

11227  
20/70

UNIVERSIDAD NACIONAL

AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

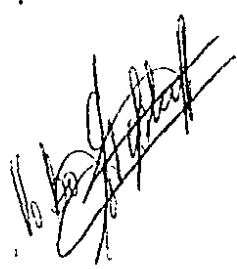
"MUCORMICOSIS: TRATAMIENTO Y FACTORES PRONOSTICOS"

T E S I S QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

MIGUEL ANGEL VAZQUEZ LOPEZ



México, D. F.

1989

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

## I N D I C E

	Página
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
HIPOTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y METODO.....	6
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	26
RECOMENDACIONES.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28

## MUCORMICOSIS: TRATAMIENTO Y FACTORES PRONOSTICOS.

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Aunque muchos hongos pueden producir lesiones en los ojos y órbitas, un grupo, los ficomicetos, es de interés especial. Los hongos de ésta clase producen la infección conocida como ficomicosis o zigomicosis (mucormicosis).

La evidencia documentada en forma más temprana de la patogenicidad data de 1815. Sin embargo, no fué sino hasta 1876 que se presentaron datos suficientes que implicaban a estos organismos como agentes causales de enfermedad en humanos.

En 1885, Paltauf demostró la afección del sistema nervioso central por primera ocasión y acuñó el término "Micosis Mucorina" que más tarde llegó a denominarse "Mucormicosis". No fué sino hasta 1955 que los ficomicetos fueron recuperados en cultivos de los casos de éste síndrome. Antes de esta época, los casos fueron diagnosticados por la demostración del hongo en los tejidos. Los pacientes morían sin un diagnóstico antemorten.

Se obtuvieron curas ocasionales mediante el control meticuloso de la diabetes mellitus, restauración del balance acido-base con desbridación quirúrgica, yoduro de potasio, propionato sódico, violeta de genciana y tripsina; empleándose además vacunas preparadas con *Rhizopus* así como manejo con anticoagulantes. No fué sino con la purificación de la amfotericina B en 1956, que un verdadero agente antimicótico llegó a estar disponible.

Lo emplearon por vez primera Smith y Kirchmer en 1958 en un paciente con mucormicosis rinocerebral. Fué hasta 1961 que el primer paciente con mucormicosis rinocerebral manejado con amfotericina B sobrevivió.

En 1959, Lie-Kian-Joe y Cois propusieron que la enfermedad fuera designada "Ficomicosis" en vez de Mucormicosis, ya que encontraron que otras órdenes de hongos, además de los mucorales eran patógenos al hombre. Desde entonces el término ficomicosis ha sido ampliamente aceptado y preferido.

Los hongos son organismos con mitocondrias y otros organelos citoplasmáticos y núcleo rodeado por membranas. Los hongos típicamente tienen pared celular compuesta de celulosa o quitina. A diferencia de las plantas verdes, los hongos carecen de clorofila y obtienen su nutrición como parásitos o saprófitos. Se reproducen tanto asexualmente (sin fusión de gametos) y sexualmente (con fusión de gametos).

Los hongos verdaderos se dividen en 4 clases: Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes y Phycomycetes. Los Phycomycetes tienen hifas primitivas sin septaciones. La reproducción asexual es mediante esporas que son producidas en sacos característicos llamados esporangios. La reproducción sexual es por fusión de estructuras somáticas que sufren meiosis.

Los Phycomycetes se dividen en 6 subclases: Hypochytridiomycetes Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Trichomycetes y los Zigomycetes. Solamente la última subclase contiene Phycomycetes patógenos al hombre. Tres órdenes integran los Zigomycetes: Los mucorales, Entomophthorales y los Zoophageles.

Solamente las primeras dos órdenes han sido asociadas con enfermedad en humanos.<sup>(1)</sup>

Subclase	Orden	Género	Especie	
Zigomycetes	Mucorales	Absidia	A Corymbifera	
		Mortierella	No Identificada	
		Mucor	M Pusillus	
			M Ramoissimus	
			Rhizopus	R Arrhizus
		Rhizopus	R Oryzae	
			R Nigricans	
			Entomophthorales	Basidiobolus
			Entomophthora	E Coronata

La mucormicosis es una enfermedad causada por la infección por hongos de hifas no septadas de la clase Zygomycetes. Enfermedad poco común y de evolución frecuentemente fatal.

Aunque la sobrevida para pacientes sin enfermedad subyacente o con diabetes es mayor de 75% o mayor de 60% respectivamente, la sobrevida para pacientes con otra enfermedad subyacente es aún pobre.

La mayoría de los enfermos (95%) con mucormicosis rinocerebral tienen una enfermedad subyacente asociada, la cual en general puede ser un desbalance metabólico o inmunológico severo.

Los factores predisponentes incluyen cetoacidosis, neutropenia, -- corticosteroides, agentes citotóxicos, antibióticos, uremia, quemaduras, prematuridad, compromiso de la barrera epitelial e infecciones nosocomiales.

Los phycomycetos son comunes en el medio ambiente y probablemente inician la infección del paladar, nariz o senos paranasales siguiendo la inhalación de esporas, con posibilidades de diseminación hematológica. El hongo invade los vasos sanguíneos, particularmente las arterias, causando trombosis o infarto del tejido en el territorio vascular afectado. Una vez que el síndrome inicia, el curso es rápidamente progresivo y puede conducir a la muerte en término de 48 horas.

Las formas clínicas de mucormicosis reconocidas son: Rinocerebral, la cual es la más común y es vista en pacientes diabéticos descontrolados, la pulmonar, observada en pacientes con padecimientos hematológicos, la gastrointestinal que se presenta en pacientes con desnutrición y lesiones en el tubo digestivo, la cutánea asociada a heridas quirúrgicas y úlceras y finalmente, la generalizada que ha sido descrita en pacientes diabéticos e inmunosuprimidos.<sup>(3,4)</sup>

La amfotericina B producida por el hongo *Streptomyces nodosus* es el único polieno que ha probado su efectividad en ésta entidad, alterando la permeabilidad de la membrana celular. Como la trombosis vascular local previene que la droga ministrada sistémicamente alcance todos los tejidos afectados, la excisión de lesiones localizadas y desbridación quirúrgica son aspectos importantes y necesarios en la terapia, aceptándose el tratamiento combinado (médico y quirúrgico) como la mejor opción en el tratamiento de mucormicosis rinocerebral.<sup>(1)</sup> No obstante existen autores que consideran que el tratamiento médico es suficiente para el manejo de ésta entidad.

