

11227  
2007  
26

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
I.M.S.S.

**MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL:  
REPORTE DE 25 CASOS.**

TESIS PARA TITULACION EN  
MEDICINA INTERNA

DRA. LILIA AMEZCUA GOMEZ

FEBRERO 1996.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

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.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
MEDICINA INTERNA

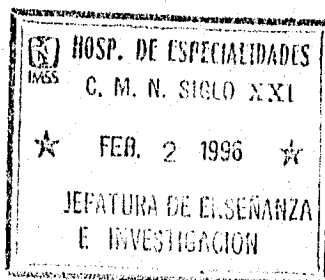
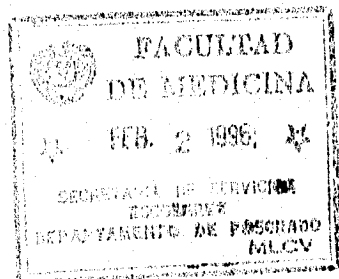
MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL:  
REPORTE DE 25 CASOS.

REALIZO: DRA. LILIA AMEZCUA GOMEZ 

ASESOR: DR. FERNANDO LAREDO SANCHEZ 

PROF. TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA  
INTERNA: DR. JOSE HALABE CHEREM 

JEFE DE ENSEÑANZA: DR. NIELS WACHER RODARTE 



MEXICO, D.F. FEBRERO 1996.

**Especial agradecimiento por su colaboración con este trabajo a:**

**Dra. Beatriz Castañeda Romero**

**Médico Internista. Admisión Continua. HE CMN SXXI.**

**Dr. Luis Javier Méndez Tovar**

**Micólogo. Dermatología. HE CMN SXXI.**

**Dra. Angélica Rivas**

**Patóloga. Anatomía Patológica. HE CMN SXXI.**

# I N D I C E

## CAPITULO I.

MUCORMICOSIS	1
DATOS HISTORICOS	3
CUADRO CLINICO	4
ETIOLOGIA	9
DIAGNOSTICO	11
TRATAMIENTO	12
PRONOSTICO	14

## CAPITULO II.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	21
DISCUSION Y CONCLUSIONES	24

BIBLIOGRAFIA.	27
---------------	----

## CAPITULO I. REVISION DE LA LITERATURA.

### MUCORMICOSIS

Mucormicosis es el nombre que recibe un grupo de micosis oportunistas causadas por hongos pertenecientes al orden Mucorales, mismo que se ubica dentro de la subdivisión Zygomycotina. Los agentes principales son Rhizopus, Absidia y Mucor.<sup>4</sup>

Se ha referido a lo largo del tiempo con varios nombres que no son útiles para la práctica médica actual. Cuando los Phycomyces eran parte del léxico taxonómico, la infección se refería como una phycomicosis; también se le nombra como una zygomicosis, en referencia a la clase de los Zygomycetos, los cuales comprenden a los Mucorales y los Entomophthorales, agentes ambos con características y manifestaciones clínicas completamente distintas.<sup>10</sup>

La infección es cosmopolita y rara. En Estados Unidos se calculan unos 40 casos anuales y las estadísticas son similares en todo el mundo; afecta ambos sexos y no muestra vínculo con la ocupación ni con la transmisión de una persona a otra.<sup>4</sup> En niños la forma cutánea y gastrointestinal son las más frecuentes mientras que en adolescentes y adultos la localización más común es la rinocerebral.<sup>10</sup>

Los Mucorales son hongos contaminantes de amplia distribución en el medio ambiente; son termófilos y se desarrollan sobre sustratos orgánicos en forma de hifas con esporangios de forma y agrupación diversa, la morfología y pruebas bioquímicas como asimilación de carbohidratos son los principales métodos para su clasificación taxonómica. Esta se basa en características morfológicas, en ocasiones no bien precisas y en consecuencia, los nombres cambian con alguna frecuencia complicando su identificación específica.

La taxonomía de este grupo es complicada no solo por el extenso número de miembros patógenos sino por los cambios en los nombres de las especies individuales que se han hecho dentro de los avances en su clasificación.

Los hongos que pertenecen a esta orden, tienen un poder patógeno reducido, sin embargo, en condiciones de inmunosupresión como son: leucemia, DM descompensada (cetoacidosis diabética), desnutrición GIII o lesiones extensas de la piel como quemaduras de segundo y tercer grado pueden ocasionar infecciones en muchas ocasiones mortales. Así mismo se ha relacionado la enfermedad con el uso crónico en grandes dosis de esteroides, asociado a cirrosis hepática y talasemia o en casos de diálisis con deferoxamina.

Las familias y las especies de importancia como agente etiológico en esta micosis se presenta en la siguiente página.

CUADRO 1. Principales agentes de mucormicosis.

ORDEN. MUCORALES

Fam. Cunninghamellaceae	gen. Cunninghamella	esp. bertholletiae
Fam. Mortierellaceae	gen. Mortierella	sp.
Fam. Mucoraceae	gen. Rhizopus	esp. oryzae microsporus
	gen. Absidia	esp. corymbifera
	gen. Rhizomucor	esp. pusillus
	gen. Mucor	esp. ramosissimus circinelloides hiemalis indicus
	gen. Aphophysomyces	esp. elegans
Fam. Saksenaceae	gen. Saksenae	esp. vasiformis
Fam. Syncephalastraceae	gen. Syncephalastrum	esp. racemosum
Fam. Thamnidaceae	gen. Cokeromyces	esp. recurvatus

## DATOS HISTORICOS.

En 1855, Kurchenmeister describió un primer caso en un paciente con cáncer pulmonar llamando al microorganismo MUCOR, dibujando las hifas y los esporangios. En 1876 Fürbinger describió esporangios e hifas no tabicadas en dos infecciones pulmonares, aunque en realidad pudieron haber sido casos de *Aspergillus niger*. En 1884 Lichteim aisló los mucorales del pan y estudió la enfermedad experimental en animales, y clasificó a los microorganismos aislados de la naturaleza en patógenos y no patógenos; describió a las dos especies que causaron enfermedad en conejos: *Mucor* (*Absidia*) *corymbifera* y *Mucor* (*Rhizopus*) *rhizopodoformis*. En 1885 Paltauf creó el término mucormucosis y describió el primer caso rinocerebral y diseminado; no se obtuvieron cultivos, sin embargo denominó al agente etiológico *Mucor corymbifera*.<sup>18</sup> En 1895, Herla aisló *Mucor* sp en una caverna pulmonar de una mujer con cáncer hepático.

Al parecer Christiansen describió el primer caso de infección comprobada en animales con cultivo del agente en sus dos trabajos de 1922 y 1929. El hongo se encontró en los ganglios linfáticos mesentéricos y en el intestino delgado; se consideró que había sido adquirida al ingerir granos mohosos de la misma forma en que aún se adquieren muchas infecciones en animales.<sup>19</sup>

En 1943 Gregory, Golden y colaboradores, en un trabajo clásico comunicaron tres casos rinocerebrales en el John Hopkins de Baltimore;<sup>4</sup> ellos describieron el síndrome, su historia y su desarrollo tan cuidadosa y exactamente, que este trabajo se considera de los más importantes en la medicina descriptiva.<sup>20</sup> Desde este reporte se han descrito cerca de 400 casos, entre los que destacan por su frecuencia la localización pulmonar y rinocerebral en pacientes inmunodeprimidos.

En 1957, Baker retomó el término mucormicosis y reunió una decena de casos en 75 años. En 1962, Roberts informó la forma cutánea. En 1968, Betty M. Clark propuso seguir usando el término mucormicosis para las infecciones por Mucorales y creó el de entomoforomicosis. En 1976, Allejo, Dean e Irwin aislaron *Saksenaea vasiformis* a partir de un paciente que recibió glucocorticoides después de un accidente automovilístico.<sup>21</sup> En cada caso se han aislado diferentes tipos de mucorales lo que ha condicionado la amplia clasificación que tienen.

En la actualidad la cigomicosis está entre las cuatro micosis más comunes en un huésped. Le anteceden en frecuencia candidiasis, aspergillosis y criptococosis como infecciones fúngicas



oportunistas en pacientes inmunocomprometidos.<sup>4</sup>

#### CUADRO CLINICO.

Se desconoce el tiempo de incubación pero se cree que es breve y de hecho, rara vez se puede diagnosticar en vida, dado su carácter letal.

Clinicamente la mucormicosis se clasifica en: rinocerebral, pulmonar, digestiva y cutánea. La vía de penetración para las dos primeras formas es la respiratoria; en la forma digestiva probablemente sea la ingestión y en la forma cutánea el hongo puede invadir por solución de continuidad o bien ser resultado de diseminación hematológica de otro foco primario.

