CRÓNICA, ULCERADA Y ABSCEDADA CON HIFAS SEPTADAS GRUESAS COMPATIBLES CON MUCORMICOSIS	2	8.3
Total	24	100.0

CARACTERISTICAS HISTOPATOLÓGICAS



El abordaje quirúrgico más común fue abierto en 15 pacientes (62.5%) seguido de endoscópico en 8 pacientes (33.3%), 1 (4.2%) no se trató quirúrgicamente.



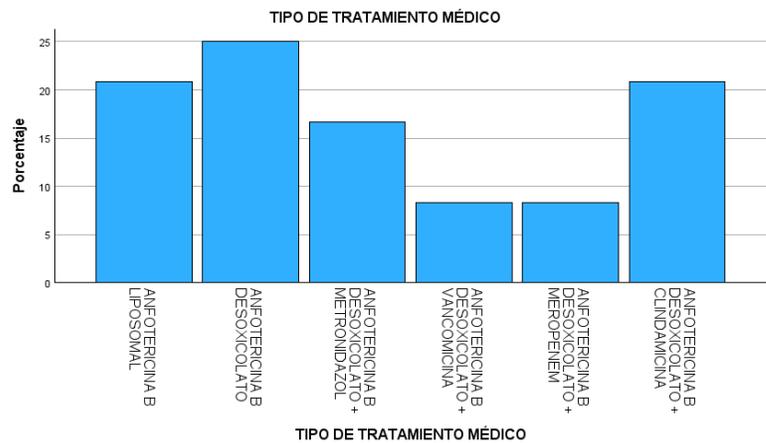
ABORDAJE QUIRURGICO

	Frecuencia	Porcentaje
ABIERTO	15	62.5
ENDOSCOPICO	8	33.3
SIN TRATAMIENTO QUIRURGICO	1	4.2
Total	24	100.0

El tratamiento médico constó en antifúngicos y antibióticos como monoterapia o combinados. El más común fue la anfotericina B desoxicolato como monoterapia en 6 pacientes (25%), seguido de monoterapia con anfotericina B liposomal en 5 pacientes (20.8%) y en tercer lugar terapia combinada de anfotericina B desoxicolato + clindamicina en 5 pacientes (20.8%).

TIPO DE TRATAMIENTO MÉDICO

	Frecuencia	Porcentaje
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	5	20.8
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO	6	25.0
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO + METRONIDAZOL	4	16.7
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO + VANCOMICINA	2	8.3
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO + MEROPENEM	2	8.3
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO + CLINDAMICINA	5	20.8
Total	24	100.0



Se aplicó prueba de Chi cuadrada con $P < 0.05$ con el paquete estadístico SPSS v.24 como búsqueda intencionada de asociación entre la mortalidad y el resto de las variables, sin encontrar significancia estadística.

Discusión.

La rinosinusitis fúngica invasiva es una enfermedad grave, con una alta morbimortalidad, misma que ha ido en aumento, representando así un reto tanto diagnóstico como terapéutico.

El Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social es considerado centro nacional de referencia para esta enfermedad, por lo cual es de vital importancia conocer las características clínicas y microbiológicas, así como su mortalidad.

Los resultados de nuestra investigación se correlación en gran parte con los plasmadas en la literatura tanto nacional como internacional. En nuestro estudio se encontró una prevalencia estimada de diabetes mellitus del 87.5% en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva, lo cual coincide con lo publicado en México y el mundo (9,10). A su vez, la Diabetes Mellitus se encontró asociada a otras comorbilidades causantes de inmunocompromiso, siendo la más común la obesidad (33%) y el sobrepeso (16.7%).

Al contrario de lo que reporta la literatura (11), encontramos una prevalencia de 50% hombres y 50% mujeres, los pacientes presentaban edades comprendidas entre 28 y 81 años, con una meda de 53.67 años. Localizamos una mortalidad del 33% y un 66.7% de supervivencia

El diagnóstico se realiza mediante clínica, examen en fresco, cultivo e histopatología (8,13). En el examen en fresco con KOH (Hidróxido de potasio) se ha descrito como hallazgo clásico de los mucorales la presencia de hifas anchas, en forma de cinta, no septadas y con ramificaciones en ángulo recto (1) lo cual corresponde con las hifas cenocíticas reportadas en el 41.7% de las improntas, sin dejar de lado la labilidad de estas hifas, se reportó un resultado negativo en el 33% de las muestras.