La enfermedad subyacente debe ser manejada en forma conjunta.<sup>(1)</sup>

La mortalidad de zigomicosis es alta y el pronóstico depende de las características del huésped, del sitio de afección y de las medidas terapéuticas empleadas.<sup>(3,4)</sup>

Dado que en general, se considera para la mucormicosis una sobrevida de más de 60% y en algunos casos hasta de 80%, en diferentes series, contra solamente 20% de sobrevida en nuestro hospital (HE-CMNIMSS), consideramos necesario investigar si las diferentes modalidades terapéuticas modifican la sobrevida; así como investigar cuales son los factores pronósticos que determinan el resultado del tratamiento en la mucormicosis.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- a) ¿Es diferente la sobrevida de la mucormicosis con diferente modalidad terapéutica?
- b) ¿Existen factores pronósticos que determinan el resultado del tratamiento?

#### HIPOTESIS:

- a) El tratamiento combinado (médico y quirúrgico) es mejor que el tratamiento médico exclusivamente.
- b) La edad, sexo y modalidad terapéutica son factores pronósticos que determinan la mortalidad en mucormicosis.

#### OBJETIVOS:

1. Investigar en un meta-análisis si el tratamiento combinado es mejor que el tratamiento médico.



2. Investigar si la edad, sexo y modalidad terapéutica (médico-  
o combinado) son factores pronósticos para mortalidad en mucor-  
micosis.

#### MATERIAL PACIENTES Y METODOS:

##### DISEÑO DEL ESTUDIO

En forma retrolectiva, retrospectiva y comparativa se realizó una revisión de la literatura, aplicando técnicas de meta-análisis.

##### CARACTERIZACION DE VARIABLES:

Variables independientes: Tratamiento médico (anfotericina B) o quirúrgico, edad y sexo.

Variable dependiente : Sobrevida a 30 días.

##### UNIVERSO DE TRABAJO:

Población objetivo: Se incluyeron todos los casos posibles de la literatura con diagnóstico histopatológico o por cultivo de mucormicosis y que hubieran recibido tratamiento médico o quirurgico

##### CARACTERIZACION DE LA MUESTRA:

Criterios de selección: Se incluyeron todos aquellos artículos de la literatura, disponibles en la bibliografía automatizada (sistema MEDLARS), publicados en inglés, con las palabras claves "MUCORMYCOSIS TREATMENT" de 1966 a la fecha y que pudieron ser localizados, la misma bibliografía de los artículos, el índice de autores mexicanos y de comunicaciones personales.

Se incluyeron todos aquellos casos originales de mucormicosis rinocerebral en que se hubiera fundamentado el diagnóstico por histopatología o cultivo, se hiciera una descripción detallada del enfermo y se evaluara el tratamiento médico (amfotericina B) o quirúrgico y se conociera la evolución del caso por lo menos 30 días después del inicio del tratamiento.

Criterios de exclusión: Se descartaron del análisis los casos con mucormicosis local o sistémica, así como aquellos que solamente recibieron tratamiento quirúrgico y los casos de revisión bibliográfica.

#### PROCEDIMIENTOS:

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura. Se incluyeron todos aquellos casos que cumplieron los criterios de selección previamente establecidos. Se agruparon los casos en tablas y gráficas de acuerdo a edad, sexo, tiempo de evolución al inicio del tratamiento, enfermedad subyacente, estado general y modalidad terapéutica contra la sobrevida a 30 días. Se realizaron pruebas para definir si los grupos eran o no comparables. Los resultados fueron analizados mediante  $X^2$  con 1 grado de libertad y mediante la prueba de Mantel y Haenzel se estimó el riesgo relativo, combinado razón de momios en los diferentes niveles.<sup>(5,6,7)</sup>

FORMULA PARA ESTIMAR RIESGO RELATIVO COMBINADO LA RAZON DE MOMIOS EN LOS DIFERENTES NIVELES:

$$R = \frac{\left( \sum \frac{A_i T_i}{n_{1i}} \right) \left( \sum \frac{D_i T_i}{n_{2i}} \right)}{\left( \sum \frac{B_i T_i}{n_{1i}} \right) \left( \sum \frac{C_i T_i}{n_{2i}} \right)}$$

$$X^2_{1gl} = \frac{(\bar{y} - 0.5)^2}{\sum V(A_i)}$$

## RESULTADOS:

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura, en la que se obtuvieron 129 referencias, de las cuales solamente pudieron ser localizados 79 artículos. De éstos, 20 fueron descartados por no cumplir con los criterios de inclusión previamente establecidos. De las 59 referencias útiles para el estudio se obtuvo un total de 96 pacientes con mucormicosis, en los que el tratamiento pudo ser evaluado a 30 días.

De los 96 pacientes, 56 fueron hombres y 40 fueron mujeres, siete presentaron mucormicosis sistémica, 63 fueron rinocerebrales y 26 tuvieron mucormicosis local. Se encontró una sobrevida general de 72.9% (cuadro 1), sin diferencia significativa en ambos sexos (cuadro 2).

No se encontró correlación de acuerdo con los grupos de edad como se observa en la gráfica 1.

La sobrevida en general de acuerdo con la modalidad terapéutica no mostró diferencia significativa tanto para el tratamiento médico (70.6%), quirúrgico (76%) y combinado (72.5%), como se observa en los cuadros 3 y 4 y como se ilustra en la gráfica 2. Esta diferencia fué aún menor cuando se consideró únicamente los casos graves.

La enfermedad subyacente tampoco fué determinante (cuadro 5). La sobrevida de los pacientes diabéticos fué de 75.4%, contra 71.4% para el grupo de los no diabéticos (con otra enfermedad subyacente). De acuerdo con el órgano afectado (cuadro 6) la variedad sistémica tuvo una sobrevida de 71.4%, la rinocerebral de 66.6% y la local de 84.6% (gráfica 3).