La enfermedad diseminada resulta de la progresión de algún foco primario y se presenta particularmente en los pacientes con déficit inmunológico grave como en transplantados de médula ósea o con leucemia aguda.

La mucormicosis rinocerebral (MR) es la forma clínica que se diagnostica con mayor frecuencia debido a lo evidente de las lesiones. El tiempo de supervivencia promedio de los pacientes con esta forma clínica es de 15 días sin tratamiento.

Es la más frecuentemente encontrada en los pacientes diabéticos, particularmente en presencia de acidosis así como pacientes con leucemia, neutropenia por largo período o que han recibido diversos antibióticos de amplio espectro, aunque también se ha reportado en pacientes sanos.<sup>6</sup> El *R. oryzae* es el agente más frecuentemente reportado en este tipo de mucormicosis, sin embargo la infección por *Cunninghamella bertholletiae* parece estar en aumento.<sup>10,11</sup>

La forma rinocerebral se inicia frecuentemente en paladar,<sup>12</sup> faringe o senos paranasales y se extiende por contiguidad o por grandes vasos y nervios. Afecta ojos, nariz, cerebro y característicamente las lesiones iniciales son una mácula rojiza que posteriormente se torna necrótica.<sup>4</sup> En esta presentación suele haber dolor facial y cefalea. La fiebre es poco frecuente y puede sugerir una celulitis orbitaria y en este caso hay pérdida de la función muscular extraocular con proptosis secundaria. La trombosis de la arteria retiniana puede causar pérdida de la visión y con la progresión de la enfermedad puede haber afección de pares craneales, sobre todo el V y VII. En estos casos se aprecia oftalmoplejía, dolor orbitario, fijación de las pupilas y alteraciones visuales. En el examen del fondo de ojo se observa dilatación de la vena retiniana,

trombosis arterial e hifas en el humor vítreo.

Posteriormente, la mayoría de los casos se complica con absceso cerebral o invasión al sistema nervioso central; generalmente es por contiguidad, aunque se han reportado casos de diseminación hematógena por el uso de drogas intravenosas.<sup>60</sup> Con esta complicación empeora el pronóstico, ya que se presenta con obnubilación, letargo, delirio, coma y muerte en 3 a 10 días.

El principal factor predisponente para la MR es la cetoacidosis diabética, siendo *R. oryzae* el agente etiológico aislado con mayor frecuencia. Esta asociación tiene una base bioquímica debido a que el hongo posee una enzima (alfa-cetoreductasa) que le permite desdoblar cuerpos cetónicos y por lo tanto en este tipo de pacientes la invasión hacia los vasos sanguíneos, por ser la principal localización de los cuerpos cetónicos, es muy importante, provocando extensas zonas de trombosis con la consecuente necrosis de tejidos blandos y hueso en cortos periodos de tiempo.

Otro factor importante para esta asociación es el efecto nocivo que tiene la acidosis metabólica sobre los neutrófilos, que son la principal línea de defensa celular inespecífica contra estos hongos, ya que como ha sido demostrado por los trabajos de Abe, Vainrub y Boelaert<sup>61</sup> la capacidad fagocítica de éstos disminuye de manera notable, así como también la diapédesis. Es importante considerar también que en el moco que recubre las fosas nasales de estos pacientes la cantidad de carbohidratos está aumentada con respecto a la población general.

Todos los individuos inhalan miles de esporangiosporas cada día en condiciones normales, el 95% de ellas quedan atrapadas en las vías respiratorias superiores y son eliminadas con el moco o bien destruidas por neutrófilos polimorfonucleares. Debido a la talla que tienen esas estructuras fúngicas (2-3 micras), un porcentaje de ellas llega a las vías respiratorias inferiores, en donde las células encargadas de su eliminación son los macrófagos alveolares.

En los pacientes leucémicos, la función de este grupo de células está abatida o es nula y por lo tanto a pesar del bajo número de esporangiosporas que llegan a esa localización, algunas de ellas logran desarrollarse e invadir el parénquima pulmonar y los vasos sanguíneos ocasionando un cuadro de mucormicosis pulmonar (MP).

En esta forma clínica la invasión a vasos sanguíneos no es tan intensa como en la MR, ya que estos pacientes no tienen cuerpos

cetónicos que sean utilizados por el agente como fuente de nutrición. La sobrevida en este tipo de enfermedad es de aproximadamente 30 días, ya que al paso del tiempo el hongo lesiona corazón o alguno de los grandes vasos, lo que aunado a su padecimiento de base lleva a la muerte al paciente.

**Mucormicosis pulmonar (MP):** La mayoría de los pacientes con esta presentación están seriamente inmunocomprometidos por diabetes mellitus, quimioterapia, antibióticos de amplio espectro, leucemia o trasplante de médula ósea.<sup>24,43,60</sup> La sintomatología es pobre: en ocasiones fiebre, disnea y hemoptisis o bien hemorragia pulmonar por la erosión de vasos sanguíneos. Puede dar manifestaciones de bronquitis, bronconeumonía, embolia o cavitación pulmonar, con frote y dolor pleural.

La presentación radiológica es atípica pudiendo observarse un nódulo solitario, neumonía cavitaria o bien una radiografía de tórax normal. Ante la sospecha diagnóstica, puede ser útil un lavado y cepillado broncoalveolar para la demostración de las hifas aunque se desconoce su sensibilidad y especificidad.<sup>44</sup>

La mucormicosis digestiva (MD) se ha descrito en pacientes con amibiasis y uremia<sup>49</sup> pero se asocia con mayor frecuencia a desnutrición G III, aunque aquí la relación factor predisponente-forma clínica es menos clara; Se piensa que los pacientes con este grado de desnutrición tienen los epitelios adelgazados y probablemente presenten parasitosis o bacteriosis gastrointestinales con úlceras en la mucosa de mayor o menor tamaño que pueden servir de vía de entrada para el hongo. Además, la dieta que consumen estos pacientes generalmente es a base de alimentos que frecuentemente están en mal estado de conservación, contaminados con diversos hongos (entre ellos mucorales) y bacterias.

En esta presentación, cualquier porción del tracto gastrointestinal es susceptible de infección y es una enfermedad aguda y rápidamente fatal; se ha descrito más frecuentemente involucro de estómago, íleon y colon; puede haber ulceración y trombosis de la mucosa gástrica, esofágica o intestinal; incluso puede afectar peritoneo y otras vísceras. Así, las manifestaciones principales son dolor abdominal con distensión, diarrea, náusea, vómito, hematoquezia, melena e incluso fiebre. Es un cuadro tan inespecífico que comúnmente el diagnóstico se hace postmortem.

Se ha descrito también un síndrome de Budd-Chiari causado por mucorales en una paciente con leucemia linfocítica crónica con un deterioro fulminante; el estudio de necropsia mostró una

diseminación de zygomycetos causando infartos cerebrales y trombosis de las venas suprahepáticas.<sup>66</sup>

Los valores de la BH en estos pacientes se encuentran muy por debajo del valor promedio y es posible encontrar leucopenias entre 2000 y 4000 leucocitos/mm<sup>3</sup> y probablemente la función de las células blancas sea deficiente; en conjunto esta serie de eventos facilita la invasión en alguna parte de la mucosa y la posterior diseminación a diversos órganos de la cavidad abdominal.

La sobrevida en pacientes con MD es aproximadamente de 60 días y la mayoría de ellos, se descubre de manera fortuita postmortem, ya que el cuadro clínico es tan variable e inespecífico que la patología no se sospecha.

**Mucormicosis Cutánea (MC):** Se le prestó atención a esta forma en 1970 a raíz de una epidemia debida a cinta adhesiva contaminada, lo que ocasionaba la inoculación directa del hongo a la piel; <sup>60</sup> así los casos de mucormicosis cutánea se han descrito posteriores a traumas menores y en pacientes diabéticos.

Predominantemente se involucra la epidermis y la dermis con invasión vascular que posteriormente produce necrosis. Es importante distinguir de las lesiones dérmicas que se presentan como resultado de una fungemia y que reflejan la presencia de una enfermedad diseminada.

La invasión superficial por hongos del orden de los mucorales se asocia la mayoría de las veces a la formación de soluciones de continuidad extensas, como las que se observan en quemaduras de segundo y tercer grado. En estos pacientes, la superficie húmeda del área quemada con el trasudado rico en elementos nutritivos, permite el desarrollo de estos microorganismos. El crecimiento de los hongos se ve favorecido por la hipertermia local o general que tienen los individuos quemados. La fiebre y los cambios en la apariencia de la quemadura pueden proveer datos para la sospecha de sobreinfección por mucor; algunos investigadores han observado esta infección secundaria al uso de bandas elásticas en los sitios de herida quirúrgica, siendo *Rhizopus rhizopodiformis* y *R. oryzae* los agentes causales.<sup>30</sup> Esta invasión es fácil de evitar cuando el paciente recibe el tratamiento adecuado y no es indebidamente cubierto con vendas que favorecen la permanencia y le brindan protección al hongo.

