

T23
11236¹



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ, S.Sa.
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**MICOSIS DE LOS SENOS PARANASALES:
ESPECTRO CLINICO DE LA ENFERMEDAD.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA**

**P R E S E N T A :
DR. HECTOR MANUEL PRADO CALLEROS**

**ASESOR DE TESIS: DR. JOSE R. ARRIETA GOMEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ**



MEXICO, D. F. **TESIS CON** MARZO DE 1998
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

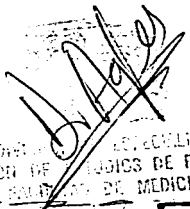
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

AUTORIZACIONES :



SUBCOMITÉ DE ESPECIALIZACIÓN
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA

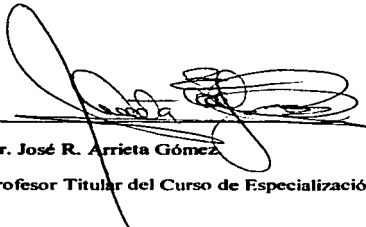
Dr. Héctor Villareal Velarde.
 Director de Enseñanza.

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
 DIRECCION DE ENSEÑANZA



Dra. Dolores Saavedra Ontiveros.
 Directora de Investigación.

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
 DIRECCION DE INVESTIGACION



Dr. José R. Arrieta Gómez
 Profesor Titular del Curso de Especialización

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS :

A mis padres por su ejemplo de esfuerzo continuo para alcanzar las metas y por su apoyo irrestricto para convertir las ilusiones en realidades.

A mis hermanos, Jadsia y Alejandro, cuyos logros han sido estímulo de superación.

A mis maestros de la residencia : Dr. Arrieta Gomez, Dr. García-García, Dr. Chi Chan, Dr. Corvera Behar, Dr. Bross Soriano y Dr. González Olvera, que son la meta a alcanzar como profesionales de la medicina, y cuya orientación y oportunidades otorgadas han sido invaluable para mi formación.

En especial al Dr. Arrieta que es ejemplo a seguir por su calidad médica y humana.

A mis maestros de la carrera que me permitieron tener una visión integral de la medicina.

A mis compañeros de la residencia, reconociendo que sus esfuerzos fueron estímulo para tratar de ser mejor.

A los pacientes cuya confianza permitió superarme como médico y comprender algunas de las cosas verdaderamente importantes de la vida.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE :

	Paginas.
1. INTRODUCCION.	1.
2. MUCORMICOSIS INVASIVA AGUDA.	3.
3. MUCORMICOSIS CRONICA INVASIVA.	5.
4. ASPERGILOSIS NO INVASIVA.	6.
5. SINUSITIS ALERGICA MICOTICA.	8.
6. MATERIAL Y METODOS.	10.
7. PRESENTACION DE CASOS.	11.
8. RESULTADOS.	20.
9. CONCLUSIONES.	21.
10. REFERENCIAS.	23.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. INTRODUCCION.

En las últimas dos décadas la sinusitis micótica se ha diagnosticado más frecuentemente, debido al incremento de los factores predisponentes para infecciones oportunistas (terapia inmunosupresora en pacientes receptores de transplantes de órganos, desarrollo de antibióticos de amplio espectro, infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana), a la mejoría en técnicas diagnósticas (bacteriológicas y de imagen), y al reconocimiento de especies de hongos que han emergido como patógenos, como en el caso de las micosis de la familia Dematiaceus que se han identificado como agentes etiológicos en la sinusitis alérgica micótica. (1,2)

Aunque la incidencia de micosis invasiva de senos paranasales es relativamente baja, adquieren trascendencia por el hecho que la mucormicosis es la infección micótica fatal mas frecuente en humanos. (3)

Antecedentes.

El primer caso de sinusitis micótica fue reportada en 1791 por Plaignaud. (1)
Schubert en 1885 documentó el primer caso de Aspergilosis en la nariz.

La sinusitis alérgica micótica fue reconocida como entidad patológica por Katzenstein en 1983 y se ha informado que actualmente representa el 7% de los casos de sinusitis tratados quirúrgicamente.

La sinusitis micótica no invasiva representó el 13.5% de 600 casos de sinusitis maxilar en adultos reportados en la literatura europea (Grigoriu), y se ha reportado en niños una incidencia de hasta 28.7% de sinusitis micótica de los casos de sinusitis maxilar (Laskownik).

Stammerberger reporta 140 pacientes con sinusitis micótica en el periodo de 1976 a 1985, en tanto que Chakrabarti en el norte de India aisló hongos en 50 casos de sinusitis en un periodo de 2 años.

Se han reportado 214 pacientes con mucormicosis invasiva de 1970 a 1994.

Epidemiología.

El sitio mas frecuente de infección micótica invasiva en humanos es el pulmón, seguido del hígado, bazo, hueso, meninges y senos paranasales. (1)

En los senos paranasales el seno mas comúnmente afectado es el maxilar, seguido de los etmoidales, esfenooidal y frontal. (1)

Las micosis de senos paranasales ocurren mas frecuentemente en mujeres que en hombres, y más común en individuos con alteraciones inmunológicas. (1)

Clasificación.

La enfermedad micótica nasosinusal se divide en 2 categorías dependiendo si hay invasión a la mucosa (forma infecciosa) o no (forma saprófita o alérgica).

La forma infecciosa puede presentarse en una forma aguda invasiva fulminante o en un curso invasivo crónico.

La forma saprófita puede presentarse en la forma de micetoma o en un proceso inflamatorio mediado inmunológicamente. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Patogénesis.

Las micosis de senos paranasales resultan de una compleja interacción entre el estado inmunológico del huésped (inmunosupresión en micosis infecciosas o atopía en sinusitis micótica alérgica), condiciones tisulares locales (daño a mucosas, acidosis, obstrucción sinusal) y a factores del microorganismo (patogenicidad). (1,2)

El estado de inmunidad del huésped es determinante para la forma de presentación (saprófita, alérgica o invasiva) y la severidad; aunque se han reportado tanto la formas invasiva y la no invasiva (más común) en individuos sanos. (1)

En los pacientes con cáncer, el mayor factor de riesgo para el desarrollo de infección micótica sistémica es neutropenia, aislándose más comúnmente *Cándida* sp. (Figura 1). (2)

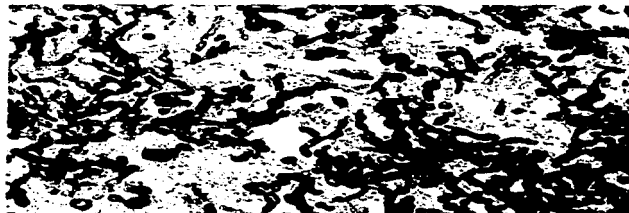


Figura 1. Imagen histológica de *Cándida* sp. con formación de pseudohifas.

Etiología.