Sin embargo éstos grupos no fueron comparables por la diferencia en el tamaño de la muestra y estado general de los pacientes.

El tiempo de evolución al inicio del tratamiento tampoco fué determinante en la sobrevida (gráfica 4), sin embargo se requiere de una muestra más grande para poder evaluar ésta variable.

Dado que los pacientes con mucormicosis local y sistémica no fueron comparables con el grupo de mucormicosis rinocerebral, se consideró solamente a éste último grupo en el análisis final, por ser ésta la variedad más frecuente.

Se evaluó el efecto del sexo en la sobrevida, no encontrándose diferencia significativa. Se obtuvo un riesgo relativo (R4)=0.61 y  $X^2 = 0.77$ .

La edad si constituyó un efecto importante en la sobrevida en éste grupo, obteniéndose un R4= 5.75 para el grupo de más de 45 años, con  $X^2 = 0.8$  y p mayor de 0.25.

La modalidad terapéutica tampoco constituyó un efecto importante en la sobrevida, en el presente estudio: R4=0.95  $X^2 = 0.05$  y p mayor de 0.25.

SOBREVIDA GENERAL

NO.	%
VIVOS = 70	72.9 %
MUERTOS = 26	27.1 %
TOTAL = 96	100 %

CUADRO 1

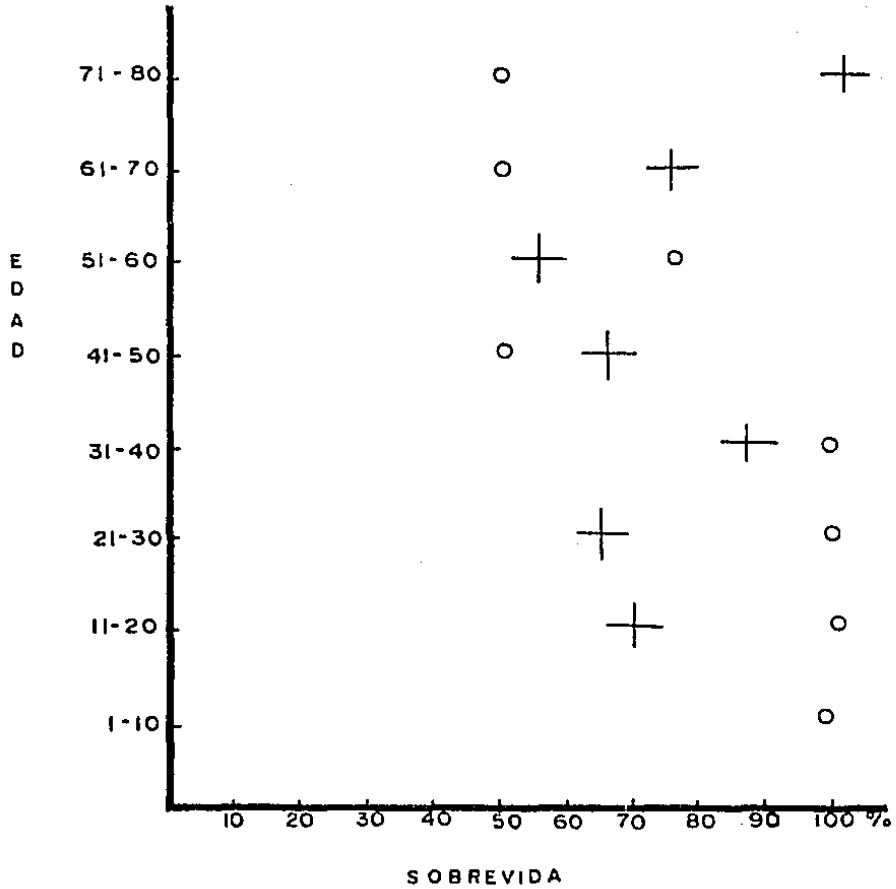
SEXO SOBREVIDA

HOMBRES - 71.42 %
MUJERES - 75 %

CUADRO 2

# GRAFICA I

SOBREVIDA EN DIFERENTES GRUPOS DE EDAD



+ HOMBRES

o MUJERES

SOBREVIDA GENERAL

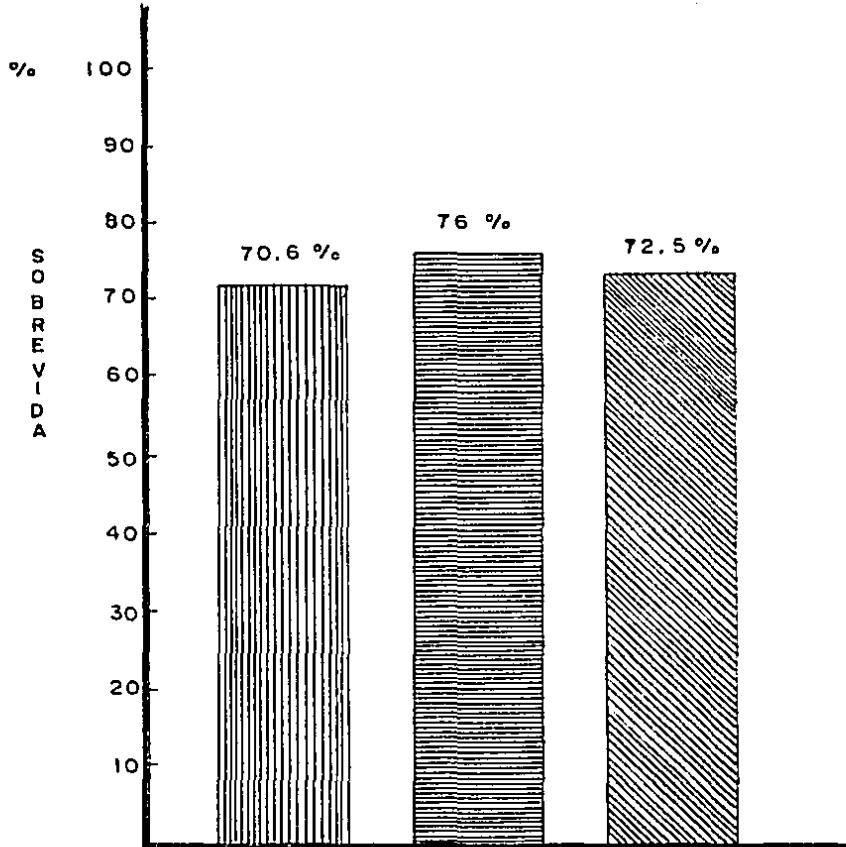
		17		21		58
%		70.6%		76%		72.5%
SOBREVIDA		(12)		(16)		(42)
%		29.4%		24%		27.5%
MUERTES		(5)		(5)		(16)
	Tx.		Tx.		Tx.	
	MEDICO		QUIRURGICO		COMBINADO	