Aunque en general la mucormicosis cutánea no tiene una presentación tan agresiva, se ha reportado el caso de celulitis necrotizante

fulminante en un paciente asmático inmunodeprimido por esteroides con cirugía abdominal en el que se inició la micosis a partir de un drenaje de penrose.<sup>48</sup> Esto hace énfasis en que se debe considerar éste diagnóstico en infecciones que asemejen celulitis bacteriana.

El pronóstico de una mucormicosis cutánea primaria es bueno, si se dan las medidas generales de limpieza y cuidados a soluciones de continuidad extensas; sin embargo, se ha reportado el caso de celulitis fulminante en un paciente inmunocomprometido por el uso de esteroides con infección cutánea con *Rhizopus rhizopodoformis*.<sup>30,42</sup> En otros casos, se ha observado también en pacientes con inmunodepresión, una lesión cutánea semejante al ectima gangrenoso; dicha lesión consistió en un nódulo indurado con centro equimótico y un halo claro.<sup>30</sup>

Cuando la MC es secundaria, su pronóstico es muy grave ya que se presenta en estadios muy avanzados de diseminación de otro foco.

Existen también la forma miscelánea (MM) reportándose esta micosis en otra áreas: corazón, hueso, riñón, vejiga, sitios de entrada de catéteres, mediastino, tráquea y arteria pulmonar.<sup>27,40</sup> Dentro de lo más frecuentemente reportado se encuentra la endocarditis secundaria a la infección a partir de la sutura utilizada para el implante valvular, formándose vegetaciones y émbolos que viajan a grandes vasos. Callard y col. encontraron un aneurisma por mucor formado en la punta de una prótesis aórtica de Dacrón.<sup>27</sup> Así mismo se ha reportado el caso de un paciente con osteomielitis del cuboide secundario a tratamiento inmunodepresor para trasplante renal.<sup>13</sup> Existe también el reporte de pseudoaneurisma de la arteria pulmonar con necrosis fibrinoide y presencia de hifas en el estudio histopatológico de un paciente con LES y daño renal crónico que recibió previamente tratamiento con esteroides.<sup>14</sup>

Mención aparte debe hacerse de la localización cerebral aislada, la cual ocurre frecuentemente relacionada a diabetes mellitus o bien a traumatismos de la región cefálica y, según reportes recientes, asociada a los usuarios de drogas intravenosas.<sup>28</sup> Esta forma de infección en general es subdiagnosticada, por que sus características clínicas y radiológicas (por tomografía axial o resonancia magnética) son muy inespecíficas, pudiendose confundir fácilmente con patologías como criptococosis, toxoplasmosis, linfoma primario de SNC y tuberculosis. El foco inicial se desarrolla por invasión directa de la nariz o la cara o bien por diseminación hematogena; entre los mucorales descritos con mayor frecuencia en estos pacientes, están el *Rhizopus* y *Absidia* y la localización más común es en ganglios basales, como lo muestra la serie de 25 casos reportados en 1994 por Hopkins y cols.<sup>28</sup> También se ha reportado involucro de las meninges, parénquima cerebral,

espacio subaracnoideo y sustancia reticular pontina' dando diversas manifestaciones de focalización neurológica según el sitio de afección.

Su evolución se caracteriza por la progresión rápida con desenlace fatal en la mayoría de los casos, por lo que comúnmente se hace el diagnóstico post-mortem; la generalidad de los hallazgos histopatológicos es la necrosis, con infartos hemorrágicos extensos y presencia de hifas diseminadas que condicionan trombosis de los vasos ocupados.<sup>31</sup>

Por último se han reportado casos de mucormicosis asociados a la terapia con deferoxamina, utilizada sobre todo en pacientes sometidos a diálisis o con padecimientos hematológicos crónicos en los que se utiliza este agente quelante.<sup>32</sup> "Muchos microorganismos requieren hierro para crecer y un ambiente con exceso de este elemento puede predisponer la infección. Esto puede explicarse porque algunos microorganismo cuentan con mecanismos complejos para competir con el huésped, por el hierro por ejemplo, secretando sideróforos que atrapan hierro y lo liberan al microorganismo, favoreciendo su crecimiento. Uno de estos sideróforos es la deferoxamina; así, su uso favorece no sólo al huésped con déficit de hierro, sino también a hongos como los Rhizopus y Cunninghamella que lo utilizan para proliferar y causar infección."<sup>33</sup> Así mismo hay reportes en los que se enfatiza la predisposición de los pacientes con diálisis y hemosiderosis post-transfusión a la bacteremia con Yersinia y Listeria, por el mismo mecanismo que los hongos.<sup>34</sup>

En cualquiera de las formas clínicas, la cronicidad es excepcional.

#### ETIOLOGIA.

Todos los zygomycetos crecen en el ambiente y en los tejidos como hifas; además de su morfología todas comparten características importantes como la asimilación de los carbohidatos y su afinidad por las altas temperaturas (28 a 30 GC). Son aeróbicos y crecen en un promedio de 2 a 5 días.<sup>35</sup>

Las especies más frecuentemente aisladas son la Rhizopus seguido del Rhizomucor y Absidia.<sup>36</sup> La diferenciación entre éstas se realiza mediante microscopía al presenciar sus estructuras anatómicas y suele requerirse confirmación del laboratorio para identificar al organismo específico, ya que la Cunninghamella, Saksenaea y Apophysomyces causan enfermedad indistinguible de la de los otros mucorales.

Los Mucoraceae son hongos saprófitos que se encuentran comúnmente en la materia en descomposición, por ejemplo la especie *Rhizopus* puede encontrarse frecuentemente en el pan después de varios días.

Gracias a su rápido crecimiento y capacidad de proliferación de sus esporas es posible que la inhalación de sus conidias sea habitual, ya que forman parte de la microflora del suelo y se puede hallar en el estiércol o como contaminante del forraje y del tabaco, asimismo estar diseminado en el aire y en el polvo casero.

Habitualmente no causan enfermedad en el humano; afectan frutas y verduras e incluso se utilizan de forma rutinaria para la fermentación de alimentos y bebidas. Como patógenos no es enfermedad exclusiva del hombre ya que puede presentarse en otros animales como perros, gatos, ovejas, ganado vacuno y porcino. Aun en estas condiciones la enfermedad por mucorales es infrecuente por su baja virulencia potencial en el huésped humano y para presentarse, en la mayoría de los casos el individuo debe cursar con inmunocompromiso grave, diabetes mellitus o traumatismo. Dentro de la patogenia, el hongo comúnmente entra al cuerpo a través del tracto respiratorio y en el caso de la mucormicosis cutánea primaria la vía de entrada es directamente la piel lesionada; de ahí el hongo prolifera y puede invadir otras partes de la economía.

El evento inicial en la proliferación de la célula micótica es la germinación de la spora. En un organismo normal los macrófagos inhiben esta germinación, sin embargo en los pulmones de ratones con diabetes inducida o bajo tratamiento esteroideo la germinación se produce rápidamente y los macrófagos broncoalveolares pierden la habilidad para inhibir la germinación.

La hiperglucemia o acidosis per sé no son suficientes para favorecer la replicación micótica a pesar de que la acidosis se ha asociado con la mucormicosis invasiva en el humano. El suero obtenido de pacientes con cetoacidosis diabética puede incluso fomentar el crecimiento del hongo. Asimismo se ha relacionado a las moléculas de hierro y transferrina como determinantes de importancia en la replicación micótica, a este respecto se ha postulado que la deferoxamina hace quelación del hierro, haciendo este metal más disponible al hongo. Es por esto que los pacientes con hemodiálisis tienen mayor riesgo al ser tratados con la deferoxamina.

Una vez que el mucor invade tiene una afinidad por los vasos sanguíneos lo que explica la propensión por la trombosis y la necrosis, que son dos de los hallazgos más característicos del

cuadro clínico de la mucormicosis.

#### DIAGNOSTICO.

Para el diagnóstico es necesario recordar que las características más importantes son la invasión vascular y la necrosis tisular. La presencia de descarga retrorrenal puede ser un signo de infección profunda; de forma similar las lesiones necróticas de la mucosa nasal y palatina pueden reflejar una mucormicosis invasiva. El diagnóstico debe basarse en demostrar el organismo en un espécimen de biopsia con preparación de hidróxido de potasio, con hematoxilina y eosina, con tinción de Grocott, metelamina de plata o PAS. Se prefiere la biopsia por ser el método más rápido y sensible, particularmente si las muestras contienen una buena cantidad de tejido. Primero es necesario confirmar con un examen directo por impronta, para luego confirmar con biopsia.