Las infecciones micóticas que pueden afectar a la nariz y senos paranasales son en orden de mayor frecuencia: Aspergilosis, Mucormicosis, Candidiasis, Histoplasmosis, Blastomicosis, Coccidioidomicosis, Paracoccidioidomicosis y Rinosporidiosis. (4)

Varias de las especies de *Aspergillus* (Figura 2) se han asociado con enfermedad en humanos, siendo *A. fumigatus* la más común, reportándose también como patógenos, *A. flavus*, *A. niger*, *A. oryzae* y *A. nodulans*. (1,5,6,7)

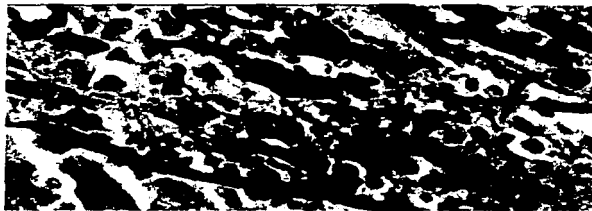


Figura 2. Imagen histológica (tinción de Grocott) de hifas de *Aspergillus* sp.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. MUCORMICOSIS INVASIVA AGUDA (FULMINANTE).

Es una infección oportunista aguda, invasiva, asociada a mortalidad significativa, causada por hongos saprófitos ubicuos adquiridos por inhalación, del orden Mucorales, clase Phycmycetes, de los géneros *Rhizopus* (mas frecuente), *Mucor*, y *Absidia*. (8)

En la región de la cabeza y cuello la mucormicosis invade la cavidad nasal, senos paranasales, órbita, y cráneo, en un caso se ha reportado al oído medio como sitio primario ; la tráquea ha estado involucrada en casos de mucormicosis pulmonar. (9,10)

Factores Predisponentes.

El hongo es saprófito en 3% de los individuos sin causar enfermedad.

En la gran mayoría los pacientes con mucormicosis existe alguna enfermedad subyacente que altera la inmunidad celular, la mayoría (75-90%) presenta Diabetes mellitus descompensada (cetoacidosis vs hiperosmolar 10:1). También puede ocurrir con otras causas de inmunosupresión como leucemia aguda, neutropenia por terapia inmunosupresiva o por quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas, tratamiento con corticoesteroides, o antibióticos de amplio espectro. También se ha presentado raramente en asociación a enfermedades crónicas debilitantes como insuficiencia renal (12,13,14)

Ocasionalmente se presentan pacientes sin factores predisponentes, existiendo al menos 13 casos reportados bien documentados, uno por *Apophysomyces elegans*.(15,16,17)

Patogénesis.

Existe marcada tendencia de invasión a tejidos y vasos sanguíneos, con trombosis y necrosis avascular causando mayor acidosis local que favorece la proliferación micótica.

Hallazgos Clínicos:

Típicamente se presenta en forma aguda rápidamente progresiva.

Los signos y síntomas de su forma rinocerebral incluyen edema, dolor facial, (73%), fiebre (55%), y necrosis tisular centrofacial caracterizada por placas negruzcas comúnmente iniciada en la región nasal, afectando predominantemente los senos maxilares ; se ha reportado compromiso etmoidal hasta en 85% de pacientes con micosis invasiva y ocasionalmente el foco primario es el seno esfenoidal, presentándose con cefalea. (18,19,20)

Puede extenderse la necrosis hacia el paladar duro y a la órbita, cursando con celulitis orbitofacial (36%), que ocasionalmente es la presentación inicial, con proptosis, oftalmoplejia y ceguera, hay subsecuente tendencia a la extensión intracraneal (directamente hacia lóbulos frontales y temporales o por diseminación hematogéna hacia tallo cerebral o cerebelo en los casos de foco pulmonar primario) con parálisis de nervios craneales (36%) y otras alteraciones neurológicas generalmente por infarto cerebral isquémico por trombosis del seno cavernoso y/o de la carótida interna (27-36%) ; existe enfermedad diseminada hasta en 14% de los pacientes ; terminando en la muerte en mas de 50% de casos. (3,12,15,18,21)

Estudios de Imagen :

La TC y la RM pueden ser de utilidad para el diagnóstico y delimitar la extensión.

Las características clínicas de y radiológicas de micosis invasiva simulan enfermedad maligna, por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial. (22)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diagnóstico :

Basado en la presentación clínica, el diagnóstico requiere confirmación histopatológica (Figura 3) con tinciones de hematoxilina/eosina, ácido periódico de Schiff o metenamina de plata (Grocott-Gomori). Los cultivos son positivos en 20% de los casos.

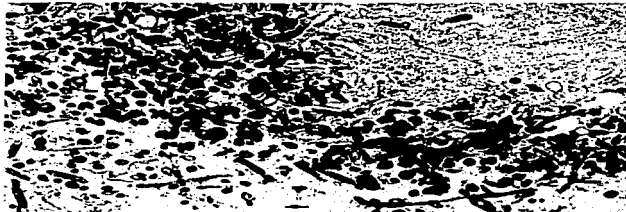


Figura 3. Hifas de Mucor no septadas con ramificación en ángulo recto.

Pronóstico.

El pronóstico es pobre, con índice de mortalidad reportado de 48-100% ; en una serie, todos los casos con infección intracraneal murieron. (3,6,12,11,15,23).

En un estudio en que se realizaron meta-análisis de los casos reportados se encontraron como factores adversos para la supervivencia estadísticamente significativos al retardo en el diagnóstico y tratamiento, presencia de cetoacidosis diabética, hemiplejía, involucro sinusal bilateral, leucemia, y enfermedad renal. (3,11)

Tratamiento

Se requiere de tratamiento multimodal que incluye : a) el control de la enfermedad subyacente, especialmente el control de la cetoacidosis con fluidoterapia e insulina en pacientes diabéticos y la reversión de la neutropenia en pacientes con tratamiento inmunosupresor, b) cirugía y c) tratamiento antimicótico sistémico. (24)

Se requiere debridación quirúrgica agresiva de todos los tejidos involucrados, incluyendo frecuentemente maxilectomía y exenteración orbitaria.

El tratamiento antimicótico sistémico de elección es la Anfotericina B a dosis total de 2 gramos, siendo el único medicamento efectivo, con tasa de respuesta de mas del 60%. Las formas lipídicas de Anfotericina B (Abelcet) son mejor toleradas y pueden ser administradas en dosis mas altas, reportándose buenos resultados. (2,23)

Otros tratamientos adyuvantes reportados incluyen Oxígeno hiperbárico con efectos favorables sobre el pronóstico, irrigaciones locales con Anfotericina B, lavados con peróxido de hidrógeno y yodo tópico. (11,25,26)

El tratamiento temprano mejora el pronóstico y es necesario para prevenir el involucro intracraneal, por lo que ante la gravedad de la enfermedad, la sospecha clínica justifica el inicio del tratamiento agresivo antes de establecerse el diagnóstico microbiológico. (6,12,15,21,27)

3. MUCORMICOSIS CRONICA INVASIVA.

Se han descrito casos de presentación subaguda o crónica (18 casos), con un curso lentamente progresivo en el transcurso de meses o años.

Ocurre más frecuentemente en pacientes con antecedente de diabetes y cetoacidosis o pacientes con alguna forma de inmunosupresión controlada. (28,29,30)

Cuadro Clínico.

Los datos clínicos más frecuentes son oculares, con proptosis, pérdida visual, y oftalmoplejía. Habitualmente existe celulitis periorbitaria y necrosis localizada en la región órbito-etmoidal.

La incidencia de trombosis de la carótida interna y del seno cavernosa es mayor que en pacientes con la forma aguda fulminante, y sin que este hecho afecte la sobrevida. (8,29)

Diagnóstico.