C U A D R O 3



## GRAFICA 2

SOBREVIDA SEGUN EL TRATAMIENTO



TX MEDICO



TX QUIRURGICO



TX COMBINADO

SOBREVIDA  
ENFERMEDAD GENERAL GRAVE

	16	17	55
% SOBREVIDA	68.7% (11)	70.5% (12)	70.9% (39)
% MUERTES	31.3% (5)	29.5% (5)	29.1% (16)
	Tx. MEDICO	Tx. QUIRURGICO	Tx. COMBINADO

C U A D R O 4

	ENFERMEDAD	SUBYACENTE
VIVOS	46 (75.4%)	25 (71.4%)
MUERTOS	15 (24.6%)	10 (28.6%)
	DIABETICOS	NO DIABETICOS

C U A D R O 5

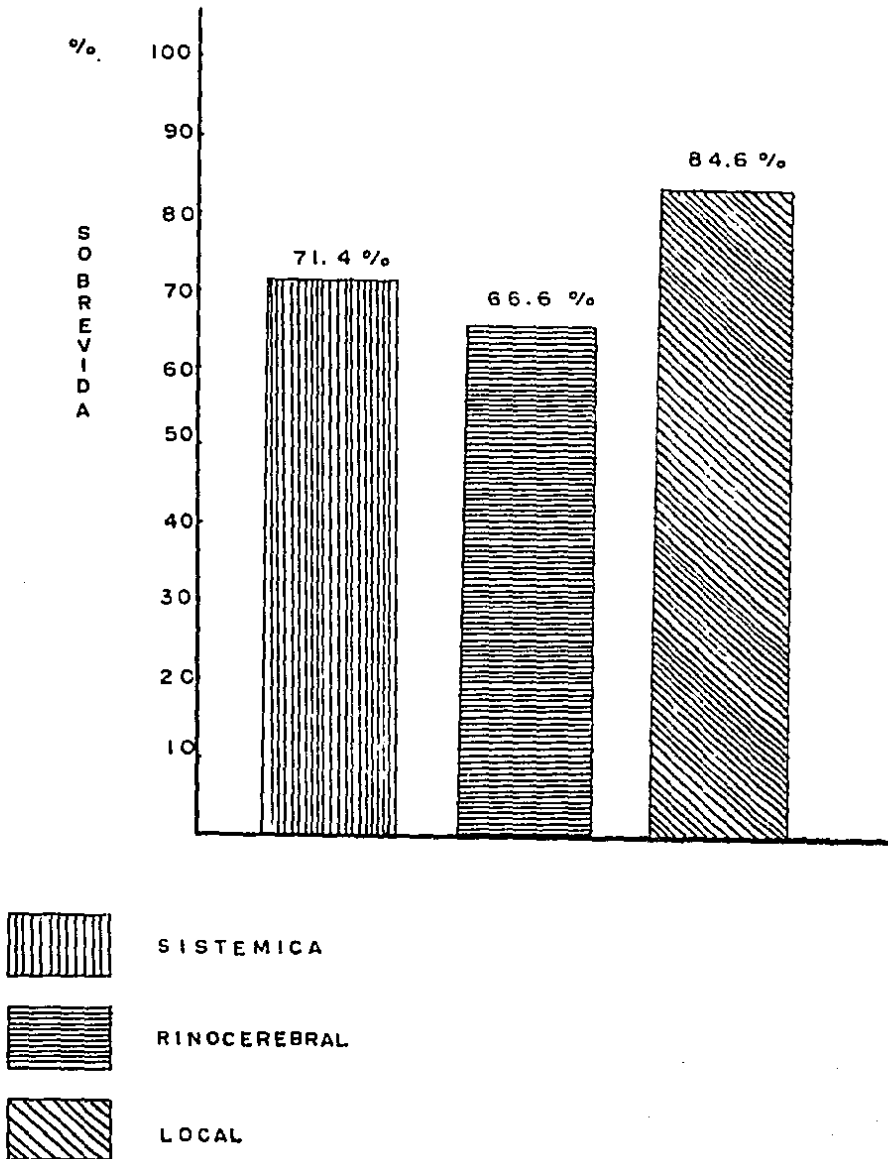
MODALIDAD TERAPEUTICA

VIVOS	5 (71.4%)	42 (66.6%)	22 (84.6%)
MUERTOS	2 (28.6%)	21 (33.3%)	4 (15.4%)
	SISTEMICA	RINO CEREBRAL	LOCAL

C U A D R O 6

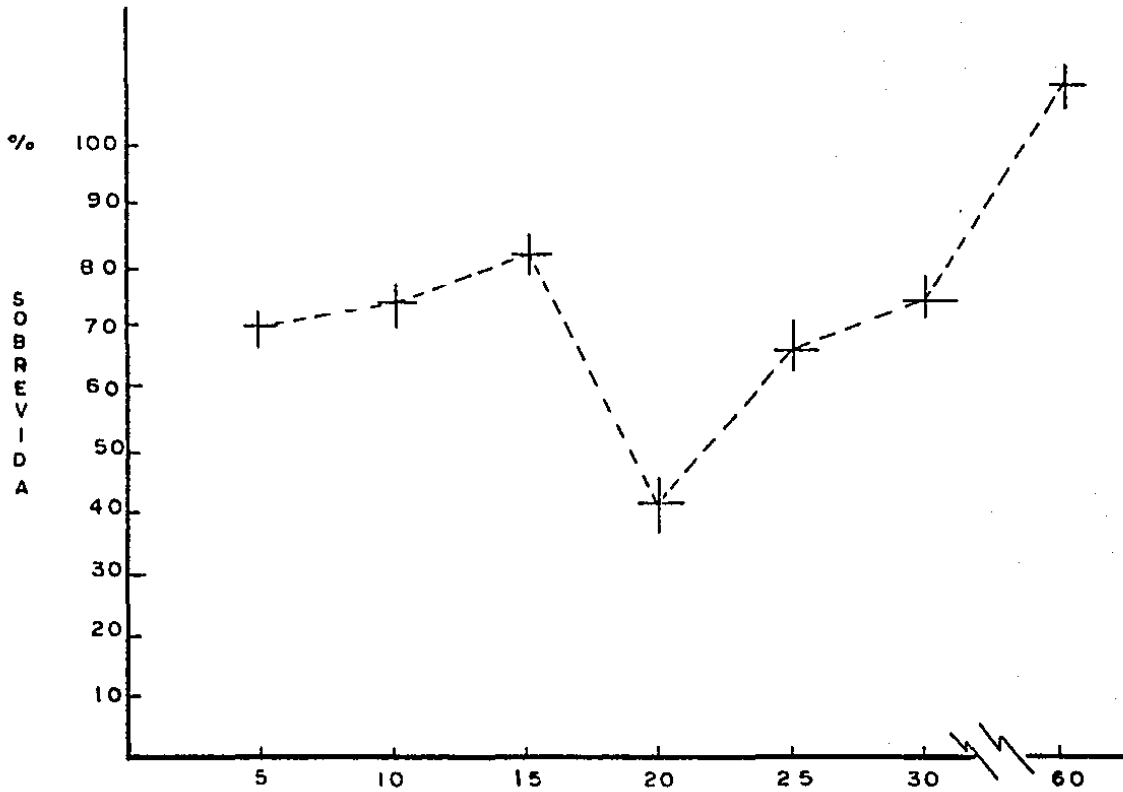
### GRAFICA 3

SOBREVIDA DE ACUERDO AL ORGANNO AFECTADO



### GRAFICA 4

SOBREVIDA SEGUN EL INICIO DEL TRATAMIENTO



DIAS DE EVOLUCION AL INICIO DEL TRATAMIENTO

T A B L A 1

CASO	SEXO	EDAD	EVOLUCION AL INICIO DEL - TRATAMIENTO	ENFERMEDAD SUBYACENTE	TRATAMIENTO	RESULTADO 30 DIAS
1.	F	61		TCE	combinado	Vivo
2.	F	36		D/M/	combinado	Vivo
3.	F	52		D.M.	combinado	Vivo
4.	F	49		D.M.	combinado	Vivo
5.	F	53		D.M.	combinado	Vivo
6.	M	53		IRC-TR	combinado	Murió
7.	F	50		D.M.	combinado	Murió
8.	F	61	9 Días	D.M.	combinado	Murió
9.	M	53	6 Días	D.M.IRC-TR	combinado	Murió
10.	M	77	13 Días	D.M.	combinado	Vivo
11.	M	39	3 Días	D.M.	combinado	Vivo
12.	F	14		D.M.	médico	Vivo
13.	M	41		D.M.	combinado	Murió
14.	M	16		D.M.	combinado	Vivo