El examen directo se efectúa en esputo, mucosa nasal, tejido necrótico o fragmentos excisionales; al obtener la muestra se le agrega lugol o hidróxido de potasio y de ésta manera se pueden apreciar filamentos largos y anchos, de 10 a 20 micras de diámetro, de contornos irregulares.

A nivel histopatológico, la característica es la presencia de trombosis capilar e hifas fúngicas en la luz de los vasos; hay infiltrado de neutrófilos y eosinófilos e incluso haber células epitelioides o gigantes.

También puede utilizarse el cultivo de los sitios afectados. Este permite identificar el género y la especie, pero no siempre es exitoso y una mala identificación del hongo puede retrasar el diagnóstico, ya que hay que recordar que estos hongos son omnipresentes. Para realizarlo, se utilizan medios habituales sin cicloheximida y se incuban a 37 GC. Bajo esta técnica, el crecimiento es rápido, apreciándose las primeras colonias en 24 a 48 horas. Los cultivos de sangre, orina o LCR, sin embargo, rara vez muestran crecimiento del agente.

En cuanto a las exámenes de laboratorio, no hay estudios serológicos específicos y no son útiles para sugerir el diagnóstico.

Aunque es generalmente aceptado que el diagnóstico temprano proporciona un tratamiento exitoso, los problemas prácticos encontrados para realizarlo son considerables. Ya que los primeros



signos y síntomas pueden ser subclínicos, el médico debe considerar los procedimientos agresivos sobre las estructuras afectadas y apoyarse de estudios radiológicos y de centelleografía, aunque éstos nunca son definitivos y pueden incluso ser erróneos. A este respecto, en cráneo se puede apreciar opacidad de senos paranasales semejando una pansinusitis e incluso puede haber lesiones osteolíticas;<sup>4</sup> la TAC confirma los hallazgos de la radiografía simple y puede mostrar también lesiones agregadas como niveles hidroaéreos y trombosis.

El diagnóstico diferencial incluye el rinoscleroma, linfomas, aspergillosis pulmonar, micobacteriosis, amibiasis, infarto intestinal o úlcera gástrica.

Debido a la necesidad de procedimientos no invasivos se han desarrollado procedimientos inmunodiagnósticos, los cuales aún están en especulación por que no han demostrado una eficacia completa;<sup>6</sup> por ejemplo, la técnica de ELISA además de ser poco disponible carece de especificidad.<sup>11</sup>

#### TRATAMIENTO

Debe iniciarse de forma inmediata al diagnóstico y en primera instancia consiste en tratar la enfermedad fundamental por ejemplo, la diabetes y la acidosis.

El fármaco básico es la anfotericina B, aunque también se ha utilizado ketoconazol 400 mg o itraconazol 200 mg al día, aunque los resultados no son en general alentadores.<sup>4,10</sup>

La anfotericina B es un antifúngico cuyo efecto antibiótico máximo se da en ambientes con pH entre 6 y 7.5 y sus efectos disminuyen en presencia de un pH reducido. Su actividad puede aumentar cuando se combina con algunos agentes antimicrobianos como la rifampicina, la aminociclina y especialmente la flucitosina, la cual reduce la concentración de anfotericina B para inhibir el crecimiento de *Candida* y *Criptococo* in vitro. Sin embargo esta droga es inactiva contra los agentes de mucormicosis. Por otro lado el empleo conjunto de ketoconazol y anfotericina B a menudo causa efectos antagonistas.

Las concentraciones de anfotericina B en líquidos pleurales, peritoneales, sinoviales y humor acuoso son aproximadamente dos tercios de las concentraciones plasmáticas mínimas. La droga cruza la placenta con facilidad pero penetra poco en el líquido

signos y síntomas pueden ser subclínicos, el médico debe considerar los procedimientos agresivos sobre las estructuras afectadas y apoyarse de estudios radiológicos y de centelleografía, aunque éstos nunca son definitivos y pueden incluso ser erróneos. A este respecto, en cráneo se puede apreciar opacidad de senos paranasales semejando una pansinusitis e incluso puede haber lesiones osteolíticas;<sup>4</sup> la TAC confirma los hallazgos de la radiografía simple y puede mostrar también lesiones agregadas como niveles hidroaéreos y trombosis.

El diagnóstico diferencial incluye el rinoscleroma, linfomas, aspergillosis pulmonar, micobacteriosis, amibiasis, infarto intestinal o úlcera gástrica.

Debido a la necesidad de procedimientos no invasivos se han desarrollado procedimientos inmunodiagnósticos, los cuales aún están en especulación por que no han demostrado una eficacia completa;<sup>4</sup> por ejemplo, la técnica de ELISA además de ser poco disponible carece de especificidad.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

Debe iniciarse de forma inmediata al diagnóstico y en primera instancia consiste en tratar la enfermedad fundamental por ejemplo, la diabetes y la acidosis.

El fármaco básico es la anfotericina B, aunque también se ha utilizado ketoconazol 400 mg o itraconazol 200 mg al día, aunque los resultados no son en general alentadores.<sup>4,10</sup>

La anfotericina B es un antifúngico cuyo efecto antibiótico máximo se da en ambientes con pH entre 6 y 7.5 y sus efectos disminuyen en presencia de un pH reducido. Su actividad puede aumentar cuando se combina con algunos agentes antimicrobianos como la rifampicina, la aminociclina y especialmente la flucitosina, la cual reduce la concentración de anfotericina B para inhibir el crecimiento de *Candida* y *Criptococo* in vitro. Sin embargo esta droga es inactiva contra los agentes de mucormicosis. Por otro lado el empleo conjunto de ketoconazol y anfotericina B a menudo causa efectos antagonistas.

Las concentraciones de anfotericina B en líquidos pleurales, peritoneales, sinoviales y humor acuoso son aproximadamente dos tercios de las concentraciones plasmáticas mínimas. La droga cruza la placenta con facilidad pero penetra poco en el líquido

cefalorraquídeo, el humor vítreo y el líquido amniótico. Este agente se excreta lentamente por la orina y de hecho la función renal se deteriora en más del 80% de las personas que la reciben, y aunque esto es reversible casi todos los pacientes quedan con alguna reducción residual de la filtración glomerular, por lo que se recomienda la reducción de la dosis cuando la creatinina plasmática sobrepasa 3.5 mg/dl. La acidosis tubular renal leve e hipopotasemia es frecuente así como la hipomagnesemia, por tanto es recomendable la buena hidratación y los suplementos de electrolitos en caso necesario cuando se suministra este antibiótico.

Sin embargo los efectos secundarios más frecuentes son fiebre, escalofrío y flebitis, aunque también se han reportado en casos más raros anafilaxia, trombocitopenia, convulsiones, anemia normocítica normocrómica y dolor generalizado.

Para la administración de éste agente las opiniones varían en cuanto a la dosis más efectiva, la cual depende del tipo y severidad de la infección. En general se acepta que debe iniciarse una pequeña dosis de prueba de 1 mg disuelto en solución de dextrosa al 5% administrándose vía intravenosa en un lapso de 20 a 30 minutos. De tolerarlo se recomiendan dosis diarias de 1 a 1.5 mg/Kg, aunque otros autores describen buenos efectos con dosis de 0.3 a 0.5 mg/Kg/día. El tratamiento se lleva con una duración de 6 a 10 semanas dependiendo del caso en particular, aunque se recomienda suspender el agente cuando se han acumulado de 2.5 a 3 gramos totales.

Algunos autores argumentan que la administración sistémica de anfotericina a dosis bien toleradas puede implicar concentraciones tisulares adecuadas, por lo que han propuesto el uso de aplicaciones locales del antimicótico por medio de irrigaciones o esponjas impregnadas sobre todo en casos de mucormicosis rinocerebral, sin embargo no ha sido evaluada la eficacia de esta modalidad.<sup>11</sup>

Aunque se ha propuesto la terapia combinada con rifampicina, tetraciclina, otros imidazoles o con oxígeno hiperbárico<sup>12</sup> aun no pueden ser terapias recomendadas en forma general porque no hay evaluaciones feacientes al respecto.<sup>13</sup> Así mismo se ha reportado algunos casos de efectividad con el uso de la anfotericina liposomal argumentando mejor eficacia con menos daño renal, sin embargo hasta la fecha no se ha corroborado mejor acción que con la anfotericina convencional.<sup>14</sup>

El tratamiento de la mucormicosis pulmonar, gastrointestinal o diseminada tiene poco éxito, pero nuevamente la anfotericina B

aparece como un agente importante en la evolución de éstos pacientes. En cuanto a la mucormicosis cutánea en pacientes previamente sanos ésta suele responder a la desbridación quirúrgica sin necesitar antifúngicos.<sup>31</sup>