Se basa en los datos clínicos, se confirma por estudio histopatológico con demostración del hongo invadiendo los tejidos afectados (Figura 4).



Figura 4. Imagen histológica de hifas de Mucor invadiendo el tejido.

Diagnóstico Diferencial.

Requiere hacerse diagnóstico diferencial con infección por Entomophthorales que no causan invasión.

Pronóstico.

La sobrevida reportada es de 83%. (28)

Tratamiento.

El tratamiento incluye resección quirúrgica limitada, que habitualmente incluye exenteración orbitaria, así como administración intravenosa prolongada de Anfotericina B hasta completar 1-2 gramos. (29,30)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. ASPERGILOSIS NO INVASIVA DE SENOS PARANASALES.

Las especies de *Aspergillus* que más frecuentemente afectan a los senos paranasales son el *A. flavus* y *A. fumigatus*.

Las infecciones por *Aspergillus* usualmente se consideran oportunistas, sin embargo, se puede presentar en ausencia de enfermedades subyacentes predisponentes.

Clasificación.

La sinusitis micótica por *Aspergillus* se clasifica como primaria (no asociada con enfermedades subyacentes o medicamentos) o como secundaria (más frecuente, concurrentemente con condiciones que disminuyen la resistencia del huésped). (1)

Cuando ocurre en forma primaria se ha reportado que se presenta en 98% de los casos como no invasiva, cuando se presenta en forma secundaria se presenta como no invasiva en 83%.

La sinusitis por *Aspergillus* se ha clasificado en 4 tipos clínicos: a) alérgica, b) no invasiva, c) invasiva y d) fulminante, caracterizada por un curso agudo que usualmente ocurre en pacientes inmunosuprimidos, que requiere de un diagnóstico temprano, tratamiento quirúrgico agresivo y terapia antimicótica; en caso de involucro extenso de los senos paranasales puede ocurrir afección sistémica.

Cuadro Clínico.

Se puede presentar con obstrucción nasal (55%), rinorrea posterior de color café oscuro (44%), y dolor facial (28%) aumento de volumen malar (21%); en algunos casos se encuentran pólipos nasales. (1)

Histopatología.

Se encuentra mucosa engrosada con material necrótico café oscuro en la mayoría de los pacientes (56%); y hasta en 7% mucosa hipertrófica.

Hasta en 37% de los pacientes se ha encontrado aspergiloma (Figura 5), que consiste en una estructura de varias capas concéntricas de pseudotubérculos micóticos alternadas con necrosis en un estroma fibroso. (1,31)

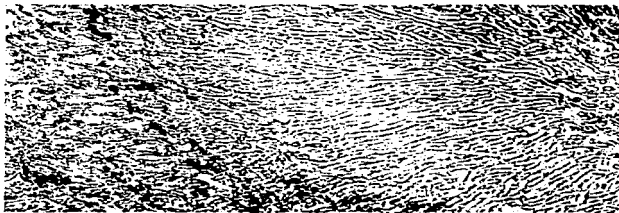


Figura 5. Imagen histológica de la organización concéntrica de las hifas dentro del Aspergiloma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diagnóstico.

Se sospecha clínicamente en caso de sinusitis unilateral que no responde a tratamiento antibiótico.

El diagnóstico del tipo no invasivo depende de la demostración histopatológica del hongo en la cavidad sinusal sin invadir los tejidos; en el tipo invasivo depende de la demostración del hongo en el tejido.

Imagen.

La mayoría de los pacientes (67-93%) se presentan con opacidad unilateral maxilar, algunos con opacidad maxilar y etmoidal (19%) y en la minoría afectación de otros senos (esfenoides 6%, y frontal 1%).

La tomografía computada de algunos pacientes muestra engrosamiento o destrucción de las paredes del seno maxilar (19-33%, mas común en las formas secundarias), así como densidad heterogénea.

Min reporta en 70%, Stammberger en 46% y Zeinreich en 76% de sus pacientes calcificaciones focales demostradas radiologicamente. (1,32,33)

La resonancia magnética en la mayoría de los casos muestra en T1 disminución de la intensidad de la señal y en T2 áreas de marcada hipodensidad rodeadas por una zona hiperdensa.

Algunos autores consideran que la RM es mas sensible que la TC para el diagnóstico de sinusitis micótica. (1)

Diagnóstico diferencial.

Incluye sinusitis crónica bacteriana; cuando hay destrucción ósea debe diferenciarse de neoplasias malignas.

Pronóstico.

El pronóstico es bueno con curación completa posterior a tratamiento quirúrgico con resección de la mucosa y aireación de los senos involucrados. (5)

Tratamiento.

El tratamiento de la sinusitis micótica no invasiva es quirúrgico con remoción de la mucosa enferma y restauración de la aireación y drenaje del seno involucrado.

Habitualmente se realiza Caldwell-Luc, etmoidectomía en los casos de involucro etmoidal, y excepcionalmente cirugía más amplia (maxilectomía) dependiendo de la extensión de la enfermedad.

Recientemente se han reportado buenos resultados con cirugía endoscópica. (1)

En las micosis no invasivas no se requiere el uso de antimicóticos sistémicos, y no esta indicado por su toxicidad el uso de Anfotericina B.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. SINUSITIS ALÉRGICA MICÓTICA.

La sinusitis micótica alérgica es una forma de enfermedad micótica por una reacción inmunológica de hipersensibilidad a antígenos micóticos. (34,35)

Etiología.

Aunque originalmente se ha atribuido a *Aspergillus* sp., se ha reconocido que ocurre mas frecuentemente por una familia de hongos denominada Dematiaceus, de los Géneros *Bipolaris* (*B. spicifera*), *Curvularia* (*C. lunata*), *Alternaria*, *Exserohilum*, *Drechslera* y *Microascus* (Figuras 6 y 7). (36,37,38,39)



Figura 6. Imagen histológica de pseudohifas que exhiben en sus extremos ascomas, que caracteriza a los hongos Dematiaceus.



Figura 7. Imagen histológica de ascomas de *Microascus* sp. conteniendo ascosporas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Presentación clínica.

Es mas frecuentemente encontrada en adultos jóvenes, inmunocompetentes, frecuentemente con historia de asma (50%), alergia ambiental o hipersensibilidad a aspirina, con síntomas de rinosinusitis crónica o recurrente. (40)

El hallazgo mas frecuente a la exploración es la presencia de poliposis nasal; frecuentemente se presenta mucocoele en niños. Es común la eosinofilia periférica. (7,40)

Criterios Diagnósticos.

Kupfberg basó en sus pacientes pediátricos el diagnóstico de sinusitis alérgica micótica en 5 criterios: a) Hipersensibilidad Tipo I, b) Poliposis Nasal, c) Características Tomográficas, d) Moco Eosinofílico, y e) Tinción o Cultivo positivo para hongos sin evidencia de invasión en el tejido sinusal. (35)

El diagnóstico se confirma por cultivo del hongo o su demostración en el estudio histopatológico. Se requieren técnicas de cultivo especiales para su caracterización.

Características Histológicas.

Histológicamente se caracteriza por mucina alérgica, caracterizada por una secreción mucuoida en varios estadios de degradación, células epiteliales, cristales de Charcot-Leyden e infiltrado eosinofílico. (35)

La mucosa presenta cambios polipoideos, se puede observar elementos micóticos aislados.