15.	F	63		D.M.	combinado	Murió
16.	F	6	10 Días	TCE	combinado	Murió
17.	M	70		AREB	combinado	Vivo
18.	M	50	5 Días	D.M.	quirúrgico	Vivo
19.	M	33		D.M.	combinado	Vivo
20.	M	48	30 Días	D.M.	combinado	Vivo
21.	F	34		D.M.	combinado	Vivo
22.	F	72	24 Días	D.M.	médico	Vivo
23.	F	28	60 Días	ESTEROIDE	combinado	Vivo
24.	F	38	5 Días	D.M.	combinado	Vivo

CASO	SEXO	EDAD	EVOLUCION AL INICIO DEL - TRATAMIENTO.	ENFERMEDAD SUBYACENTE	TRATAMIENTO	RESULTADO 30 DIAS
25.	F	55		LMA	médico	Murió
26.	F	71		D.M.	combinado	Murió
27.	F	52		D.M.	combinado	Vivo
28.	F	48		D.M.	combinado	Vivo
29.	M	52		D.M.IRC-TR	combinado	Murió
30.	F	58		D.M.CA recto	combinado	Vivo
31	M	49		LMA	médico	Murió
32.	F	25		D.M.	combinado	Vivo
33.	F	48	20 Días	D.M.	combinado	Murió
34.	M	22	4 Días	IRC-TR	médico	Vivo
35.	F	48	5 Días	D.A.CaCu	combinado	Murió
36.	M	26		TRAUMA	quirúrgico	Vivo
37.	M	55	6 Días	D.M.	combinado	Vivo
38.	F	48	2 Días	D.M.	combinado	Vivo
39.	M	45	14 Días	D.M.	combinado	Vivo
40.	M	57	21 Días	D.M.	combinado	Murió
41.	M	59	7 Días	D.M.	combinado	Vivo
42.	F	55		D.M.-TR	combinado	Murió
43.	M	24	7 Días	D.M.	combinado	Vivo
44.	M	18	4 Días	D.M.	médico	Vivo
45.	M	73	8 Días	D.M.	combinado	Vivo
46.	M	29	13 Días	IRC	combinado	Murió
47.	M	36	14 Días	D.M.	combinado	Murió
48.	M	62	10 Días	D.M.	combinado	Murió
49.	F	47	4 Días	D.M.	médico	Murió
50.	M	53	7 Días	D.M.	combinado	Vivo