Otro punto fundamental es el tratamiento quirúrgico, el cual consiste en desbridamiento y exenteración amplia de las lesiones lo que conlleva a secuelas estéticas severas.<sup>4,46</sup> La importancia de la cirugía se enfatiza por los reportes de curación en algunos pacientes con mucormicosis rinocerebral, pulmonar, cutánea o gastrointestinal, sin embargo éstos pacientes fueron usualmente diagnosticados en forma temprana y con una infección localizada. El tipo de procedimiento quirúrgico depende de la extensión y sitio de la infección, por ejemplo para la mucormicosis rinocerebral, se procede a drenar los senos paranasales, generalmente con enucleación y/o evisceración del contenido necrótico orbital, así como palatometría. En la infección pulmonar se han realizado lobectomías<sup>47</sup> y en general las técnicas quirúrgicas se caracterizan por ser agresivas, extensas y repetidas.<sup>33</sup>

Para obtener mejores resultados se recomienda siempre el uso conjunto de anfotericina B más el procedimiento quirúrgico específico (coordinación médico-quirúrgica).<sup>36,60</sup>

#### PRONOSTICO

Se ha comentado desde el inicio de esta revisión el carácter agresivo y rápido de la mucormicosis que lleva a la muerte a la mayoría de los pacientes, en parte por el retardo en la detección de la enfermedad y el inicio de una terapia adecuada, así como el deficiente manejo de la enfermedad subyacente.

Con lo anterior se hace evidente que hay dos factores determinantes en la evolución de los pacientes: el diagnóstico oportuno y la resolución de los problemas predisponentes. La mortalidad reportada en la literatura general es del 50 a 60% aunque algunas series recientes sugiere que con una terapia adecuada puede llegarse al 85% de sobrevida, al menos en los casos de mucormicosis rinocerebral.<sup>18,43</sup>

En cambio en la infección pulmonar, gastrointestinal y diseminada los resultados son más pobres probablemente porque su diagnóstico es más difícil y en caso de detectarse, el tejido destruido es extenso y las condiciones generales del paciente están muy deterioradas, lo que repercute en mínimo efecto de las opciones médicas y quirúrgicas.<sup>36,60</sup>

## CAPITULO II. REPORTE DE CASOS.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el primer capítulo se ha realizado una revisión del panorama general de la mucormicosis. Como se comentó, esta entidad tiene importancia por un lado, por la frecuencia con que se presenta en individuos inmunocomprometidos, especialmente diabéticos, lo que hace pensar que una gran parte de nuestra población se encuentra en riesgo potencial de presentar la infección. Por otro lado, su elevada mortalidad podría ser susceptible de disminuirse mediante un diagnóstico y tratamiento oportunos, según lo sugiere la literatura.

Aunque existen varios trabajos con un número pequeño de casos, una de las series más grandes de pacientes con mucormicosis es la reportada por Parfrey y cols.<sup>49</sup> en 1986, la cual recopila 33 casos en un lapso de 42 años, con diversas localizaciones, encontrado una incidencia del 24% (8 individuos) en la forma rinocerebral, llamando la atención que 7 de estos pacientes eran diabéticos. La mortalidad general en esta serie es de 58% y de la rinocerebral es de 57%.

En México, el único informe reportado es el trabajo de Del Real Mora y cols.<sup>17</sup> en 1983 donde se revisan 14 casos en un periodo de 20 años; en esta serie encuentran 10 pacientes (71%) con mucormicosis rinocerebral, todos diabéticos, y 4 con la forma diseminada. La mortalidad global es de 78% y para la forma rinocerebral es de 70%.

Conociendo estos datos y en el hecho de que el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional es un lugar de gran concentración de pacientes, se hace imperioso revisar cual es nuestra experiencia en este tipo de infección, así como conocer las características con que se presenta esta entidad en dicho hospital.

Este trabajo se enfocará a la mucormicosis rinocerebral por ser la localización más frecuente y porque sus características clínicas la hacen susceptible de ser diagnosticada de manera más oportuna que las otras variedades, lo que puede traducirse en un mejor pronóstico para el paciente.

## **OBJETIVOS.**

### **1. OBJETIVO GENERAL.**

Revisar la incidencia y características clínicas de los pacientes con mucormicosis rinocerebral en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI. I.M.S.S. en el periodo de enero de 1986 a abril de 1995.

### **2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- a. Conocer la frecuencia de mucormicosis rinocerebral en este hospital.
- b. Revisar cuales son las enfermedades subyacentes y los factores predisponentes para esta infección.
- c. Reconocer las características etáreas de estos pacientes.
- d. Describir el tratamiento médico y/o quirúrgico empleado en cada caso.
- e. Determinar las complicaciones y la sobrevida de los pacientes.
- f. Comparar las características de esta serie con lo reportado en la literatura.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Se buscó en los archivos de necropsias y biopsias del servicio de anatomía patológica a los pacientes reportados con diagnóstico de mucormicosis rinocerebral, de enero de 1986 a abril de 1995.

Posterior a ello se hizo la revisión del expediente clínico de cada paciente recopilando en cada caso la edad, el sexo, enfermedades subyacentes o factores atribuidos como predisponentes para la micosis, la forma en que se hizo el diagnóstico (biopsia, necropsia, cultivo), los estudios radiológicos y hallazgos de los mismos, el tratamiento farmacológico o quirúrgico en su caso y finalmente la evolución o desenlace en cada paciente.

Se excluyó de esta revisión a los pacientes sin confirmación histológica del hongo así como a los individuos con otra localización de la micosis diferente a la rinocerebral.

CUADRO No. 1. PACIENTES CON MICORMICOSIS RINOCEREBRAL.					
No.	Edad	Sexo	Enfermedad Subyacente	Factor Predisp.	Dx.
1 (oct 86)	22	fem	DMID	cetoacidosis	biopsia
2 (ene 88)	44	fem	DMNID	cetoacidosis	autopsia
3 (ene 88)	47	fem	DMNID	hiperglucemia	biopsia
4 (abr 89)	67	fem	DMNID	cetoacidosis	biopsia
5 (jun 89)	53	mas	DMNID	hiperglucemia	biopsia
6 (dic 89)	77	fem	DMNID	hiperglucemia	biopsia
7 (sep 90)	26	mas	DMID	hiperglucemia	autopsia
8 (sep 90)	23	mas	DMID	cetoacidosis	impronta autopsia
9 (dic 90)	52	mas	DMNID	cetoacidosis	biopsia
10 (feb 91)	56	fem	DMNID	hiperglucemia	biopsia
11 (feb 91)	60	fem	DMNID	hiperglucemia	cultivo biopsia
12 (dic 91)	71	fem	DMNID	cetoacidosis	biopsia
13 (ene 92)	22	fem	uso de esteroides	hiperglucemia	biopsia
14 (jul 92)	33	mas	DMID	cetoacidosis	biopsia
15 (1992)	59	mas	DMNID y esteroides	asma (?)	biopsia
16 (may 93)	51	mas	---	---	autopsia
17 (nov 93)	57	fem	DMNID	---	biopsia
18 (dic 93)	23	fem	DMID	---	biopsia
19 (ago 94)	60	mas	DMNID	hiperglucemia	biopsia
20 (jun 94)	45	mas	DMNID	cetoacidosis	biopsia
21 (sep 94)	30	mas	DMNID	hiperglucemia	biopsia

CUADRO No. 1. PACIENTES CON MICORMICOSIS RINOCEREBRAL.					
No.	Edad	Sexo	Enfermedad Subyacente	Factor Predispos.	Dx.
22(oct 94)	73	mas	DMNID	ninguno detectado	biopsia
23(ago 95)	26	mas	DMNID	hiperglucemia	impronta cultivo
24(abr 95)	55	fem	DMNID	hiperglucemia	biopsia
25(abr 95)	53	mas	DMNID TB pulmonar	hiperglucemia	impronta



CUADRO No. 1. PACIENTES CON MICORMICOSIS RINOCEREBRAL.				
No.	Tx. Médico	Tx. Quirúrgico	Complicación	Evolución
1	Anfot. B	maxilectomía	trombosis seno cavernoso	finado
2	anfot.B/amika ceftriaxona metronidazol	maxilectomía etomidectomía	crisis convulsivas	finado
3	anfot.B	---	---	finado
4	anfot.B	enucleación	I.A.M. crisis convulsivas	finado
5	anfot.B	no candidata	---	vivió
6	anfot.B	si. (no especificado)	---	vivió
7	anfot.B/amika metronidazol	maxilectomía enucleación	---	finado
8	anfot.B(85mg)	maxilectomía exenteración	trombosis del seno cavernoso	finado
9	anfot.B	no especif.	---	vivió
10	anfot.B	no especif.	---	vivió
11	anfot.B(2.5g) cefotaxima amikacina	Denker Caldwell-Luc etmoidoesfeno- nectomía	trombosis del seno cavernoso	vivió
12	anfot.B	no	---	finada
13	anfot.B	no	---	finada
14	anfot.B(2g) cefta/amika	enucleación debridación de senos	trombosis arteria retiniana	vivió
15	anfot.B(1.5g) amika/imipenem itraconazol	Caldwell-Luc etmoidectomía enucleación	absceso periamigdalino	vivió
16	dicloxa/PSC	no	---	finada