Características en Estudios de Imagen.

Se caracteriza por involucro sinusal múltiple, generalmente unilateral, especialmente maxilar y etmoidal, con engrosamiento mucoso por enfermedad polipoidea.

En Resonancia Magnética la sinusitis micótica se presenta característicamente como zonas de hipointensidad en T1 y aún mayor hipointensidad en T2, a diferencia de neoplasias e infecciones bacterianas que muestran hiperintensidad. (40)

Tratamiento.

El tratamiento se basa en la administración de esteroides tópicos y sistémicos. (7)

Los antimicóticos sistémicos no tienen lugar en el tratamiento.

Frecuentemente se requiere debridación quirúrgica y la aireación de los senos afectados con remoción de pólipos y detritus, por vía externa o endoscópica. (35,40)

Se ha reportado inmunoterapia con antígenos micóticos en pacientes con sinusitis alérgica micótica histológicamente comprobada, con disminución significativa de la acumulación de la mucina alérgica y sin recaídas en el seguimiento a un año. Este tratamiento resultó en una eliminación de la necesidad de esteroides sistémicos y reducción en el uso de esteroides tópicos. (41)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. MATERIAL Y METODOS.

Tipo de Estudio :

Se realizó estudio clínico prospectivo descriptivo transversal en pacientes con sospecha clínica de micosis de nariz y senos paranasales en quienes se efectuó : Historia clínica, Estudio histopatológico, Biometría hemática, Química sanguínea, Albúmina sérica, HIV, y estudios radiológicos.

Objetivos :

- 1) Conocer la incidencia de micosis de nariz y senos paranasales en nuestro medio.
- 2) Determinar en los pacientes con sinusitis micótica, la interrelación entre los factores de inmunidad del huésped con el tipo de micosis presentada (invasiva o no invasiva).
- 3) Describir las características clínicas de los pacientes con sinusitis micótica.
- 4) Determinar según el tipo de micosis, la relación entre el tratamiento y la evolución.

Justificación :

La infección micótica en los senos paranasales causa morbilidad y mortalidad significativa.

Aunque se considera que la incidencia de micosis invasiva de senos paranasales es relativamente baja, se desconoce su incidencia en nuestro medio.

Variables :

I. Variables Dependientes :

I. Estado de inmunidad del huésped :

- A) Estados que causen inmunosupresión: a) Diabetes, b) Desnutrición, c) Leucopenia
B) Hipersensibilidad (Alergia).

II. Factores de patogenicidad del microorganismo : Tipo de Microorganismo.

III. Factores sistémicos o locales que afecten la proliferación micótica: a) Acidosis.

b) Lesión mucosa

IV. Tratamiento Instituido.

A) Tipo de Tratamiento : a) Médico, b) Quirúrgico, c) Medico y Quirúrgico.

B) Tiempo transcurrido entre el inicio de sintomatología, diagnóstico y tratamiento.

V. Curación y Sobrevida

2. Variables Independientes : 1) Sexo.
II) Edad.

Universo De Estudio.

Pacientes que se presentaron desde el mes de Febrero de 1994 al mes de Agosto de 1997 al Departamento de ORL del HGMGG con sospecha clínica de Micosis de nasosinusal.

Criterios de Inclusión.

Pacientes que se presentaron desde el mes de Febrero de 1994 al mes de Agosto de 1997 en el Departamento de ORL del HGMGG con sospecha clínica de Micosis de nariz y SPN, a quienes se realizará estudio clínico, histopatológico, determinación plasmática de glucosa, leucocitos, hemoglobina y albúmina.

Criterios de Exclusión.

Pacientes en quienes no se confirme histológicamente la presencia de infección micótica.

Criterios de Eliminación.

Pacientes con expediente clínico incompleto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. PRESENTACIÓN DE CASOS.

Casos Mucormicosis Aguda Fulminante.

Caso 1.

Masculino 24 años edad con antecedente de amigdalectomía a los 8 años y Diabetes Mellitus desde hace 1 año y medio debutando con cetoacidosis diabética tratada con hipoglucemiantes orales.

Inició su padecimiento 2 días previos con edema de hemicara izquierda, presentando cambio de coloración en ala nasal izquierda y región malar ipsilateral, acompañándose de dolor en hemicara izquierda.

Presenta deshidratación y cursa con acidosis con pH de 7.1.

Se diagnosticó mucormicosis realizándose debridación de tejidos blandos nasales y de región malar, Caldwell-Luc y tratamiento i.v. con Anfotericina B.

Glucosa 417, pH 7.1, albúmina 3.4, leucocitos 7700, hemoglobina 16.1.

Buena evolución, se erradicó proceso infeccioso y control metabólico, se realizó reconstrucción por CPR con rotación de colgajo frontal e injerto costal en región nasal.

Caso 2.

Femenina de 42 años edad, se desconocía diabética, debuta con cetoacidosis.

Inició su padecimiento un día previo presentando dolor ocular izquierdo, con aumento de volumen de párpado superior ipsilateral, y disminución progresiva de la agudeza visual.

El día de su ingreso presenta cambio de la coloración de región palpebral y nasal, epistaxis autolimitada, acompañándose de debilidad generalizada y deterioro progresivo del estado neurológico.

A la exploración física: T.A.:100/60, F.C.:120x/min, F.R.:25x/min, T:35oC. Desorientada, con lenguaje incoherente.

Coloración gris-violácea por necrosis en piel centrofacial que incluye dorso y punta nasal, glabella, región frontal central, párpado superior izquierdo y región malar izquierda.

Pared lateral nasal izquierda con costras negro-grisáceas que obstruyen la fosa nasal, edema y de mucosa nasal de fosa nasal derecha, septum necrótico color negro.

Región oculo-palpebral izquierda con edema y coloración violácea, con apertura palpebral limitada, quemosis conjuntival, limitación franca de movimientos oculares izquierdos, reflejos pupilares ipsilaterales ausente, y mínima respuesta contralateral.

Extremidades con disminución de temperatura, pulsos periféricos disminuidos, llenado capilar lento de 7 seg.

Ingresa en choque séptico (leucocitosis 32000), con descompensación metabólica por estado hiperosmolar por hiperglucemia de 581 y acidosis metabólica con pH de 7.15.

Con deterioro hemodinámico tendiendo a hipotensión de 90/60 con rápido deterioro neurológico evolucionando de desorientación hasta el coma, requiriendo apoyo ventilatorio.

En terapia intensiva manejada con fluidoterapia y reposición bicarbonato para tratamiento de acidosis, insulina horaria, con apoyo hemodinámico con Dopamina dosis alfa.

Continúa requiriendo apoyo ventilatorio, con tendencia a hipotensión, sin remitir acidosis, con progresión de proceso séptico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se diagnostica en base a los hallazgos clínicos mucormicosis y se inicia tratamiento antimicótico con Anfotericina B y con Ceftriazona, y se interviene quirúrgicamente.

Se realiza debridación quirúrgica amplia de tejidos blandos orbito-faciales en bloque incluyendo toda la región nasal, etmoides, y piel de regiones frontal y malar (Figura 8).