CASO	SEXO	EDAD	EVOLUCION AL INICIO DEL - TRATAMIENTO.	ENFERMEDAD SUBYACENTE	TRATAMIENTO	RESULTADO
51.	M	3			combinado	Vivo
52.	M	11	30 Días		combinado	Vivo
53.	F	37	17 Días	D.M.	combinado	Vivo
54.	F	55	8 Días	D.M.	combinado	Vivo
55.	M	43	3 Días	D.M.	médico	Murió
56.	M	46	12 Días	D.M.	combinado	Vivo
57.	F	46	15 Días	D.M.	combinado	Vivo
58.	M	34		IRC-TR	combinado	Vivo
59.	M	45	13 Días	D.M.	médico	Vivo
60.	F	20	9 Días	D.M.	combinado	Vivo
61.	F	37	21 Días	D.M.	combinado	Vivo
62.	F	18	10 Días	D.M.	combinado	Vivo
63.	F	15	120 Días	D.M.	médico	Vivo

EFFECTO DEL SEXO EN LA SOBREVIVENCIA

		MUJERES		HOMBRES		
		V	M	V	M	
M	A 45	D	1	1	2	0
		ND	1	0	0	0
	V 45	D	1	0	1	1
		ND	0	1	0	1
C	A 45	D	5	2	8	0
		ND	2	1	1	1
	V 45	D	7	4	10	7
		ND	1	1	1	0

$\chi^2 = 0.77$

$R^2 = 0.61$

C U A D R O 7

EFFECTO DE LA EDAD EN LA SOBREVIDA

< 45

> 45

		V	M	V	M		
MUJERES	M	D	2	0	1	1	$X^2 = 0.8$
	M	ND	0	0	0	1	
	C	D	8	0	10	7	$R4 = 5.75$
		C	ND	1	1	1	
HOMBRES	M	D	1	1	1	0	$P > 0.25$
	M	ND	1	0	0	1	
	C	D	5	2	7	4	
		C	ND	2	1	1	

C U A D R O 8

EFFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA SOBREVIVENCIA

		<u>MEDICO</u>		<u>COMBINADO</u>		
		V	M	V	M	
HOMBRES	A 45	D	1	1	5	2
		ND	1	0	2	1
	V 45	D	1	0	7	4
		ND	0	1	1	1
MUJERES	A 45	D	2	0	8	0
		ND	0	0	1	1
	V 45	D	1	1	10	7
		ND	0	1	1	0

$X^2 = 0.05$

R4 = 0.95

PV 0.25

C U A D R O 9

## DISCUSION

1. Los pacientes son comparables, por lo que es válido hacer un -- meta-análisis a pesar de que los pacientes se obtuvieron de diferente lugar y en diferente tiempo. La enfermedad tuvo un comportamiento biológico similar en todos ellos.
2. No se encontró otro factor de riesgo además de la edad. Aún -- éste mismo es poco robusto, porque como lo demuestra la  $X^2$ , el intervalo de confianza del 95% incluye a la Unidad. No se buscaron otros factores pronósticos porque se hubiera incurrido en el problema de múltiples comparaciones que proporcionan resultados estadísticamente significativos cuando en realidad éstos no existen.  
En apariencia, las diferencias que en el pasado se han encontrado se deben a que no se hizo ajuste en factores como la edad de los enfermos.
3. En nuestro Hospital hemos visto 5 casos, y la sobrevida fué de 20%. Por lo tanto existe una gran posibilidad de que éste estudio esté sesgado por lo que se denomina sesgo de publicación, dado que se prefiere publicar solamente los casos con evolución favorable.
4. La evaluación de la utilidad de un tratamiento en un estudio -- retrospectivo tiene múltiples problemas. Como se discute en el punto anterior se puede sesgar el resultado ya sea a favor o en contra de uno u otro tratamiento, sin embargo, en el caso de las enfermedades poco frecuentes no existe otra opción. De otra -- manera, responder la pregunta planteada inicialmente nos lleva-

ría muchos años y requeriría de la participación de muchos centros. Este trabajo es una revisión bibliográfica en que aplicamos técnicas de meta-análisis para responder 2 preguntas. No encontramos -- estudios comparativos para combinar los resultados en lo que sería un meta-análisis formal, de manera que los resultados que mostramos aquí deben considerarse perecederos.

#### RECOMENDACIONES

1. Se debe hacer un estudio prospectivo, comparando éstas dos formas de tratamiento, aunque para una enfermedad tan infrecuente se requerirá de un tiempo bastante largo, así como de la participación de diferentes centros, para hacer ésto factible.
2. Se recomienda publicar todos aquellos casos de mucormicosis, -- tanto los de evolución favorable como aquellos con evolución -- mala.

RERERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Schartz JN, Donnelly EH, Klintworth GK: OCULAR AND ORBITAL PHYCOMYCOSIS. *Surv Ophthalmol* 1977; 22: 3-28.
- 2.- McNulty JS: RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS: PREDISPOSING FACTORS. *Laryngoscope* 1982; 92: 1140-3.
- 3.- Del Real-Mora O, Zamora-Quezada J, Abud-Mendoza C, Sasa-Díaz E, Ponce de León S, Ruiz-Palacios G: MUCORMYCOSIS. *Rev Invest Clin* 1983; 35: 237-40.
- 4.- Lehrer R, Howard HD, Sypherd SP, et al: MUCORMYCOSIS. *Ann Intern Med* 1980; 93:93.
- 5.- L'abbé KA, Detsky AS, O'rourke K: META-ANALYSIS IN CLINICAL RESEARCH. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-31.
- 6.- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC: -- META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *N Engl J Med* -- 1987; 316: 450-5.
- 7.- Mantel N, Haenzel W: STATISTICAL ASPECTS OF THE ANALYSIS OF DATA FROM RETROSPECTIVE STUDIE OF DISEASE. *J Natl Cauc Inst* 1959; 22: 719-48.
- 8.- Bentwich Z, Rosen Z, Ganor S, Herman G: CHRONIC RHINOCEREBRAL - MUCORMYCOSIS (PHYCOMYCOSIS) WITH OCCLUSION OF LEFT INTERNAL CAROTID ARTERY. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 977-81.

SALA DE LA BIBLIOTECA

- 9.- Medoff G, Kobayashi GS: BRIEF RECORDINGS. PULMONARY MUCORMYCO-  
SIS. N Engl J Med 1972; 286: 86-8.
  
- 10.- DeSouza R, Mackinnon S, Spagnolo SV, Fossieck BE: TREATMENT OF  
LOCALIZED PULMONARY PHYCOMYCOSIS. South Med J 1979; 72: 609-12.
  