CUADRO No. 1. PACIENTES CON MICORMICOSIS RINOCEREBRAL.				
17	anfot.B(3.5g) fluconazol imipenem	maxilectomía etmoidectomía esfenoidec- tomía	infarto tem- poral dere- cho	vivió
18	anfot.B(3.5g) fluconazol imipenem	Caldwell-Luc etmoidecto- mía esfenoidec- tomía	trombosis de seno cavernoso	vivió
19	anfot.B	etomidectomía Caldwell-Luc maxilectomía	crisis con- vulsivas hemiparesia izquierda	vivió
20	anfot.B(2g)- dicloxacilina	maxilectomía exenteración Caldwell-Luc	---	vivió
21	anfot.B	maxilectomía exenteración enucleación	---	finado
22	anfot B. Cefotaxima cefalotina amikacina	maxilectomía media, esfenoidec- tomía, resección piso orbitario.	---	vivió
23	anfot B. ceftazidima, amikacina.	no tuvo	infarto de ACMI y de ce rebelo izq.	finado
24	anfot B. vancomicina, ceftazidima, amikacina.	etmoidecto- mía, maxilectomía	absceso profundo de cuello	vivió
25	anfot B. vancomicina, amikacina, rifater.	maxilecto- mía, exenteración	infección bacteriana de herida quirúrgica, choque séptico	finado

**CUADRO No. 3. PRINCIPALES SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS.**

<b>Signo/Sintoma</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Dolor en hemicara</b>	<b>10</b>	<b>40%</b>
<b>Alteraciones de agudeza visual (diplopia, amaurosis, visión borrosa)</b>	<b>10</b>	<b>40%</b>
<b>Edema en hemicara y periorbitario</b>	<b>9</b>	<b>36%</b>
<b>Parálisis facial</b>	<b>8</b>	<b>32%</b>
<b>Rinorrea mucopurulenta</b>	<b>8</b>	<b>32%</b>
<b>Necrosis en tabique nasal o paladar</b>	<b>8</b>	<b>32%</b>
<b>Proptosis y oftalmoplejía</b>	<b>7</b>	<b>28%</b>
<b>Cefalea</b>	<b>7</b>	<b>28%</b>
<b>secreción ocular purulenta</b>	<b>7</b>	<b>28%</b>
<b>Fiebre</b>	<b>4</b>	<b>16%</b>
<b>Meningismo y alteraciones de la consciencia (somnolencia, agitación psicomotriz)</b>	<b>4</b>	<b>16%</b>

<b>CUADRO No. 4. PRINCIPALES HALLAZGOS TOMOGRAFICOS.</b>		
<b>Hallazgo Radiológico</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Erosión ósea</b>	<b>9</b>	<b>75.0%</b>
<b>Opacidad de seno maxilar</b>	<b>8</b>	<b>66.6%</b>
<b>Cambios de tipo inflamatorio en senos y paredes óseas</b>	<b>7</b>	<b>58.3%</b>
<b>Opacidad de seno etmoidal</b>	<b>6</b>	<b>50.0%</b>
<b>Ocupación de celdillas etmoidales</b>	<b>5</b>	<b>41.6%</b>
<b>Proptosis</b>	<b>3</b>	<b>25.0%</b>
<b>Orbita con cambios de densidad</b>	<b>3</b>	<b>25.0%</b>
<b>Ocupación de seno frontal</b>	<b>3</b>	<b>25.0%</b>
<b>Abscesos cerebrales</b>	<b>1</b>	<b>8.3%</b>

\*Únicamente se obtuvieron estos datos en 12 pacientes.

## RESULTADOS.

Es importante mencionar que algunos resultados son parciales por que ciertos datos no se encontraron referidos en los expedientes revisados; en tal caso, se especifica previamente.

En el periodo revisado de enero de 1986 a abril de 1995 se encontraron 25 casos de mucormicosis rinocerebral.

Las características de los pacientes fueron las siguientes: Hubo un total de 13 hombres y 12 mujeres, con un rango de edad entre 22 y 77 años con un promedio de 47.4 años.

Las enfermedades subyacentes reportadas en los expedientes fueron: Diabetes Mellitus en 23 pacientes; 18 con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) y 5 con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID). Cabe agregar que un paciente con DMNID tenía el antecedente de TB pulmonar por lo que a pesar de no cursar en ese momento con cuadro clínico sugestivo de infección activa, se le realizó búsqueda de BAAR en expectoración a su ingreso, el cual fué positivo; así mismo se detectó mediante la radiografía de tórax un neumatocele en pulmón derecho.

En los 2 casos restantes, uno de ellos usaba corticoesteroides (se ignora la causa) y en el otro no se describe ningún factor subyacente previo.

Los factores consignados como predisponentes fueron: hiperglucemia en 12 individuos, cetoacidosis en 8 casos y en 5 pacientes no se detectó ningún factor predisponente.

Los signos y síntomas encontrados fueron diversos, sin embargo hubo algunos que se detectaron con mayor frecuencia y que marcaron una generalidad en la presentación clínica. Dos hallazgos fueron los más comunes, reportados ambos en 10 pacientes (40%); en primer lugar el dolor hemifacial (generalmente referido por el paciente como intenso y de tipo pulsátil) y en segundo término las alteraciones de la agudeza visual, que incluyeron diplopia, amaurosis parcial o total y visión borrosa. Los otros datos que siguieron en frecuencia detectados en 8 individuos respectivamente (32%) fueron el edema facial y periorbitario, la afección del séptimo par craneal, la rinorrea mucopurulenta y fétida y la necrosis en el tabique nasal o paladar. Es importante mencionar que si bien el VII par craneal fue el más afectado, se encontró involucro frecuente de otros nervios, especialmente los PC III, IV, V y VI.

A estos signos les siguieron la presencia de secreción ocular purulenta, la cefalea universal y la proptosis con oftalmoplejía en 7 casos (28%). Finalmente la fiebre y los datos de meningismo estuvieron presentes en 4 pacientes (16%). Estos datos pueden apreciarse más claramente en el cuadro 3.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, éstos solamente se pudieron recopilar en 12 pacientes y consistieron en todos los casos en tomografía computada de cráneo, macizo facial o senos paranasales. La imagen más frecuente fue la erosión ósea del sitio afectado, generalmente pared orbitaria, en 9 casos (75%). Le siguen: la opacidad del seno maxilar en 8 pacientes (66.6%), los cambios de tipo inflamatorio en senos y paredes óseas en 7 (58.3%), la opacidad del seno etmoidal en 6 (50%) o bien la ocupación de celdillas etmoidales reportadas en 5 individuos (41.6%), la proptosis, cambios de densidad en la órbita y ocupación del seno frontal en 3 casos (25%) y finalmente la presencia de abscesos cerebrales en un paciente (8.3%). Estos hallazgos se aprecian en el cuadro 4.

Los métodos de diagnóstico utilizados en esta serie fueron los siguientes: en 19 casos se realizó biopsia del tejido afectado, generalmente mucosa nasal o palatina; uno de estos individuos además tuvo confirmación mediante cultivo. En otros 4 pacientes el hallazgo de mucormicosis fue postmortem mediante estudio de necropsia, excepto en un caso en que se detectó el diagnóstico antes de su muerte, mediante impronta, y posteriormente se confirmó en la autopsia. Finalmente en los dos pacientes restantes se determinó la enfermedad mediante cultivo exclusivamente en uno de ellos y por medio de impronta en el otro.

Otro de los puntos que merecieron atención fue el tipo de tratamiento médico otorgado. Doce pacientes recibieron solamente terapéutica antimicótica a base de Anfotericina B. En otros 12 casos, los individuos tuvieron un tratamiento combinado antimicótico y antimicrobiano a base de Anfotericina B en conjunción con cefalosporinas y aminoglucósidos principalmente, aunque hubo también uso de metronidazol y beta-lactámicos e incluso un paciente en que se utilizó itraconazol además de la Anfotericina B.

Hubo un sólo caso que se manejó con penicilina sódica cristalina en un inicio y posteriormente con dicloxacilina; como es de pensarse, el paciente falleció y el diagnóstico se hizo mediante estudio de necropsia.

Aunque no se contó con los datos completos, en 7 casos se conoció la dosis acumulada de Anfotericina B; ésta osciló en un rango de 85 mg (en un paciente que falleció) hasta 3.5 g totales. (cuadro 1).