Los microorganismos más comunes causantes de rinosinusitis fúngica invasiva son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor* (1), corresponde con el aislamiento de *Rhizopus SP* en el 58% de los casos del presente estudio.

La histopatología reveló en gran parte de las muestras los cambios esperados por la fisiopatología del microorganismo, tejido con inflamación aguda y necrosis, con o sin presencia de microorganismos.

Si bien se ha descrito un mejor pronóstico con el tratamiento quirúrgico endoscópico (1,3), en este estudio solo el 33.3% de los pacientes se trató de esta manera contra el 62.5% en los que se realizó un abordaje abierto. La elección del abordaje abierto sobre el endoscópico en nuestra unidad es debido a la gran afectación tanto de nariz, senos paranasales, paladar y orbita que se presenta en la mayoría de los pacientes, así como a una falta de disponibilidad del equipo de endoscopia. A su vez, el tratamiento médico empleado con mayor frecuencia es con base en anfotericina desoxicolato como monoterapia, si bien, actualmente y según la

evidencia, se prefiere la anfotericina liposomal sobre la anterior (23), nuestra unidad no cuenta con los recursos económicos necesarios para administrar anfotericina liposomal a todos los pacientes, por lo que esta se reserva para casos específicos.

Consideramos que un factor importante que evitó el poder encontrar una asociación estadísticamente significativa con la principal variable de estudio que fue la mortalidad, pudo haber sido el tamaño de la muestra, esto secundario a una depuración de expedientes que se realiza cada dos años en nuestra unidad hospitalaria, lo cual dificultó la inclusión de un mayor número de pacientes

Conclusiones:

La edad promedio de nuestra población fue de 53 años.

Se encontró una mortalidad del 33%.

La sobrevida manifiesta fue del 67 %.

Encontramos la misma frecuencia para el sexo masculino y femenino.

La diabetes mellitus fue la comorbilidad con mayor prevalencia, mientras que más de la mitad de los pacientes tuvieron diabetes mellitus en asociación con obesidad.

Todos los pacientes tenían por lo menos una comorbilidad que los predisponía al inmunocompromiso.

En la impronta, el hallazgo más reportado fueron Hifas cenocíticas, mientras que, en la tercera parte, se obtuvo un resultado negativo.

En cerca del 60% de los pacientes se logró aislar *Rhizopus SP* y en un 33% hubo desarrollo.

Una cuarta parte de las muestras enviadas a histopatología reportaron inflamación aguda con necrosis o alguna variante similar.

Bibliografía

1. Kumar A, Gupta. V. Rhino-orbital cerebral mucormycosis - statpearls - NCBI bookshelf [Internet]. 2023 [cited 2023 Sept 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557429/>
2. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis—a review and update of the evidence. *Medicina*. 2019;55(7):319. doi:10.3390/medicina55070319
3. Cox GM. Mucormycosis (zygomycosis)Kauffman CA, editor. [Internet]. 2023 [cited 2023 Sept 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?source=history_widget
4. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update. *Journal of Fungi*. 2020;6(4):265. doi:10.3390/jof6040265
5. Mallis A, Mastronikolis S, Papadas A. Rhinocerebral mucormycosis: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2010;14:987–92. PMID: 21284348 Available from: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/847.pdf>
6. 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*. 2020;64(4):372–80. doi:10.1111/myc.13222
7. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(1):26–34. doi:10.1016/j.cmi.2018.07.011
8. Lackner N, Posch W, Lass-Flörl C. Microbiological and molecular diagnosis of mucormycosis: From old to new. *Microorganisms*. 2021;9(7):1518. doi:10.3390/microorganisms9071518
9. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2019;5(1):26. doi:10.3390/jof5010026
10. Gamaletsou MN, Sipsas NV, Roilides E, Walsh TJ. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Current Infectious Disease Reports*. 2012;14(4):423–34. doi:10.1007/s11908-012-0272-6
11. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *The Lancet*. 2023;402(10397):203–34. doi:10.1016/s0140-6736(23)01301-6
12. Fouad YA, Abdelaziz TT, Askoura A, Saleh MI, Mahmoud MS, Ashour DM, et al. Spike in Rhino-orbital-cerebral mucormycosis cases presenting to a tertiary care center during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.645270

13. Deshpande RB. Histopathology of invasive fungal rhinosinusitis. *Invasive Fungal Rhinosinusitis*. 2013;27–37. doi:10.1007/978-81-322-1530-1_5
14. Shetty A, Rodrigues C. Microbiology in invasive fungal sinusitis. *Invasive Fungal Rhinosinusitis*. 2013;39–49. doi:10.1007/978-81-322-1530-1_6
15. Millon L, Scherer E, Rocchi S, Bellanger A-P. Molecular strategies to diagnose mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2019;5(1):24. doi:10.3390/jof5010024
16. Pai V, Sansi R, Kharche R, Bandili SC, Pai B. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: Pictorial Review. *Insights into Imaging*. 2021;12(1). doi:10.1186/s13244-021-01109-z
17. Ni Mhurchu E, Ospina J, Janjua AS, Shewchuk JR, Vertinsky AT. Fungal rhinosinusitis: A Radiological Review with intraoperative correlation. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2017;68(2):178–86. doi:10.1016/j.carj.2016.12.009
18. Herrera D, Dublin A, Ormsby E, Aminpour S, Howell L. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base*. 2008;19(02):117–25. doi:10.1055/s-0028-1096209
19. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards, Jr., J, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(12):1743–51. doi:10.1086/599105
20. Dave T, Sreshta K, Varma D, Nair A, Bothra N, Naik M, et al. Magnetic Resonance Imaging in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(7):1915. doi:10.4103/ijo.ijo_1439_21
21. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016;30(1):143–63. doi:10.1016/j.idc.2015.10.011
22. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis—has anything changed in the past 20 years? *Clinical Otolaryngology*. 2018;43(6):1454–64. doi:10.1111/coa.13175
23. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(12). doi:10.1016/s1473-3099(19)30312-3
24. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Survey of Ophthalmology*. 1994;39(1):3–22. doi:10.1016/s0039-6257(05)80041-4
25. Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, Morris MI, Perfect JR, Chin-Hong PV, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Medical Mycology*

Solicitud de excepción de carta de consentimiento informado
SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO

Fecha: Junio 2024

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de anotar el nombre de la Unidad Médica que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación: **“Comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral en el Centro Médico Nacional la Raza”** del protocolo propuesto. Es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad, sexo, comorbilidades, resultado de cultivo e impronta, resultado histopatológico, tratamiento médico empleado, tratamiento quirúrgico empleado, mortalidad.
- b) **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS** En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Comorbilidades, características microbiológicas y mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva rino-orbito-cerebral en el Centro Médico Nacional la Raza”** del protocolo propuesto cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo, cartel, presentación, etc.) Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente



Dra. Liliana Elizabeth Sandoval Cruz

Investigador responsable, médico adjunto de Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Edad, sexo y comorbilidades											
Folio	Edad	Sexo	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus tipo 1	Hipertensión arterial	Enfermedad renal crónica	Sobrepeso	Obesidad	Neoplasias hematológicas	SARS CoV-2	Virus inmunodeficiencia humana
#1											
#2											
#3											

Características microbiológicas: Cultivo, impronta e histopatología					
Folio	Cultivo		Impronta		Histopatología
	Con Desarrollo	Sin desarrollo	Positiva	Negativa	Resultado
#1					
#2					

Mortalidad		
Folio	Sobreviviente	No sobreviviente
#1		
#2		

--	--	--

Tratamiento quirúrgico		
Folio	Abierto	Endoscópico
#1		
#2		

Tratamiento médico		
Folio	Antibiótico	Antifúngico
#1		
#2		