- 11.- Mead JH, Lupton GP, Dillavou CL, Odom RB : CUTANEOUS RHIZOPUS  
INFECTION. OCCURRENCE AS A POSTOPERATIVE COMPLICATION ASSOCIA-  
TED WITH AN ELASTICIZED ADHESIVE DRESSING. JAMA 1979; 242: --  
272-4.
  
- 12.- Sheldon DL, Johnson WC: CUTANEOUS MUCORMYCOSIS. TWO DOCUMENTED  
CASES OF SUSPECTED NOSOCOMIAL CAUSE. JAMA 1979; 241: 1032-4.
  
- 13.- Tabachnick TT, Levine B: MUCORMYCOSIS OF THE CRANIOFACIAL --  
STRUCTURES. J Oral Surg 1975; 33: 464-8.
  
- 14.- Limongelli WA, Clark MS, Saglimbene R, Baden E, Washington JA,  
Williams AC: SUCCESSFUL TREATMENT OF MUCOCUTANEOUS MUCORMYCO-  
SIS AFTER DENTAL EXTRACTIONS IN A PATIENT WITH UNCONTROLLED -  
DIABETES. J Oral Surg 1975; 33: 705-11.
  
- 15.- Berger CJ, Disque FC, Topazian RG: RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS  
DIAGNOSIS AND TREATMENT. REPORT OF TWO CASES. Oral Surg 1975;  
40: 27-32.
  
- 16.- Eisenberg L, Wood T, Boles R: MUCORMYCOSIS. Laryngoscope 1977;  
87: 347-56.



- 17.- Boyce JM, Lawson LA, Lockwood WR, Hughes JL: CUNNINGHAMELLA - BERTHOLLETIAE WOUND INFECTION OF PROBABLE NOSOCOMIAL ORIGIN. South Med J 1981; 74: 1132-5.
- 18.- Meyers BR, Wormser G, Hirschman SZ, Blitzer A: RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS. PREMORTEM DIAGNOSIS AND THERAPY. Arch Intern Med 1979; 139: 557-60.
- 19.- Ho KL: ACUTE SUBDURAL HEMATOMA AND INTRACEREBRAL HEMORRHAGE. RARE COMPLICATIONS OF RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS. Arch Otolaryngol 1979; 105: 279-81.
- 20.- Ramon Y, Oberman M, Horowitz I, Freedman A: EXTENSIVE MAXILLARY SEQUESTRATION RESULTING FROM RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS. J Oral Surg 1977; 35: 989-91.
- 21.- Valicenti JF, Conte JH: SUCCESSFUL MEDICAL MANAGEMENT OF -- PULMONARY PHYCOMYCOSIS. South Med J 1980; 73: 384-6.
- 22.- Batra VK, Gaiha M, Gupta PS: MUCORMYCOSIS IN A DIABETIC. Postgrad Med J 1982; 58: 781-2.
- 23.- Watts WJ: BRONCHOPLEURAL FISTULA FOLLOWED BY MASSIVE FATAL HEMOPTYSIS IN A PATIENT WITH PULMONARY MUCORMYCOSIS. A CASE REPORT. Arch Intern Med 1983; 143: 1029-30.
- 24.- Rakover Y, Vered I, Garzuzi H, Rosen G: RHINOCEREBRAL PHYCOMYCOSIS; COMBINED APPROACH THERAPY: CASE REPORT. J Laryngol Otol 1985; 99: 1279-80.

- 25.- Morris DJ, Altus P: RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS IN AN ANEPHRIC PATIENT. South Med J 1988; 81: 400-3.
- 26.- Venezio FR, Sexton DJ, Forsythe R, Williams M, Reisberg B: MUCORMYCOSIS AFTER OPEN FRACTURE INJURY. South Med J 1985; 78: 1516-7.
- 27.- Anaissie EJ, Shikhani AH: RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS WITH INTERNAL CAROTID OCCLUSION: REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE. Laryngoscope 1985; 95: 1107-13.
- 28.- Kerr PG, Turner H, Davidson A, Bennett C, Maslen M: ZYGOMYCOSIS REQUIRING AMPUTATION OF THE HAND: AN ISOLATED CASE IN A PATIENT RECEIVING HAEMODIALYSIS. Med J Aust 1988; 148: 258-9.
- 29.- Nimmo GR, Whiting RF, Strong RW: DISSEMINATED MUCORMYCOSIS DUE TO CUNNINGHAMELLA BERTHOLLETIAE IN A LIVER TRANSPLANT RECIPIENT. Postgrad Med J 1988; 64: 82-4.
- 30.- Palmer DL, Weitzner S, Simpson JC: PROGRESSIVE GANGRENE OF AN EXTREMITY DUE TO MUCORMYCOSIS IN A DIABETIC PATIENT. Diabetes 1970; 19: 881-3.
- 31.- Beigelman PM, Warner NE: THIRTY-TWO FATAL CASES OF SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS, INCLUDING A CASE OF MUCORMYCOSIS. Diabetes 1973; 22: 847-51.
- 32.- Thomford NR, Dee TH, Sherman NJ, Klainer AS: MUCORMYCOSIS OF A SAPHENOUS VEIN AUTOGRAFT. Arch Surg 1970; 101: 518-9.

- 33.- Baum JL: RHINO-ORBITAL MUCORMYCOSIS. OCCURRING IN AN OTHERWISE APPARENTLY HEALTHY INDIVIDUAL. Am J Ophthalmol 1967; 63: 335-8.
- 34.- Blodi FC, Hannah FT, Wadsworth JA: LETHAL ORBITO-CEREBRAL PHYCOMYCOSIS. IN OTHERWISE HEALTHY CHILDREN. Am J Ophthalmol 1969; 67: 698-705.
- 35.- Battock DJ, Grausz H, Bobrowsky M, Littman ML: ALTERNATE-DAY AMPHOTERICIN B THERAPY IN THE TREATMENT OF RHINOCEREBRAL PHYCOMYCOSIS (MUCORMYCOSIS). Ann Intern Med 1968; 68: 122-35.
- 36.- Bogard BN: PULMONARY MUCORMYCOSIS. N Engl J Med 1972; 286: 606.
- 37.- Pérez AM, García SM, Rivera E: CEREBRAL MUCORMYCOSIS. CASE REPORT. Bol Asoc Med P R 1966; 58: 374-9.
- 38.- Groote CA: RHINOCEREBRAL PHYCOMYCOSIS. Arch Otol 1970; 92: 288-92.
- 39.- Gilbert EF, Khoury GH, Pore RS: HISTOPATHOLOGICAL IDENTIFICATION OF ENTOMOPHTHORA PHYCOMYCOSIS. DEEP MYCOTIC INFECTION IN AN INFANT. Arch Path 1970; 90: 583-7.
- 40.- Prockop LD, Silva-Hutner M: CEPHALIC MUCORMYCOSIS (PHYCOMYCOSIS). A CASE WITH SURVIVAL. Arch Neurol 1967; 17: 379-85.
- 41.- Stevens KM, Newell RC, Bergstrom L: MUCORMYCOSIS IN A PATIENT RECEIVING AZATHIOPRINE. Arch Otol 1972; 96: 250-2.

- 42.- Bergstrom L, Hemenway WG, Barnhart RA: RHINOCEREBRAL AND OTOLOGIC MUCORMYCOSIS. Ann Otol Rhinol Laryngol 1970; 79: 70-81.
- 43.- Cruickshank G, Vincent RD, Cherrick HM, Derby K: RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS. JADA 1977; 95: 1164-8.
- 44.- Codish SD, Sheridan ID, Monaco AP: MYCOTIC WOUND INFECTIONS. A NEW CHALLENGE FOR THE SURGEON. Arch Surg 1979; 114: 831-5.
- 45.- Webster RG, Abbot RL, Spencer WH: PERSISTENT INFECTION OF A POSTTRAUMATIC PHYCOMYCOTIC INFECTION. Arch Ophthalmol 1980; - 98: 383-4.
- 46.- Wright RN, Saxena A, Robin A, Thomas PA: PULMONARY MUCORMYCOSIS (PHYCOMYCETES) SUCCESSFULLY TREATED BY RESECTION. Ann Thorac Surg 1980; 29: 166-9.
- 47.- Breiman A, Sadowsky D, Friedman J: MUCORMYCOSIS. DISCUSSION AND REPORT OF A CASE INVOLVING THE MAXILLARY SINUS. Oral Surg 1981; 52: 375-8.
- 48.- Hemashettar BM, Kagal AE, Patil CS, Nagalotimath SJ: RHINO ORBITAL MUCORMYCOSIS TREATED WITH AMPHOTERICIN B WITH SUCCESSFUL OUTCOME. JAPI 1985; 33: 302-4.
- 49.- England AC, Weinstein M, Ellner JJ, Ajello L: TWO CASES OF - RHINOCEREBRAL ZYGOMYCOSIS (MUCORMYCOSIS) WITH COMMON EPIDEMIOLOGIC AND ENVIRONMENTAL FEATURES. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 97-8.

- 50.- Abedi E, Sismanis A, Choi K, Pastore P: TWENTY-FIVE YEARS' EXPERIENCE TREATING CEREBRO-RHINO-ORBITAL MUCORMYCOSIS. Laryngoscope 1984; 94: 1060-2.
- 51.- Ignelzi RJ, Vanderark GD: CEREBRAL MUCORMYCOSIS FOLLOWING OPEN HEAD TRAUMA. CASE REPORT. J Neurosurg 1975; 42: 593-6.
- 52.- Gosavi DK: ACUTE NECROSIS OF THE MAXILLA DUE TO MUCORMYCOSIS. J Laryngol Otol 1978; 92: 365-9.
- 53.- Sandler R, Tallman CB, Keamy DG, Irving WR: SUCCESSFULLY TREATED RHINOCEREBRAL PHYCOMYCOSIS IN WELL CONTROLLED DIABETES. N Engl J Med 1971; 285: 1180-2.
- 54.- Lawson MH, Schmaman A: GASTRIC PHYCOMYCOSIS. Br J Surg 1974; 61: 743-6.
- 55.- Fleckner RA, Goldstein JH: MUCORMYCOSIS. Br J Ophthal 1969; 53: 542-7.
- 56.- Salisbury RE, Silverstein P, Goodwin MN: UPPER EXTREMITY FUNGAL INVASIONS SECONDARY TO LARGE BURNS. Plast Reconstr Surg 1974; 54: 654-9.
- 57.- Stephan T, Busis SN, Arena S, Khurana RC, Danowski TS: RHINOCE-REBRAL PHYCOMYCOSIS (MUCORMYCOSIS). Laryngoscope 1973; 83: 173-8.
- 58.- Medoff G, Kobayashi GS: BRIEF RECORDINGS. PULMONARY MUCORMYCO-SIS. N Engl J Med 1972; 286: 86-8.

- 59.- Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF: PATIENT SURVIVAL FACTORS IN PARANASAL SINUS MUCORMYCOSIS. Laryngoscope 1980; 90: 635-48.
- 60.- Echols RM, Selinger DS, Hallowell CH, Goodwin JS, Duncan MH, Cushing AH: RHIZOPUS OSTEOMYELITIS. A CASE REPORT AND REVIEW. Am J Med 1979; 66: 141-4.
- 61.- Lowe JT, Hudson WR: RHINOCEREBRAL PHYCOMYCOSIS AND INTERNAL CAROTID ARTERY THROMBOSIS. Arch Otolaryngol 1975; 101: 100-3.
- 62.- Hammer GS, Bottone EJ, Hirschman SZ: MUCORMYCOSIS IN A TRANSPLANT RECIPIENT. AJCP 1975; 64: 389-98.
- 63.- Bullock JD, Jampol LM, Fezza AJ: TWO CASES OF ORBITAL PHYCOMYCOSIS WITH RECOVERY. Am J Ophthalmol 1974; 78: 811-15.
- 64.- Brown JF, Gottlieb LS, McCormick RA: PULMONARY AND RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS. SUCCESSFUL OUTCOME WITH AMPHOTERICIN B AND GRISEOFULVIN THERAPY. Arch Intern Med 1977; 137: 936-8.