Respecto al tratamiento quirúrgico, éste se llevó a cabo en 19 pacientes y los 6 restantes fueron manejados sólo con fármacos, ya fuere por retardo en el diagnóstico o por ser considerados como no candidatos por el grado de afección de la micosis, a juicio de los especialistas.

Las intervenciones quirúrgicas reportadas en las notas correspondientes de cada expediente fueron la maxilectomía en 11 casos, etmoidectomía en 7, exanteración/enucleación nuevamente en 7, procedimiento de Caldwell-Luc en 5, esfenoidectomía en 3 y resección de piso orbitario en un individuo. En dos pacientes, aunque se sometieron a intervención quirúrgica, no se especifica el procedimiento realizado.

Aunque puede haber confusión de términos en lo que se refiere a definir si algún signo o síntoma es complicación o parte del cuadro clínico de la mucormicosis como tal, se describen a continuación los datos catalogados como complicaciones por los médicos tratantes de cada paciente. La más frecuente fue la trombosis del seno cavernoso en 5 casos, seguido de crisis convulsivas en 3, infarto cerebral parenquimatoso en 2, absceso periamigdalino en 1, absceso profundo de cuello en 1, choque séptico en 1. En los restantes 12 pacientes no se determinó ninguna complicación aparente. Es necesario aclarar que la defunción no se considera en este caso como una complicación sino como el desenlace de la enfermedad.

A este respecto la evolución de los pacientes se puede apreciar en el cuadro 1. Los individuos que lograron sobrevivir a la infección fueron 13 casos, es decir, 52% del total, en comparación con los 12 que fallecieron por el evento, lo que representa un 48% de mortalidad en esta serie.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES.

En primer lugar, no se encontraron diferencias entre sexos ni hubo una tendencia hacia un grupo de edad en particular.

Al igual que lo reportado en la literatura mundial, una de las enfermedades intimamente relacionadas con la mucormicosis es la diabetes mellitus. En esta serie practicamente todos los pacientes eran diabéticos, en su mayoría del tipo no insulino dependiente. Es de llamar la atención que no se reportan otros estados de inmunodepresión como leucemias, linfomas o pacientes post-transplantados, procesos todos que se asocian en forma frecuente a esta fungosis. Esto hace pensar que más que un patrón cambiante de la enfermedad, esta patología está siendo subdiagnosticada en este tipo de pacientes. Una posible explicación es que el deterioro general de estos sujetos favorezca la infección en otras localizaciones, incluyendo la diseminada, presentando un cuadro clínico abigarrado, inespecífico y difícil de sospechar. Se hace obligado entonces recalcar que parte del manejo integral de los pacientes inmunodeprimidos, cualquiera que sea la causa, es buscar intencionadamente la micosis, sobre todo ante evidencia de deterioro general inesperado.

Otro de los puntos interesantes es la presencia de los factores predisponentes; en esta serie, al momento de su ingreso, se detecta en 12 de los pacientes hiperglucemia y en 8 de ellos cetoacidosis; si bien pudiera argumentarse que es el proceso infeccioso el causante del descontrol metabólico, se ha descrito ya que la micosis se favorece en presencia de cuerpos cetónicos. Con lo anterior y tomando en cuenta que el hongo se encuentra distribuido ampliamente en el ambiente, se hace menester no sólo el control metabólico óptimo del paciente diabético sino, en forma preventiva, informar de las medidas higiénicas generales que debe seguir cada individuo en riesgo potencial de presentar mucormicosis.

En cuanto al diagnóstico, se pueden comentar algunas aspectos interesantes. Haciendo una agrupación arbitraria de los años revisados, tenemos que de 1986 a 1990 se detectan 9 casos de mucormicosis; 6 de éstos se diagnostican en vida y sólo 3 de ellos logran sobrevivir. En el periodo de 1991 a 1995 se diagnostican 16 pacientes, 15 de ellos en vida, de los cuales 10 logran sobrevivir.

Lo anterior puede tener varias implicaciones; por un lado el hecho de que en el segundo lustro existan más pacientes hace pensar que la sospecha diagnóstica está presente y por tanto se detectan más casos; por otro lado, en el primer periodo, de 6 individuos



diagnosticados en vida, sobreviven 3 (50%) y en el segundo periodo, de los 15 casos sobreviven 10 (66.6%); esto puede implicar que la búsqueda dirigida del hongo pudiera traducirse en mejor pronóstico.

Cabe agregar que en 10 pacientes se logra determinar el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico, el cual oscila de una semana a tres meses, con un promedio de 4 semanas; 7 sujetos sobreviven y 3 fallecen, sin apreciarse alguna tendencia que sugiera alguna relación entre el tiempo de diagnóstico y la evolución.

Como se comentó en los resultados, en los 7 casos en que se conoce la dosis acumulada de Anfotericina B, se aprecia un rango que va de 85 miligramos a 3.5 gramos. Llama la atención que de los 12 pacientes que recibieron tratamiento médico únicamente con Anfotericina B, 5 fallecieron (41%) y de los otros 12 que recibieron tratamiento combinado antimicótico y antimicrobiano, fallecieron 4 (33%). Así mismo, de los 19 pacientes que tuvieron manejo combinado farmacológico y quirúrgico, 12 lograron sobrevivir (63.1%) y 7 fallecieron (36.8%); en comparación, de las 6 personas que fueron manejadas sólo con tratamiento farmacológico, sin cirugía, 5 fallecieron (83.3%) y solo una sobrevivió (16.6%).

Es importante mencionar que el uso de antimicrobianos fué utilizado por la ausencia de un diagnóstico claro al ingreso de los pacientes o bien por el aspecto de infección bacteriana referido en la exploración física de estos individuos.

Con todo lo anterior y sin poder afirmarlo en forma contundente, estos resultados sugieren que no hay mejor sobrevida con el uso combinado de Anfotericina B y antimicrobianos, lo cual es lógico de primera instancia, pero no así cuando se piensa que un paciente de estas características tiene altas posibilidades de sobreinfección bacteriana agregada y podría favorecerse con el uso de antibióticos. Así mismo, se aprecia una menor mortalidad en aquellos individuos que se sometieron tanto a tratamiento farmacológico como quirúrgico, lo que sugiere que un tratamiento agresivo puede implicar mejor pronóstico.

Por último cabe agregar que la mortalidad encontrada en esta serie es del 48%, es decir, menor que lo reportado por Parfrey y cols. en 1986<sup>43</sup> en la que refiere un 57% de fallecimientos, así como lo informado por Del Real Mora y cols. en 1983<sup>17</sup> con un 70% de muertes. Como se mencionó previamente, éstos dos trabajos son de los más importantes que se han publicado a nivel mundial y nacional respectivamente, sobre todo por el número de casos revisados. A ese

respecto, es de mencionarse que en ambos reportes se incluyeron todas las localizaciones de la mucormicosis y que el tiempo de estudio fué más largo que el de esta serie. En el primer caso, el grupo de Parfrey revisa un periodo de 42 años, en los cuales sólo 8 son de localización rinocerebral; en el informe de De la Mora se hace una revisión de 12 años, encontrando un total de 10 casos con la micosis a este nivel.

Así pues, debe recalcarse el hecho de que en los 10 años que abarca la presente revisión, se detectaron 25 pacientes con mucormicosis rinocerebral, lo que hace pensar que no es un padecimiento tan infrecuente, al menos en este centro hospitalario. Finalmente la sobrevida que se logra es alta, en relación a lo reportado en la literatura, lo que debe alentarnos para conocer y tratar mejor a este tipo de pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Abter EI, Lutwick SM, Chapnick EK, Chittivelu S, Lutwick LI, Sabado M, Jacobowitz I. Mucormycosis of a median sternotomy wound. *Cardiovasc Surg* 1994;2(4): 474-7.
- 2- Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G Jr. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994;19(1): 67-76.
- 3- Anand VK, Alemar G, Griswold JA. Intracranial complications of mucormycosis: an experimental model and clinical review. *Laryngoscope* 1992;102: 656-62.
- 4- Arenas R. Zigomicosis. *Micología Médica Ilustrada*. 1a. ed. Interamericana/Mc Graw-Hill, 1993: 241-52.
- 5- Balaguer JM, Soto E, Perry D, Moran JM. Postoperative intramyocardial abscess caused by mucormycosis. *Ann Thorac Surg* 1994;58(6): 1760-2.
- 6- Bennett CL, Westbrook CA, Gruber B, Golomb HM. Hairy cell leukemia and mucormycosis-Treatment with alpha/2 interferon. *Am J Med* 1985;81: 1065-7.
- 7- Berenguer J, Muñoz P, Parras F, Fernández-Baca V, Hernández-Sampelayo T, Bouza E. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(6): 504-7.
- 8- Bhattacharyya AK, Deshpande AR, Nayak SR, Kirtane MV, Ingle MV, Vora IM. Rhinocerebral mucormycosis: an unusual case presentation. *J Laryngol Otol* 1992;106: 48-9.
- 9- Boelaert JR, de Locht M, Schneider YJ. The effect of deferoxamine on different zygomycetes. *J Infect Dis* 1994;169:231-2.
- 10- Brennan RO, Crain BJ, Ardell MP, Durack TD, Phil D. *Cunninghamella*: a newly recognized cause of rhinocerebral mucormycosis. *Am J Clin Pathol* 1983;80: 98-102.
- 11- Carter JE, Rauch RA. One and a half syndrome, type II. *Arch Neurol* 1994;51: 87-9.
- 12- Castañeda RB. Mucormycosis: experiencia en un hospital de tercer nivel. Tesis de posgrado en medicina interna. UNAM/Hospital de Especialidades CMNSXXI. IMSS. 1992.