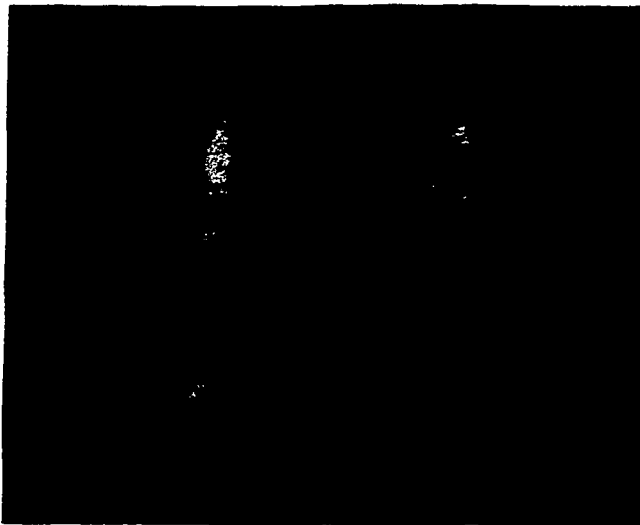


Figura 8. Pieza quirúrgica que muestra necrosis amplia de la región nasal, malar y frontal.

Persiste, a pesar de tratamiento instituido, acidosis, desequilibrio electrolítico, persistencia del estado hiperosmolar, e inestabilidad hemodinámica con poca respuesta a adrenalina, presentando bradicardia, asistolia y paro cardio-respiratorio irreversible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 3.

Masculino 64 años, antecedente fractura pélvica hace 5 años, hepatopatía alcohólica, Diabetes Mellitus diagnosticada 2 meses previos.

pH 7.06, Glucosa 721, albúmina 1.6, leucocitos 10400, hemoglobina 16.5.

Sobreinfección por *Citrobacter freundii*.

Presenta poliuria, polidipsia, e hipersomnolencia por descompensación metabólica por acidosis, refiriendo dolor en región malar a nivel de 2do molar superior izquierdo.

Se encuentra paladar duro, pared lateral nasal, y cornete inferior con coloración café oscura, con edema en región malar y palpebral, proptosis y limitación movilidad ocular con disminución reflejo fotomotor.

Se diagnosticó Mucormicosis clínicamente corroborándose por impronta en estudio histopatológico.

Se realizó maxilectomía radical vía sublabial ampliada (Figura 9) encontrando también necrosis de pared malar anterior, y etmoidectomía encontrando celdillas etmoidales anteriores y posteriores de coloración negra por necrosis isquémica, así como exenteración orbitaria.



Figura 9. Pieza quirúrgica de maxilectomía que muestra necrosis ósea maxilar, y ocupación del seno maxilar por tejido necrótico infiltrado por hifas.

Informe histopatológico reportó mucosa de seno maxilar café grisácea, tejidos blandos con coloración café grisácea, infiltrado inflamatorio agudo y crónico con necrosis multifocal coagulativa, con tejido infiltrado por hifas de *Mucor* que también invade pared y luz de vasos.

Se realizó tratamiento médico con insulino terapia y tratamiento antimicótico i.v. con Anfotericina B, completando 1 gramo y continuando con tratamiento v.o. con Itraconazol.

Evolución satisfactoria, lográndose erradicación de proceso infeccioso micótico y control metabólico, se colocó prótesis de paladar con buena función de deglución, realizándose Tomografía Computada de control (Figura 10).



Figura 10. Tomografía Computada en corte coronal de postoperatorio de maxilectomía radical y etmoidectomía con conservación de paladar blando

Caso 4.

Masculino de 21 años de edad, debuta DM con cetoacidosis.

Inicia con dolor facial y retroorbitario y edema de región malar y orbitaria, con rápido deterioro neurológico hasta el coma.

Leucocitos 6700 , albúmina 3.5, glucosa 446, pH 7.2, Hgb 14.8.

Presenta cambio de coloración violácea en pared lateral nasal, con necrosis de mucosa sobre de paladar duro y celulitis periorbitaria con eritema y aumento de volumen.

Se inicia tratamiento con insulina y Anfotericina B y se realiza debridación tejidos blandos de paladar duro y blando.

Estudio histopatológico reporta paladar duro con hifas y esporas correspondientes a mucormicosis, con hifas en pared y luz de vasos.

Sin lograrse control metabólico ni hemodinámico, presenta paro cardio-respiratorio irreversible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Casos Aspergilosis Crónica Invasiva.

Caso 5

Masculino 23 años edad, VIH positivo.

Inició su padecimiento 9 meses con obstrucción nasal en balanza de predominio derecho, acompañándose de rinorrea anterior inicialmente hialina y posterior mente verdosa., además dolor facial irradiado a región retroocular y frontal.

Rinoscopia muestra secreción purulenta y tejido de granulación friable en región del meato medio (Figura 11).

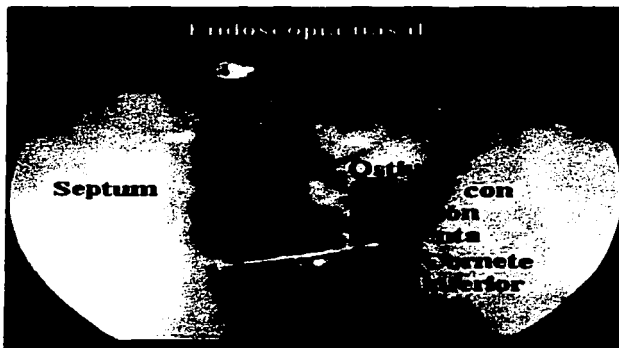


Figura 11. Endoscopia nasal muestra secreción amarilla y tejido de granulación en meato medio, con hipertrofia cornete medio ipsilateral.

Radiografía Waters con opacificación completa de seno maxilar derecho.

Reporte histopatológico de biopsia tumor nasal con mucosa infiltrado inflamatorio, focos de necrosis, con esporas compatibles Aspergillus y numerosas bacterias (Proteus en cultivo). Mucosa de seno maxilar color café obscuro.

Se realizó Caldwell-Luc derecho + etmoidectomia endoscópica, encontrando mucosa de seno maxilar engrosada y de color obscuro, necrosis pared lateral nasal.

Se continuó tratamiento con Itraconazol, HAIN y TMP/SMT.

Glucosa 96, creatinina 1.3, leucocitos 8900, hemoglobina 11.9, plaquetas 351000, albúmina 3.2.

Eosinófilos 0.7x1000. Linfocitos totales con 2756. CD4 22%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Casos Sinusitis Micótica No Invasiva.

Caso 6.

Femenina de 60 años de edad, de medio socioeconómico bajo, ocupación hogar.

Antecedente de DM NID, diagnosticada hace 6 años, controlada con Tolbutamida.

Inició su padecimiento actual hace 2 años con obstrucción nasal en balanza de predominio derecho, estornudos en salva, y prurito nasal, acompañándose de rinorrea anterior y posterior amarillenta ocasionalmente sanguinolenta de mal olor, y cefalea frontal y dolor opresivo constante en región malar derecha irradiado a región retro-ocular ipsilateral.

A la exploración física mucosa nasal pálida, hipertrofia bilateral de cornetes, mucosa de meato medio derecho polipoidea con abundante secreción blanquecina en fosa nasal derecha, dolor a la digitopresión en región malar derecha.

Tomografía computada de nariz y senos paranasales con seno maxilar ocupado con densidad de tejidos blandos, con presencia dentro del seno de burbujas y calcificaciones, paredes íntegras con osteítis, mucosa engrosada (Figura 12).



Figura 12. Tomografía Computada en corte coronal muestra seno maxilar con osteítis, burbujas y calcificaciones características de sinusitis micótica.

Se realizó cirugía de Caldwell-Luc derecho, encontrando seno maxilar derecho con mucosa engrosada de color negro y osteítis a nivel del antro maxilar, reportando el estudio histopatológico sinusitis crónica por *Aspergillus*.

Glucosa 135, creatinina 1.2, Hemoglobina 13.9, Leucocitos 7400, plaquetas 301000 plaquetas. Tele tórax normal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 7.

Paciente femenina 70 años edad. Diabetes de 4 años evolución controlada.

Glucosa 116, creatinina 1.2, leucocitos 7.7, hemoglobina 12.8, 266000 plaquetas, 2% eosinófilos, Albúmina 3.8.

3 años con dolor hemifacial derecho y rinorrea mucopurulenta derecha, obstrucción en balanza, mucosa polipoide

Se realizó Caldwell-Luc reportando estudio histopatológico mucosa seno maxilar con inflamación aguda y crónica asociada a Mucor y cocos gram negativos.

Caso 8.

Masculino 74 años. Antecedente de DM desde hace 5 años y Artritis reumatoide desde hace 5 años. Dermatitis por AINES tratado con esteroides v.o.

Rinorrea anterior amarillo verdosa y obstrucción nasal en balanza de 5 años evolución.

Mejoría clínica con tratamiento con Itraconazol, Trimetoprim / Sulfametoxazol y cirugía endoscópica de SPN.

Mucosa nasal con inflamación aguda y crónica, hifas de Aspergillus, polimorfonucleares y cocos gram positivos (Staphylococcus). Se descartó escleroma respiratorio por tinciones.

Leucocitos 6500, albúmina 4.1, Glucosa 163, Hemoglobina 14.8.

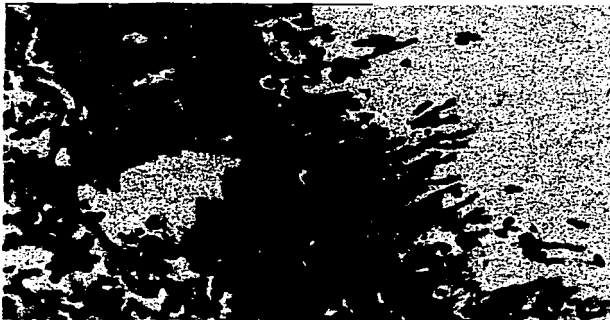


Figura 13. Imagen histológica de hifas de Aspergillus sin invasión del tejido.

Casos Sinusitis Alérgica Micótica.

Caso 9.

Masculino de 49 años de edad sin antecedentes. Hgb. 16, glucosa 105, albúmina 4.2. Presenta desde hace 11 meses rinorrea anterior derecha inicialmente hialina y posteriormente amarillo-café espesa , acompañándose de obstrucción nasal progresiva. Tumor pálido ocupando fosa nasal en región de meato medio (Figura 14).

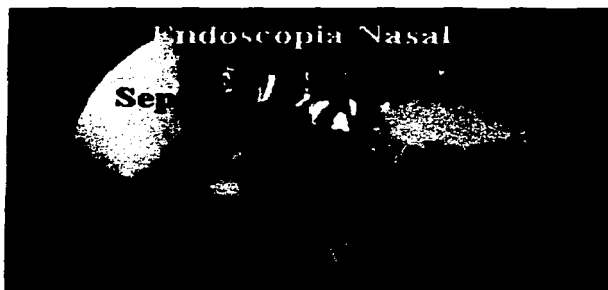


Figura 14. Endoscopia nasal que muestra poliposis nasal en región del meato medio.

Tomografía computada: fosa nasal derecha con tumor expansivo en región del meato medio, y osteítis de pared lateral nasal. Seno maxilar derecho con engrosamiento mucosa, celdillas etmoidales anteriores con engrosamiento de mucosa con integridad de trabéculas.

Biopsia de pólipos nasal con infiltrado inflamatorio agudo, crónico y granulomatoso con predominio eosinófilos, material mucoso amorfo en estroma laxo e hifas.

Se realizó resección endoscópica de poliposis nasal y Caldwell-Luc con etmoidectomía endoscópica resecano mucosa polipoidea, y esteroides tópicos.

Caso 10.

Femenina 86 años de edad, con hipertensión arterial sistémica controlada.

Inició su padecimiento hace 15 meses con rinorrea amarilla, descarga retronasal, estornudos en salva y prurito nasal, sin mejoría con tratamiento antibiótico.

A la exploración mucosa de pared lateral nasal con degeneración polipoidea.

Biopsia de tejido de granulación reportó mucosa nasal engrosada con necrosis e infiltrado inflamatorio agudo y crónico e hifas no invadiendo el tejido.

Leucocitos 6100, Hemoglobina 14.6, plaquetas 266000, Eosinófilos 0.7 x 1000. Glucosa 98 mg, Creatinina 0.7. Albúmina 3.9 Tele tórax con ganglios parahiliares calcificados.

Buena respuesta con debridación endoscópica y tratamiento con esteroides.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

Caso	S	Ed	Tipo Mic.	Estado Inmun	Datos Clínicos	Alt. Neu	Alt. Ocu	Leucos	Album	Gluc	pH	Hgb	Sobre Tien		Evolu	Trat	Mort.
													Infec.	Evolu			
1	M	24	Muc Inv	Alter. DM 1.5 a Cetac	Dolor F Necrosis Malar y nasal	No	No	7700	3.4 (-)	417+	7.1	16.1	???	?	2 d.	Med QX C-L-D DTBF	No
2	F	42	Muc Inv	Alter. DM Debut Cetac	Dolor O Necrosis Centro-Facial	Si	Si	32000	2.6 (-)	581+	7.1	15.4	???	?	1 d.	Med Qx. Deb TBN	Si
3	M	64	Muc Inv	Alter. DM 2 m	Dolor M Necrosis Paladar y nasal	No	Si	10400	1.4 (-)	721+	7.0	16.5	Citro freun	?	1 d.	Med Qx. Max ExO	No
4	M	21	Muc Inv	Alter. DM	Dolor O CelOrb Necrosis Pal y N	Si	Si	6700	3.5 (-)	446+	7.2	14.8	???	?	1 d.	Med Qx. C-L DPal	Si
5	M	23	Asp Crln	Alter. HIV+	Rinorrea Obst Nas Unilat	No	No	8900 L.tot 2756 CD4 22%	3.2	96	---	11.9	Proctus	9 m	Med Itra. Qx. C-L	No	
6	F	60	Asp Cro Nolin	Alter. DMc Antib	Rinorrea Obst Nas Dolor M Unilat	No	No	7400	4.2	135	---	13.9	Cocos 2a gram+	?	Med Qx. C-L	No	
7	F	70	Muc Cro Nolin	Alter. DMc Antib	Rinorrea Dolor M Obst Nas Unilat	No	No	7.700 Eos 2%	3.8	116	---	12.8	Cocos 3a gram-	?	Med Itra. Qx. Et.Lind	No	
8	M	74	Asp Cro Nolin	Alter. DMc Ester	Rinorrea Obst Nas Unilat	No	No	6500	4.1	163	---	14.8	Cocos gram+ Staph	5a	Med Itra.	No	
9	M	49	Mic Aler	Norm Pred. Esoin.	Rinorrea Obst nas Tumor N Estorn S	No	No	5400	4.2	105	---	16	No	11m	Med EsTo Qx.Et C-L	No	
10	F	86	Mic Aler	Norm	Rinorrea Obst N Deg Pol	No	No	6100	3.9	98	---	14.6	No	1a	Med EsTo Qx.C-L	No	

ESTADÍSTICAS
FARMACIA

8. RESULTADOS.

Entre 1994 y 1997 fueron tratados quirúrgicamente 120 casos de sinusitis crónica, de los cuales 10 correspondieron a sinusitis micótica (8.3% de los casos), confirmados por estudio histopatológico.