- 13- Chaudhuri R, McKeown B, Harrington D, Hay RJ, Bingham JB, Spencer JD. Mucormycosis osteomyelitis causing avascular necrosis of the cuboid bone:MR imaging findings. *AJR* 1992;159: 1035-37.
- 14- Coffey MJ, Fantone J, Stirling MC, Lynch JP. Pseudoaneurysm of pulmonary artery in mucormycosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1487-90.
- 15- Daly AL, Velazquez LA, Bradley SF, Kauffman CA. Mucormycosis: Association with deferoxamine therapy. *Am J Med* 1989;87: 468-71.
- 16- De la Paz MA, Patrinely JR, Marines HM, Appling WD. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Am J Ophtal* 1992;114: 208-11.
- 17- Del Real Mora O, Zamora Quezada J, Abud Mendoza C, Sada Díaz E, Ponce de León S, Ruiz Palacios G. Mucormycosis Informe de 14 casos. *Rev Invest Clin* 1983;35: 237-40.
- 18- Economopoulou P, Laskaris G, Ferekidis E, Kanelis N. Rhinocerebral mucormycosis with severe oral lesions: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(2): 215-17.
- 19- Ericsson M, Anniko M, Gustafsson H, Hjalt CA, Stenling R, Tärnvik A. A case of chronic progressive rhinocerebral mucormycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Clin Infect Dis* 1993;16: 585-6.
- 20- Figueroa-Damián R, Torres-González F. Zygomycosis en la edad pediátrica. Informe de dos casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(11): 813-8.
- 21- Gollard R, Rabb C, Larsen R, Chandrasoma P. Isolated cerebral mucormycosis: case report and therapeutic considerations. *Neurosurgery* 1994;34(1): 174-7.
- 22- Grigoriv D, Delacrétaz J, Borelli D. Zygomycoses. *Traité de Mycologie Médicale*. 1a. ed. 1984. 403-8.
- 23- Hall WA, Nussbaum ES. Isolated cerebral mucormycosis: case report and therapeutic considerations. *Neurosurgery* 1995;36(3): 623.
- 24- Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64: 791-99.
- 25- Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, Goldblum SE. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1994;19: 1133-7.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 26- Husari AW, Jensen WA, Kirsch CM, Campagna AC, Kagawa FT, Hamed KA, Azzi RL, Stevens DA. Pulmonary mucormycosis presenting as an endobronchial lesion. *Chest* 1994;106(6): 1889-91.
- 27- Jackman JD, Simonsen RL. The clinical manifestations of cardiac mucormycosis. *Chest* 1992;101: 1733-6.
- 28- Jones AC, Bentsen TY, Freedman PD. Mucormycosis of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75: 455-60.
- 29- Kemper J, Kuijper EJ, Mirck PGB, Balm AJM. Recovery from rhinocerebral mucormycosis in a ketoacidotic diabetic patient: a case report. *J Laryngol Otol* 1993;107: 233-5.
- 30- Khardori N, Hayat S, Rolston K, Bodey G. Cutaneous Rhizopus and Aspergillus infection in five patients with cancer. *Arch Dermatol* 1989;125: 952-6.
- 31- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Mucormycosis. *Medical Mycology*. Lea and Febiger, 1992: 524-59.
- 32- Langmayr J, Schwarz A, Buchberger W, Hochleitner W, Twerdy K. Local amphotericin for fungal brain abscess. *Lancet* 1993;342 (July 10):
- 33- Lehrer RI, Dexter HH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980;92(1): 93-108.
- 34- MacArthur CJ, Lindbeck E, Jones DT. Paranasal phycomycosis in the immunocompetent host. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107(3): 460-2.
- 35- Majed S, Feisal K, Ashour M, Mekki MO, Sadiq S. Removal of endobronchial mucormycosis lesion through a rigid bronchoscope. *Thorax* 1992;47: 203-4.
- 36- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Agents of mucormycosis and related species. Principles and practice of infectious diseases. 4th. ed. Churchill-Livingstone, 1995: 1962-72.
- 37- Meis JF, Kullberg BJ, Pruszczyński M, Veth RP. Severe osteomyelitis due to the zygomycete *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol* 1994;32(12): 3078-81.
- 38- Meyer RD, Rosen P, Armstrong D. Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. *Ann Intern Med* 1972;77: 871-9.
- 39- Moll GW, Raila FA, Liu GC, Conerly AW. Rhinocerebral mucormycosis in IDDM. Sequential magnetic resonance imaging of long-term survival with intensive therapy. *Diabetes Care* 1994;17(11): 1348-53.

- 40- Ng TT, Campbel CK, Rothera M, Houghthon JB, Hughes D, Denning DW. Succesful treatment of sinusitis caused by *Cunninghamella bertholletiae*. Clin Infect Dis 1994;19(2): 313-6.
- 41- Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: Changing patterns of disease. Surg Neurol 1994; 41:152-56.
- 42- Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, Brock N, Mayers DL. Hospital acquired wound mucormycosis. Clin Infect Dis 1992;14: 350-2.
- 43- Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. Medicine 1986;65(3): 113-23.
- 44- Radner AB, Witt MD, Edwards JE. Acute invasive rhinocerebral zygomycosis in an otherwise healthy patient: case report and review. Clin Infect Dis 1995;20(1): 163-6.
- 45- Rippon JW. Cigomycosis. Tratado de Micología Médica. 3a. ed. Interamericana/Mc Graw Hill, 1990: 735-70.
- 46- Rozich J, Oxendine D, Heffner J, Brzezinski W. Pulmonary zygomycosis. A cause of positive lung scan diagnosed by bronchoalveolar lavage. Chest 1989;95: 238-40.
- 47- Santo M, Levy A, Weinberger A, Mor R, Avidor I, Rousso I. Pneumonectomy in pulmonary mucormycosis complicating Behcet's disease. Postgraduate Med J 1986;62: 485-6.
- 48- Sculy RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1987;317: 614-23.
- 49- Smitherman KO, Peacock JE Jr. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. Med Clin North Am 1995;79(1): 53-77.
- 50- Sugar AM. Mucormycosis. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1): S126-9.
- 51- Tkatch LS, Kusne S, Eibling D. Succesful treatment of zygomycosis of the paranasal sinuses with surgical debridement and amphotericin B colloidal dispersion. Am J Otolaryngol 1993;14(4): 249-53.
- 52- Vallaeys JH, Marleen MP, Héndrik JR, Van Marck E, Kaufman L. The Budd Chiari Syndrome caused by a zygomycete. Arch Pathol Lab Med 1989;113: 1171-4.
- 53- Walker SD, Clark RV, King CT, Humphries JE, Lytle LS, Butkus DE. Fatal disseminated *Conidiobolus coronatus* infection in a renal transplant patient. Am J Clin Pathol 1992;98: 559-64.

- 54- Weitzman I, Whittier S, Mckitrick JC, Della-Latta P.  
Zygosporos: the last word in identification of rare or atypical  
zygomycetes isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol  
1995;33(3): 781-3.
- 55- Windus DW, Thomas JS, Bruce AJ, Fenves AZ. Fatal rhizopus  
infection in hemodialysis patients receiving deferoxamine.  
Ann Intern Med 1987;107: 678-80.
- 56- Wong KL, Tai YT, Loke SL, Woo EK, Wong WS, Chan MK, et al.  
Disseminated zygomycosis masquerading as cerecral lupus  
erythematosus. Am J Clin Pathol 1986; 86: 546-9.
- 57- Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in  
rhino-orbital-cerebral mucormycosis.  
Surv Ophthalmol 1994;39(1): 3-22
- 58- Zeilender S, Drenning D, Glauser F, Bechard D.  
Fatal Cunninghamella bertholletiae infection in an  
immunocompetent patient. Chest 1990;97: 1482-3.