Seis pacientes correspondieron al sexo masculino y cuatro al sexo femenino.

Se presentó en adultos, con rango de edad desde los 21 años a los 86 años, no se documentó ningún caso en niños.

Los tipos de sinusitis micótica diagnosticados y tratados fueron :

4 casos de Mucormicosis Aguda Fulminante.

1 caso Aspergilosis Crónica Invasiva.

3 Casos con Sinusitis Micótica Crónica No Invasiva.

2 Casos con Sinusitis Alérgica Micótica.

Cinco de los casos correspondieron a la forma invasiva (4 con Mucormicosis Aguda Fulminante y 1 caso con Aspergilosis Crónica Invasiva) y cinco a la forma no invasiva (3 con Sinusitis Micótica No Invasiva y 2 con Sinusitis Alérgica Micótica).

Los cuatro casos de Mucormicosis Aguda Fulminante presentaron como factores de inmunosupresión Diabetes descompensada e hipoalbuminemia (1.4 -3.5 mg/dl).

El caso de Aspergilosis Crónica Invasiva presentó como factor de inmunosupresión ser HIV+ (2756 leucocitos totales con 22% de células CD4).

Todos los pacientes con Sinusitis Micótica No Invasiva correspondieron a la forma secundaria cursando con alguna enfermedad subyacente : 1 con Diabetes Mellitus controlada (glucosa 116-163 mg/dl), 1 bajo tratamiento esteroideo por dermatitis a antiinflamatorios no esteroideos; todos con antecedente de haber recibido varios tratamientos antibióticos.

Ninguno de los 2 pacientes con Sinusitis Alérgica Micótica presentó factores de inmunosupresión, desarrollando una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos micóticos.

Clinicamente todos los pacientes con Micosis Invasiva presentaron dolor facial y necrosis de tejidos blandos de rápida evolución. El dato clínico asociado a mortalidad fue la presencia de alteraciones neurológicas.

Clinicamente todos los pacientes con Micosis No Invasiva presentaron de manera crónica rinorrea y dolor facial, siendo unilateral en todos los casos la afección a los SPN.

Clinicamente, los pacientes con sinusitis alérgica micótica presentaron poliposis o degeneración polipoidea de la mucosa.

Solo se presentó leucocitosis en 1 de 5 de los pacientes con Sinusitis Micótica Invasiva y en ninguno de los pacientes con sinusitis micótica no invasiva, evidenciando poca respuesta del sistema inmunológico a la infección micótica.

En 62.5% de los casos (6 de 8) de micosis infecciosa se documentó infección bacteriana agregada por gram - o gram +.

Todos los pacientes con mucormicosis aguda invasiva recibieron tratamiento médico con Anfotericina B e Insulina para corrección de la descompensación metabólica y quirúrgico con debridación del tejido necrótico, con mortalidad de 50%.

En los pacientes con micosis no invasiva, la remoción de la mucosa enferma y la aireación de los senos paranasales afectados resultó en curación de la enfermedad.

En los pacientes con Sinusitis Alérgica Micótica se logró mejoría clínica con tratamiento quirúrgico con remoción de la mucosa enferma y tratamiento esteroideo tópico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. CONCLUSIONES.

Las micosis de senos paranasales se han clasificado en invasiva y no invasiva ; el tipo de micosis y su comportamiento clínico depende de la interacción entre la competencia inmunológica del paciente (hipersensibilidad o defectos en la inmunidad celular) y la patogenicidad del microorganismo, en un determinado microambiente. Cuadros 1 y 2.

Se presentan casos clínicos en los que se ejemplifica el espectro de la enfermedad en los senos paranasales, desde sinusitis micótica alérgica hasta micosis rinocerebral invasiva, en donde los factores del huésped y los factores del microorganismo fueron determinantes para el tipo de micosis presentada.

En todos los casos de Sinusitis Micótica Invasiva existió algún factor de inmunosupresión, afectándose principalmente la inmunidad celular (D.M., HIV), además, todos cursaron con hipalbuminemia, no documentándose en ningún caso alguna enfermedad que afecte primariamente a la inmunidad humoral.

Aún con algún factor de inmunosupresión, mientras se mantenga controlado, resultó en un tipo no invasivo. Sin factores de inmunosupresión, resultó en un tipo alérgico.

La presencia de sinusitis persistente, especialmente de tipo unisinusal o que se acompañe de necrosis de tejidos, en un paciente con algún factor de inmunosupresión, debe despertar la sospecha de infección micótica.

Hubo un alto índice infección bacteriana sobreagregada que posiblemente altere las condiciones locales y facilite el daño a la mucosa por los hongos oportunistas.

En los casos de micosis invasiva, a pesar de la presencia del hongo en los tejidos, en la mayoría hubo poca respuesta del sistema inmunológico (sin leucocitosis, excepto en un caso), posiblemente ello facilitando su rápida diseminación.

Todos los pacientes con mucormicosis aguda invasiva recibieron tempranamente, en horas desde el diagnóstico, el mismo tratamiento médico con Anfotericina B e Insulina para corrección de la descompensación metabólica y quirúrgico con debridación del tejido necrótico, siendo el factor más importante para la supervivencia el logro de control de la enfermedad subyacente.

En los casos de sinusitis invasiva, la extensión del tratamiento quirúrgico no puede preestablecerse, requiriendo determinarse transoperatoriamente por la extensión de la necrosis, y puede ser desde debridación de tejidos blandos faciales hasta maxilectomía con exenteración orbitaria.

Se requiere de un tratamiento temprano multidisciplinario para mejorar el pronóstico de los pacientes con micosis invasiva, con mortalidad reportada de 50-100%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1.**ESPECTRO DE LAS MICOSIS DE SENOS PARANASALES.**

FACTORES DEL HUESPED	FACTORES DEL MICROORGANISMO (PATOGENICIDAD)		
	NO INVASIVO	INVASIVO BAJO CIRCUNSTANCIAS (Aspergillus, Mucorales)	INVASIVO (Mucor, Aspergillus)
INMUNOLOGICAMENTE COMPETENTE.	Saprófito, sin estimular reacción inflamatoria o invadir tejidos.	Saprófito	Saprófito Ocasionalmente Invasivo.
HIPERSENSIBILIDAD	Sinusitis micótica alérgica	Sinusitis micótica alérgica	
INMUNOSUPRESIÓN "CONTROLADA".		Micosis no invasiva	Micosis invasiva "crónica"
INMUNOSUPRESIÓN "NO CONTROLADA".		Micosis invasiva	Micosis invasiva aguda fulminante

Cuadro 2.**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS TIPOS DE MICOSIS DE SENOS PARANASALES**

	ORGANISMO + FRECUENTE	SITIO	CUADRO CLINICO	TERAPIA	MUERTE
SAPROFITO.		Mucosa nasal	Asintomático	Ninguna	0%
SINUSITIS ALERGICA MICOTICA.	Dematiaceous	Mucosa nasal y SPN	Rinorrea, Poliposis, Atopia	Esteroides Inmunoterapia con antígenos micóticos	0%
SINUSITIS MICOTICA NO INVASIVA.	Aspergillus	Mucosa Maxilar y Etmoidal	Rinorrea oscura Dolor facial	Resección mucosa vía Caldwell-Luc	0%
MICOSIS INVASIVA CRONICA.	Mucorales	Nariz, SPN, Orbita	Necrosis tisular Trombosis seno cavernoso Celulitis Orbitaria	Anfotericina B Resección Qx. limitada.	14%
MICOSIS RINO-CEREBRAL INVASIVA AGUDA FULMINANTE	Mucorales	Nariz, SPN, Orbita, SPN	Necrosis tisular Ofalmoplegia Déficit neurológico Muerte.	Anfotericina B Resección Qx. amplia. O2 hiperbárico.	50%

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

10. REFERENCIAS.

1. Yang-Gi Min; Hae Song Kim; Mykung-Koo Kang; Moon Hee Han. Aspergillus sinusitis : Clinical aspects and treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 115 : 49-52.
2. Herbrecht. The changing epidemiology of fungal infections: are the lipid-forms of amphotericin B a advance? *Eur J Haematol Suppl* 1996.
3. Buttugan O; Sanchez T; Gonzalez F; Venosa A ; Miniti A. Rhinocerebral mucormycosis : predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1996 : 117 (1) : 53-5.
4. Blitzer A; Lawson W. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 1993.
5. Escajadillo J ; Alatorre G ; Estrada P. Aspergilosis del seno maxilar. *Anales Soc Mex Otorrinolaringología* 1991 ; 2 : 66-69.
6. Zapater F; Armengot M; Campos A; Montalt J; Pedro F; Basterra J. Invasive fungal sinusitis in immunosuppressed patients. Report of three cases. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1996.
7. Andrew T. Lyos. Allergic fungal sinusitis. *Grand Rounds Archives* 1992. *BCOM Otolaryngology*.
8. Attapattu M. Acute rhinocerebral mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus* from Sri Lanka. *J Trop Med Hyg* 1995.
9. Yun M; Lui C; Chen W. Facial paralysis secondary to tympanic mucormycosis: case report. *Am J Otol* 1994.
10. Andrews DR; Allan A; Larbaestier IR. Tracheal mucormycosis. *Ann Thorac Surg* 1997.
11. Yohai A; Bullock D; Aziz A; Markert J. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994.
12. Rangel-Guerra RA; Martinez H.R; Sáenz C; Bosques P.F; Estrada B.I. Rhinocerebral and systemic mucormycosis. Clinical experience with 36 cases. *J Neurol Sci* 1996.
13. Tierney R; Baker S. Infections of the head and neck in diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995.
14. Robibaro B; Pammer J; Leber J; Knapp S; Vorbach H; Presterl E. Mucormycosis a rare complication in patients with diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 1996.
15. Nussbaum S; Hall A. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994.
16. Radner B; Witt D; Edwards E. Acute invasive rhinocerebral zygomycosis in an otherwise healthy patient: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995.
17. Del Valle A; Rubio A; Mellado P; Morales C; Cabrera E. Mucormycosis of the sphenoid sinus in an otherwise healthy patient. Case report and literature review. *J Laryngol Otol*: 1996.
18. Perolada J; Morera C; Blandes M; Cusanova B; Beaus B. Mucormycosis of the paranasal sinuses. *Rev Laryngol Otol* 1996.
19. Hussain S; Salahuddin N; Ahmad I; Salahuddin I; Jooma R. Rhinocerebral invasive mycosis: occurrence in immunocompetent individuals. *Eur J Radiol* 1995.
20. Duque F.C; González N.H; Lopera C.F. Otorrinolaryngological manifestations of mucormycosis. Study of 6 case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1996.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

21. O'Brien TJ; McKelvie P. Rhinocerebral mucormycosis presenting as periorbital cellulitis with blindness: report of 2 cases. *Clin Exp Neurol* 1994.
22. Ishida M. Five cases of mucormycosis in paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993
23. Strasser MD; Kennedy RJ; Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996 : 12.
24. Moll GW; Raila FA; Liu GC; Conerly A. Rhinocerebral mucormycosis in IDDM. Sequential magnetic resonance imaging of long-term survival with intensive therapy. *Diabetes Care* 1994.
25. Blaine DA; Frable MA. Mucormycosis. Adjunctive therapy with hydrogen peroxide. *Va Med Q* 1996.
26. Mohsenipour I. et al. Local application of antimycotics in mucormycosis cerebri: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996.
27. Bessler C; Hailemariam S; Gammert C. Rhinoorbital mucormycosis: surgical aspects. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994.
28. Harril WC; Stewart MG; Lee A; Cernoch C. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1996.
29. Casanova B; Catalá J; Vilchez J; Hernández M; Beltrán A. Subacute mucormycosis with secondary internal carotid occlusion: clinical and MR findings. *Rev Neurol* 1995.
30. Jürgens A. et al. Mucormycosis of paranasal sinuses: benign type. Report of one case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1994.
31. Goodnight J; Dulguerov P; Abemayor E. Calcified mucor fungus ball of the maxillary sinus. *Am J Otolaryngol* 1993.
32. Stammberger H; Jakse S ; Beaufort F. Aspergillosis of the paranasal sinuses. X-ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *An Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 251-6.
33. Zinreich SJ ; Kennedy DW ; Malat J. et al. Fungal sinusitis : Diagnosis with CT and MR imaging. *Radiology* 1988 ; 169 : 439-44.
34. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:8993.
35. Kupferberg S.B; Bent J.P. Sinusitis alergica micotica en la poblacion pediatrica. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 122 :1381-4.
36. Adam RD, Paquin ML, Petersen et al. Phaeohiphomycosis caused by the fungal genera *Bipolaris* and *Exserohilum*. *Medicine* 1986;65:203-217.
37. Bartynski JM, McCaffrey TV, Frigas E. Allergic fungal sinusitis secondary to dermatiaceous fungi *Curvularia Lunata* and *Alternaria*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:3239.
38. Gourley DS, Whisman BA, Martin ME, Reid MJ. Clinical and immunological characteristics of allergic fungal sinusitis caused by *Bipolaris spicifera*. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:285.
39. Sobol SM, Love RG, Stutman HR, Pysher TJ. Phaeohiphomycosis of the maxilloethmoid sinus caused by *Drechslera spicifera*: a new fungal pathogen. *Laryngoscope* 1984;94:620-627.
40. Quraishi HA; Ramadan HH. Endoscopic Treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 117 : 29-34.
41. Mabry R; Manning S; Mabry S. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:31-5.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN