



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.**

TITULO

**MORTALIDAD EN PACIENTES CON MUCORMICOSIS INVASIVA EN EL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. REPORTE DE
CASOS.**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. LOURDES GUADALUPE PEDROZA TERÁN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

DR. VICTOR HUGO AHUMADA TOPETE

MEXICO, DF

FEBRERO 2016



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.



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

GUILLERMO FLORES PADILLA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES. CMN SIGLO XXI.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, porque eres mi mayor admiración, mi motivación, mi mejor compañero y el pilar más importante en esta trayectoria. Gracias por tu apoyo en todo momento durante estos 4 años, por las noches que pasamos juntos estudiando, por apoyarme en análisis estadístico de este trabajo cuando podrías haber estado descansando, nadie mejor que tú puede comprender lo que esto significa. Es a ti es a quien dedico este pequeño logro.

A mis padres y hermanas que incondicionalmente siempre están conmigo y me han impulsado en este camino desde el inicio, porque siempre han sabido el valor de cumplir un sueño, por entregarme las alas para poder volar. Sin importar la distancia, siempre están conmigo en todo momento. Doy gracias a Dios por permitirme contar con ustedes.

A mi asesor, el Dr. Anda, por su comprensión, paciencia, respeto y sobre todo por las enseñanzas adquiridas durante este proceso que surgió durante un pase de visita hace poco más de un año. Gracias.

A mis compañeros de residencia, Edith, Nidia, Cristina, Karla, Megan, Pablo, Escamilla, Libia, Carlos Rincón y Tomás, que forman parte de mi familia, con quienes compartí todo, por fin llegamos a la meta, es no es el fin, es el comienzo de algo mejor. Los extrañaré, los llevo en mi corazón.

Al Dr. Guillermo Flores Padilla, nuestro jefe de servicio por su gran apoyo, conocimiento y empatía que nos brindó en este tiempo.

Al Dr. Haiko Nellen Hummel, que aunque ya no se encuentra en este hospital tuvo la oportunidad de conocer como jefe del servicio de Medicina Interna, gracias por transmitirnos su humanismo, gran conocimiento y experiencia, nos hizo mucha falta.

A los doctores: Dra. Aburto, Dr. Ayala, Dr. Malagón, Dra. Chong, Dra. Noyola, Dra. Ramírez de Aguilar, Dr. Laredo, que forman parte del gran equipo de Medicina Interna, quienes contribuyeron en mi formación académica, de cada uno me llevo lo mejor, gracias por todo.

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEORICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
HIPOTESIS.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44

Resumen.

Mortalidad en pacientes con Mucormicosis Invasiva en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Reporte de Casos.

Antecedentes. La mucormicosis es una infección emergente causada por hongos de orden mucorales, tiene una incidencia a nivel mundial de aproximadamente 1.7 casos por cada millón de habitantes. Es frecuente en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con diabetes mellitus descontrolada, acidosis, tratamiento con deferoxamina o esteroides, desnutrición, trauma cutáneo, neoplasias hematológicas o trasplantados. Entre los sitios más frecuentes destacan forma rino-orbito-cerebral 66%, pulmonar 16%, cutánea 10%, gastrointestinal y diseminada. La tasa de mortalidad es elevada, se requiere un manejo multidisciplinario, con tasas de supervivencia sin tratamiento de tan solo el 3%, influyendo en el pronóstico el diagnóstico temprano, tratamiento médico y quirúrgico óptimo y temprano. En nuestra unidad de tercer nivel, no disponemos de estadísticas adecuadas para el entendimiento de la mortalidad y factores asociados al mismo.

Objetivo general: Determinar la frecuencia de casos de mucormicosis invasiva en el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI. Así como determinar las características epidemiológicas y mortalidad de los pacientes con esta infección micótica.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, de serie de casos de pacientes con mucormicosis invasiva en los últimos 5 años, en el Hospital de Especialidades CMN siglo XXI.

Resultados: Fueron un total de 11 pacientes, el promedio de edad de los once pacientes fue de 57.09 años (+/- 10.5), con predominio del sexo femenino (63.6%). El principal factor de riesgo que se encontró en todos los pacientes fue Diabetes Mellitus Tipo 2 (100%), con HBA1C promedio de 12.1% (+/-3.7), la principal enfermedad asociada fue la hipertensión arterial sistémica (82.8%) y enfermedad renal crónica (27.3%), el sitio de afección más común fue pansinusal (18.2%), seguido de localización rino- orbital (36.4%), rino-cerebral (18.2%) y rino-orbito-cerebral (18.2%). Todos recibieron manejo con anfotericina B desoxicolato, y solo 9 recibieron manejo quirúrgico. El promedio de días transcurridos desde el inicio de síntomas al momento del diagnóstico fue de 21.91 días y del tiempo de intervención quirúrgica posterior al diagnóstico fue de 52.36 hrs. El promedio de estancia hospitalaria fue de 21.82 días, con una mortalidad global del 72.7% y una sobrevivida a los 60 días del 24.2%.

Conclusiones: El tiempo al diagnóstico, cirugía completa y la puntuación APACHE mostraron mejor significancia en cuanto a la mortalidad, sin embargo, se requiere la realización de nuevos estudios prospectivos, con un mayor número de muestra para confirmar esta relación.

1. INTRODUCCIÓN.

La mucormicosis es una infección emergente causada por hongos de orden mucorales. Es una de las tres principales micosis, después de la candidiasis y aspergilosis, en orden de importancia. Este tipo de infección es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos y en un porcentaje muy bajo se han reportado casos en personas sin factores de riesgo asociado (1,2).

Es una infección con alta tasa de mortalidad que requiere un manejo multidisciplinario oportuno, se ha reportado una supervivencia sin tratamiento de tan solo el 3%, esto va a depender de diferentes factores como el sitio anatómico de afección, el tiempo de inicio en el tratamiento, el manejo antimicótico establecido y del tratamiento quirúrgico radical, los cuales en su conjunto llegan a reducir la mortalidad aproximadamente en un 44% cuando se instaura un tratamiento oportuno. (3)

De aquí nace la importancia de evaluar la mortalidad de los casos reportados en nuestro hospital en los últimos años, ya que nuestra unidad es considerada como un centro de referencia para manejo de esta enfermedad; con la intención de diferenciar los factores de riesgo independientes para un peor pronóstico a los ya conocidos y ofrecer un manejo de manera oportuna, con la intención de disminuir la mortalidad de los casos reportados en nuestra unidad.

2. MARCO TEÓRICO.

La mucormicosis se conoce desde mediados del siglo pasado, los hongos *zigomicetos* siguen siendo un enigma y fueron culpados en la antigüedad por varias enfermedades como la anemia perniciosa, carcinoma y micetoma. Desde su descubrimiento se ha demostrado la predilección de la infección en pacientes inmunosuprimidos especialmente diabéticos, el manejo anti fúngico así como quirúrgico radical ha sido propuesto por muchos autores desde entonces (3, 4, 5). Sabemos bien que esta enfermedad tiene un alta mortalidad en pacientes en aquellos que se retrasa el diagnóstico o no se logra instaurar un manejo temprano adecuado. Por lo que podemos decir que el manejo de esta enfermedad y su pronóstico es tiempo dependiente. En nuestro hospital la mayor parte de los pacientes en los que se ha documentado la enfermedad son referidos de unidades de primero y segundo nivel generalmente

provenientes de otras ciudades, lo cual es un inconveniente para poder impactar en el desenlace fatal.

2.1 INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En términos generales, algunos autores comentan que la incidencia de mucormicosis a nivel mundial es de aproximadamente 1.7 casos por cada millón de habitantes. En otra literatura varía de un 0.4 a 1.2 casos por millón de habitantes (6). En Europa, existe un grupo de trabajo quienes cuentan con un sistema electrónico de registro de casos de mucormicosis, el cual es coordinado por la Confederación Europea de Micología Médica (European Confederation of Medical Mycology) y la sociedad internacional de micología humana y animal (International Society for Human and Animal Mycology), (ECMM/ISHAM Working Group on Zygomycosis), el cual se inició en el 2004 con el objetivo de llevar un mejor registro de los casos de mucormicosis en las diferentes ciudades de Europa. En un estudio multicéntrico de 10 años Bitar et al mostraron en Francia la incidencia de mucormicosis es de 0.7 casos / millón en 1997 con un incremento hasta 1.2 casos por millón en el 2006 (1,9). En India la incidencia llegó a ser de 13 casos por cada año en un periodo comprendido de 1990 a 1999, la cual se incrementó a 36 casos por cada año del 2000 al 2004, con mayor incidencia en los años 2005 al 2007 con 50 casos por año, siendo los pacientes con diabetes descontrolada el grupo de alto riesgo.

La red de vigilancia en infecciones asociadas a trasplantes reportó que la incidencia de mucormicosis en pacientes post trasplantados de células hematopoyéticas es del 9%. Aquellos pacientes que reciben profilaxis con voriconazol, terapia empírica por neutropenia o ambas, el riesgo de presentar infección por mucormicosis es del 0-8.9%, 0.5% y 4.3% respectivamente. Sin embargo, no solo el uso de voriconazol se encuentra relacionado, otros anti fúngicos como caspofungina, fluconazol se han visto relacionados en pacientes post-trasplantados o con enfermedad maligna. Un estudio más reciente en una población en España se encontró una menor incidencia de 0,43 casos / millón de habitantes o 0.62/100 000 ingresos hospitalarios. En la minoría de los casos, se han presentado este tipo de infecciones en pacientes inmunocompetentes y cuando eso ocurre, generalmente está relacionado a infección por *Apophysomyces elegans*, en lesiones cutáneas y enfermedad rino-orbita-cerebral. (9). Se ha observado que la enfermedad rinocerebral es con más frecuencia en los pacientes con diabetes (33%) en comparación con los pacientes que sufren de una enfermedad maligna (4%). La tasa de

supervivencia es del 3% en los casos que no reciben tratamiento y del 61% de los casos tratados con anfotericina B desoxicolato, para los que sólo reciben cirugía supervivencia es del 57% y el 70% para los casos en los que los pacientes fueron tratados con tanto la terapia antifúngica y cirugía (8).

Hay varios factores que limitan la capacidad de precisión para determinar la incidencia exacta de la mucormicosis. Las tasas de autopsia, considerada como “estándar de oro”, han ido en descenso continuo a nivel mundial durante las últimas décadas. Sin embargo, la mucormicosis sigue siendo una enfermedad poco común, incluso en pacientes de alto riesgo, y representa el 8-13% de todas las infecciones por hongos se encuentran en autopsia en estos pacientes. La evaluación de la prevalencia post-mortem es 10-50-veces menos frecuente de la candidiasis o la aspergilosis con una frecuencia de 1-5 casos por cada 10 000 autopsias. (6).

En México, desafortunadamente no hay evidencia de registros donde se documente con exactitud la incidencia y prevalencia de mucormicosis. Por lo que nos apegamos a las referencias internacionales para tener un panorama general de esta enfermedad.

2.2 ETIOLOGIA

La mayoría de las infecciones por mucormicosis en humanos son causadas por las especies de Mucorales; entre los que se encuentran: *Rhizopus*, que es el más común encontrándose hasta en el 70% de los casos, *Lichtheimia* (conocida como *Absidia* y *Mycoclados*) y *Mucor*. De las especies del genero Zigomicetos se encuentran: *Rhizomucor*, *Saksenaea*, *rhizopodiformis*, *Cunninghamella* y *Apophysomyces elegans*. Los hongos de la orden Entomophthorales son poco comunes, encontrándose con mayor frecuencia en áreas tropicales. (7)

Entre los principales factores de riesgo ya documentados para adquirir la enfermedad se encuentran: post-trasplante de órgano sólido, enfermedades malignas hematológicas, diabetes mellitus descontrolada, sobrecarga de hierro, trauma severo, uso de corticosteroides, uso de drogas intravenosas, desnutrición, neutropenia severa, entre otras como insuficiencia renal, cirrosis hepática y altas dosis de esteroides, trauma, secundario a accidentes, cirugía mayor o quemaduras (5,11,12,13). En pacientes diabéticos descontrolados, hasta un 70% tiene cetoacidosis, de hecho se piensa que el hongo prospera en un medio ácido rico en glucosa, gracias a su sistema de reductasas de cetonas (14, 15,16).

La acidosis metabólica es el factor principalmente relacionado para esta infección, ya que impide la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, disminuye la actividad fagocítica y disminuye la actividad inflamatoria local constituyendo un medio excelente de cultivo para el crecimiento de estos mucorales. Así se genera un círculo vicioso: infección-infarto-necrosis-infección, favoreciendo el crecimiento de otros gérmenes oportunistas (5, 11, 12,13).

La ingesta de deferoxamina, que es el antídoto para la intoxicación por hierro, es un derivado del *Streptomyces pilosus*, forma un complejo y actúa como cofactor para el crecimiento de zygomycetos. Se ha encontrado que en la acidosis existe una incapacidad para la unión del hierro a la transferrina, lo cual en pacientes con cetoacidosis tienen en parte una mayor cantidad de hierro sérico libre lo cual también incrementa la posibilidad de desarrollar la enfermedad (26,27).

2.3 CARACTERISTICAS CLINICAS

La mucormicosis se puede clasificar según su localización en seis diferentes tipos: 1) Rino-orbito-cerebral 66%, 2) Pulmonar 16%, 3) Cutánea 10%, 4) Gastrointestinal, 5) Diseminada, 6) Presentación no habitual. Los pacientes que se encuentran en tratamiento con deferoxamina, comúnmente presentan afección pulmonar 28%, en pacientes que utilizan drogas intravenosas y los pos-trasplantados de órgano sólido se ha reportado afección cerebral en el 62% y 37-53% respectivamente

Las manifestaciones clínicas más comunes son letargo, cefalea, disminución de la agudeza visual, proptosis, obstrucción nasal, secreción nasal serosanguinolenta, celulitis periorbitaria, afección de los pares craneales III, IV y VI, con ptosis, dilatación pupilar, oftalmoplejía y síndrome de fisura orbitaria superior, la mucosa nasal tiene coloración negro grisácea por infarto tisular. Los pares craneales V y VII se afectan más tardíamente, cuando la enfermedad avanza afectando el sistema nervioso central, puede causar meningitis, convulsiones, coma y muerte (2, 17,18).

Es un hongo angiotrófico que tiene predilección por la lámina interna de los vasos, especialmente las arterias y eventualmente puede invadir venas y linfáticos. De las complicaciones intracraneales se puede presentar como: absceso epidural o subdural, trombosis más comúnmente del seno cavernoso, en menor frecuencia trombosis del seno venoso (2, 9, 15,18).

En los casos en que hay afección pulmonar, se presenta con fiebre refractaria a antibióticos, tos, dolor pleurítico, disnea, bronquitis, bronconeumonía, embolia pulmonar,

neumonía bilateral rápidamente progresiva, la invasión vascular puede condicionar hemoptisis y es más común en pacientes con enfermedades hematológicas (2, 38).

En la afección cutánea se presenta como eritema, induración de la piel, que progresa a necrosis y es más común en pacientes quemados, la aparición de lesiones necróticas debe hacer sospechar de infección por mucorales. La celulitis gangrenosa cigomicotica se puede observar en sitios de aplicación de insulina, inserción de catéteres o heridas quirúrgicas en pacientes diabéticos, leucémicos o trasplantados. La afección gastrointestinal es más rara, no tiene una presentación clínica característica, generalmente diagnosticada post-mortem, en algunos pacientes inmunocomprometidos pueden presentar fiebre, tiflitis y hematoquezia. (2,38).

2.4 DIAGNOSTICO:

La importancia de confirmar el diagnostico es la diferenciación entre hifas de *Aspergillus*. Identificar la especie y el género es de gran utilidad pronostica, debido a especies de tipo *Cunninghamella*, las cuales se han asociado a mayor mortalidad (34).

El Examen microscópico directo: observación del tejido preparado con cloruro de potasio al 10% para destruir elementos tisulares, mostrará presencia de hifas gruesas como cinta de 10-20 nm de diámetro, no septadas, con ramificaciones en ángulo recto. Pueden utilizarse diferentes tinciones, como hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff o tinción con metenamina de plata de Gomori, todas ellas sustentadas en la presencia de quitina y polisacáridos en la pared fúngica.

Cultivo: permite la identificación definitiva del microorganismo. Los mucorales son hongos filamentosos mono-mórficos que crecen rápidamente (entre 2 a 5 días) en la mayoría de los medios de cultivo Sabouraud.

Tinción fluorescente de calcoflúor: exhibe fluorescencia cuando se expone a luz ultravioleta, permitiendo delinear claramente los elementos fúngicos.

Biopsia: Se caracteriza por observar infartos, angiainvasión significativa e invasión neural en 90-100% de los casos. También se puede observar una respuesta inflamatoria predominantemente por neutrófilos en un 50%, piogranulomatosa 25%, o ausente en un 25%. Y en pacientes con mucormicosis pulmonar se encontró hemorragia intra-alveolar 85%, necrosis coagulativa 85% y hemorragia alveolar 85%. Hasta en un 60-66% de los casos se diagnostican mediante histopatología. (11)

Estudios de imagen: Se caracteriza por destrucción irregular de las paredes óseas de los senos paranasales. Tanto la Tomografía computada como la resonancia magnética se pueden utilizar para detectar la extensión de la invasión.

- La tomografía revela la implicación de los tejidos blandos, engrosamiento de la mucosa, la erosión ósea y la necrosis (un hallazgo tardío y un signo de mal pronóstico), complicación intracraneal y del seno cavernoso.
- La resonancia magnética proporciona una mejor delimitación de la participación de los vasos sanguíneos y extensión intracraneal de la infección, infiltración de la grasa orbital y las zonas de celulitis en párpados se pueden observar más claramente a su vez ayuda en la planificación de la cirugía. (11)

2.5 TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento consiste en el diagnóstico oportuno, control o reversión de los factores predisponentes, manejo quirúrgico agresivo y manejo antimicótico coadyuvante. Se ha descrito que si se pospone por más de 6 días después del diagnóstico tiene un impacto negativo duplicando la mortalidad a las 12 semanas. En el caso del tratamiento crónico con esteroides, en pacientes con mucormicosis debe evitarse su uso, si esto no es posible, la dosis debe ser reducida al mínimo necesario. Respecto a tratamiento con quelantes de hierro, de ser posible suspender uso de deferoxamina. En pacientes con acidosis metabólica la corrección de la misma es vital, en diabéticos descontrolados se deberá mantener el control de la glucemia.(10, 12, 22).

En un reporte de tesis realizado en el Hospital General de México por Ramírez et al, se intentó evaluar la prevalencia de colonización por hongos mucorales en la mucosa nasal mediante cultivo de hisopado de la mucosa nasal de pacientes asintomáticos con Diabetes descontrolada, sin embargo, los resultados no fueron significativos, por lo que no es una medida útil para prevención de la enfermedad y tratamiento profiláctico (19).

Los polienos son el tratamiento antifúngico de elección, con el uso de anfotericina desoxicolato las tasas de respuesta completa o parcial van de 0-60%, y las tasas de mortalidad varían de 39-70%, se relaciona con incremento en la mortalidad, prolongación en la estancia hospitalaria e incremento en los costos hospitalarios. Por otro lado, se conoce bien que con la formulación lipídica las tasas de respuesta son mayores de hasta un 32-100% y los rangos de mortalidad varían de 5% a un 61%. La ventaja principal de la anfotericina liposomal radica en una mejor penetración a sistema nervioso central, mayor

reducción en la carga fúngica, efectos inmunomoduladores y menos efectos nefrotóxicos (25, 28). En nuestro hospital contamos únicamente con anfotericina B deoxicolato.

La combinación de anfotericina B liposomal más caspofungina se ha descrito en muy unos pocos pacientes. Se tienen documentados diversos estudios de pacientes con mucormucosis tratados con anfotericina B liposomal y caspofungina con mejores tasas de respuesta que los tratados con anfotericina B liposomal sola (100 % vs 45%, $p = 0.02$) (27). Otras opciones terapéuticas que continúan en investigación, es el uso de deferasirox para reducir la sobrecarga de hierro, la cual ha mostrado beneficio en modelos murinos (12). El uso de estatinas también se ha investigado por sus efectos pleiotropicos, encontrando que la Lovastatina inhibe el crecimiento in vitro de *Rhizomucor pusillus*. El tratamiento de rescate con Posaconazol en enfermedad refractaria o intolerancia a la anfotericina ha demostrado tasas de respuesta completa y parcial, así como la supervivencia del 60-80%. Existen estudios donde se ha demostrado no ofrece mayor beneficio que uso de anfotericina B sola desoxicolato. El uso de inhibidores de calcineurina concomitante con anfotericina B o posaconazol, se ha visto puede tener un efecto sinérgico, sin embargo, otros estudios no han sido concluyentes, por lo que no ha sido bien establecido (10,29)

Otras opciones terapéuticas conocidas son el uso de oxígeno hiperbárico, el cual se ha reportado beneficio en un pequeño número de pacientes, en una revisión de 28 casos publicados tratados con oxígeno hiperbárico como complemento, la mortalidad fue sólo del 6% (10). También se han encontrado reportes de caso, con el uso de anfotericina intratecal, reportada en aquellos pacientes con abscesos cerebrales que fueron tratados exitosamente con cirugía seguido de anfotericina intratecal a través de reservorio de Ommaya, inyecciones intracavitarias e intraventriculares, con aparente buen resultado a largo plazo; lo que podría sugerir que la terapia intratecal temprana merece consideración adicional para infecciones fúngicas difíciles de tratar. (10, 17, 31, 35).

Aún se encuentran en investigación otras terapias alternativas como el interferón gama y el factor estimulante de colonias de granulocitos, se han estudiado encontrando actividad fagocítica in vitro. Únicamente se han encontrado reportes de casos. No encontrándose efectos tóxicos, sin embargo no hay estudios controlados, por lo que su uso es limitado. (35)

El manejo quirúrgico temprano con desbridación total de la lesión y las intervenciones quirúrgicas subsecuentes necesarias, son la clave para la escisión total del

tejido infectado, por lo que se considera la piedra angular para un tratamiento exitoso y garantiza una adecuada penetración del tratamiento antifúngico, a pesar de todas las opciones terapéuticas mencionadas el manejo quirúrgico radical en conjunto con anfotericina B liposomal dentro de los primeros seis días posterior al diagnóstico es como se ha reportado remisión de la enfermedad. Debido a la gran destrucción de tejidos desvitalizados que condiciona la enfermedad y dependiendo la extensión de la misma estas cirugías llegan a ser mutilantes para los pacientes, y requerirán más de una intervención para su erradicación; en caso de sobrevivida la cirugía reconstructiva será el siguiente paso. (7, 20, 23, 38).

Desafortunadamente en nuestro hospital nos vemos enfrentados ante barreras que impiden el actuar de manera oportuna y radical, y por otro lado el desconocimiento de la evolución natural de la enfermedad; desde el envío tardío del paciente, multitratamientos antibióticos previos sin respuesta en unidades de primer nivel, hospital general de zona, y una vez ingresado a nuestro hospital de tercer nivel, el paciente espera toma de decisiones conjuntas de varias especialidades para ser sometido a manejo quirúrgico, debido a que no hay una guía donde se establezca que en base a la extensión de la enfermedad debe ser o no candidato a cirugía.

2.6 MORTALIDAD Y MUCORMICOSIS

La tasa global de mortalidad en pacientes con mucormicosis se ha reportando hasta en un 44% en pacientes diabéticos, 35% en pacientes sin enfermedad concomitante, 66% en pacientes con enfermedad maligna, las cuales se incrementan hasta un 98% si la infección es diseminada, 85% en enfermedad gastrointestinal y 76% pulmonar. Como ya hemos mencionado, el diagnóstico oportuno, la intervención quirúrgica temprana y terapia antifúngica, son la triada clave que impactará en la evolución y pronóstico de los pacientes la cual debería establecerse dentro de los primeros días posteriores al diagnóstico, para evitar se duplique la mortalidad a las 12 semanas (10).

Las tasas de letalidad han variado en los diferentes estudios y también de acuerdo a diferentes condiciones subyacentes y la localización de la enfermedad, con tasas mucho más altas entre los pacientes con enfermedad hematológica, neoplasias malignas, infección diseminada y la terapia antifúngica sola.

En México, en un reporte de tesis realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social), donde se evaluó la sobrevivida de los

pacientes con mucormicosis durante 12 años, se encontró que de los 31 pacientes con diagnóstico confirmado de mucormicosis rinocerebral, tuvieron una supervivencia de tan solo el 58.07%, y el 13% de los fallecidos fueron diagnosticados por autopsia (41).

En un estudio publicado por Barrón Soto et al, realizado en el Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, se evaluaron 24 pacientes con mucormicosis rinoorbitaria, de 1996-1998, todos diabéticos tipo II descompensados, algunos con enfermedad concomitante como hepatopatía alcoholo-nutricional, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal aguda y artritis reumatoide, los cuales fueron sometidos a cirugía específica para cada tipo de afección, tratamiento con anfotericina B. Sin embargo, no se especifica tiempo de inicio de tratamiento, si el manejo quirúrgico requirió varias intervenciones, y si fue exitoso, así como no especifican dosis, y/o tratamiento concomitante. Únicamente se evaluó la mortalidad, reportada en 54% de los pacientes, predominio en hombres y de ellos dos presentaban comorbilidad asociada ya sea hepatopatía o insuficiencia renal; con una supervivencia solo del 30%. (23)

En otro estudio realizado en el Hospital Juárez de México, en una revisión retrospectiva de 13 casos provenientes del DF, Estado de México y Veracruz, en un periodo de cinco años, donde la forma más común fue la afección rino-cerebral, reportaron una mortalidad del 61.6%. Sin embargo, en este estudio se han detectado importantes sesgos, por lo que sus resultados son poco confiables (19).

Se han descrito varios estudios prospectivos con el interés de evaluar esta situación. En Europa la revisión de 929 casos realizada durante 1940 al año 2003, la mayoría de los pacientes fueron tratados quirúrgicamente en conjunto con anfotericina B liposomal, en el análisis multivariado se demostró que la terapia antifúngica y la cirugía son independientemente asociados con la disminución en la mortalidad. (42). Por ejemplo, en un estudio retrospectivo que se realizó de enero del 2003 a noviembre de 2009 en un centro de quemados para adultos en Estados Unidos de América, se realizó la obtención de datos demográficos referentes a la infección o colonización fúngica de la herida por quemadura, evaluándose 12 pacientes quienes fueron tratados con antifúngico intravenoso y tópico (no especificándose tipo de fármaco) así como desbridamiento quirúrgico. En esta serie de pacientes la mortalidad atribuida a mucormicosis fue del 54,5% (es decir 6 de cada 11 pacientes). Lo que permitió concluir que la terapia quirúrgica agresiva debe llevarse a cabo además de la aplicación de protocolos estandarizados (38).

En un estudio realizado durante 10 años, en un periodo comprendido de 1992 al 2002, en Grecia, Petrikkos et al, en 24 pacientes los cuales fueron manejados con anfotericina liposomal, desbridación quirúrgica y corrección de los factores predisponentes; encontraron una mortalidad de un 54%, (13 de los 24 pacientes). Sin embargo, no se mencionaron las complicaciones presentadas durante el tratamiento, a excepción de úlceras por presión en pacientes diabéticos (1,6).

En otro estudio ya comentado previamente realizado por Bitar y cols, la mortalidad fue para pacientes con neoplasias hematológicas y mucormicosis (47.8%, 11/23pacientes) o trasplante de médula ósea (36.4%, 12/33 pacientes). En pacientes con inmunosupresión no-hematológica, diabetes o factores de riesgo no conocidos, las tasas de letalidad fueron 12.5% (8/64 pacientes), 9,3% (8/86pacientes) y el 4,2% (12/289 pacientes), respectivamente (9).

En el estudio RetroZygo, realizado en Francia, en un periodo comprendido del 2005 al 2007, encontraron una tasa de mortalidad en el día 90 de tratamiento del 44%, estos datos difirieron significativamente de acuerdo a la localización de la enfermedad; siendo del 25%, 79%, 48% y 22% en enfermedad rinocerebral, diseminada, infecciones pulmonares y cutáneas, respectivamente. Relacionado la mortalidad con el sitio de afección clínica, siendo mayor el porcentaje de mortalidad para la enfermedad diseminada (30).

En el estudio de Ambrosioni et al, que comprendido dos fases: la primera de 1989-2003 donde se reclutaron 19 casos y la segunda fase del 2003-2008 con 16 casos, la mortalidad global fue del 53% (10/19), con una tasa de mortalidad del 75% (9/12) en pacientes con tratamiento antifúngico solo y el 14% (1/17) en los que recibieron una combinación de tratamiento antifúngico y cirugía. Así como también se identificó como factor de riesgo independiente el antecedente de tratamiento con antifungico en 9 pacientes: (fluconazol (4), voriconazol + caspofungina (2), anfotericina B + caspofungina+ voriconazol (1), fluconazol (2), observando un incremento en el número de casos de mucormicosis a partir del 2003 (21). El tratamiento eficaz de la mucormicosis es un reto, en este estudio la eliminación completa de las lesiones infectadas de manera significativa mostró mejoría en los resultados (HR: 0,18, IC del 95%: 0,03 a 1,05).

Roden et al también informó que la cirugía está asociada con una disminución del riesgo de mortalidad (OR: 0.24, IC 95%: 0.15 a 0,37). Del mismo modo, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados mucormicosis pulmonar con cirugía y agentes antifúngicos fue del 11%, significativamente más baja que la tasa de mortalidad del 68%

para los pacientes tratados con agentes antifúngicos únicos ($P = 0,0004$). Estos resultados sugieren que el amplio desbridamiento del tejido infectado es necesario para minimizar la mortalidad en mucormicosis. (2)

Como podemos ver son varios los estudios realizados a nivel mundial que en general han demostrado que el tratamiento anti fúngico/quirúrgico en conjunto reduce la mortalidad de manera exponencial. Con poca o nula evidencia del manejo de esta enfermedad en nuestro país. Los factores independientes asociados con un mal resultado no han sido bien definidos. Sin embargo, es importante destacar, algunas desventajas que estos estudios conllevan, ya que son estudios retrospectivos, en los cuales existe información ha sido limitada a los datos recabados, realizados generalmente en un solo centro; por lo que se puede considerar necesario la realización de estudios futuros multicéntricos en los que se pueda establecer una adecuada incidencia y especificar otros factores de riesgo relacionados con la mortalidad.

2.7 COSTOS

Por otro lado, consideramos de relevancia una condición que impacta a cada institución en el manejo de estos pacientes, refiriéndonos a los altos costos que se generan en el tratamiento de pacientes con mucormicosis. En un estudio realizado en Boston, Estados Unidos, la infección por mucormicosis represento tan solo el 0.01% de las hospitalizaciones en un periodo comprendido entre el año 2003 al 2010, las cuales incrementaron los costos por estancias prolongadas en 16.5 días, y costos hasta 65,526 dólares (44).

En México, en un reporte de tesis que ya se ha comentado con anterioridad, se realizó un análisis de costos en el manejo multidisciplinario de 20 pacientes con Micosis invasiva que fueron hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 2009-2012, encontrando que el costo total promedio fue de aproximadamente \$19, 573 pesos mexicanos en atención de urgencias, el gasto durante la hospitalización fue de \$256, 215.00 pesos con una estancia promedio de 26.5 días, dando un total aproximado de \$275,789.13 (33). Con lo anterior consideramos que si los pacientes son referidos de manera oportuna, instauramos un manejo farmacológico y quirúrgico radical adecuados, podríamos reducir los gastos por hospitalización prolongada y también los relacionados con las complicaciones hospitalarias, así como reducir los efectos adversos del tratamiento recibido.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Mucormicosis representa una patología que exige detección temprana, adecuada referencia a un centro de tercer nivel de atención en salud, tratamiento multidisciplinario temprano y seguimiento estricto por diversas especialidades médicas. La atención de estos casos en nuestra unidad hospitalaria (Hospital Especialidades CMN SXXI) ha incrementado en los últimos años, cada paciente exige la necesidad de un tratamiento coordinado, en pro de mejorar su pronóstico y días de estancia intrahospitalaria, en base de ello, surge la inquietud de determinar las características epidemiológicas de la población con esta patología y la mortalidad presentada. Estableciendo como preguntas de investigación: ¿Cuál es la frecuencia? ¿A cuánto asciende la mortalidad de pacientes con mucormicosis invasiva, atendidos en Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI? Y ¿Qué factores de riesgo se encuentran asociados al incremento de mortalidad en pacientes con mucormicosis invasiva en el hospital de Especialidades, CMN siglo XXI en los últimos 5 años?.

3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

La infección por mucormicosis en nuestro hospital representa una patología poco frecuente, que implica una mortalidad elevada per se, no conocemos con exactitud la incidencia, ni las cifras de mortalidad en los últimos años. Nuestro hospital se puede considerar un centro de referencia existiendo mayor concentración de casos, los cuales ingresan referidos de otras unidades hospitalarias para recibir tratamiento especializado, en la mayoría de los casos, bajo tratamientos paliativos previos, o posterior a intervenciones no satisfactorias, siendo el común denominador en la mayoría de los casos el que se encuentren fuera del tiempo para un tratamiento oportuno según lo recomendado por las guías internacionales. Lo cual, como ya se mencionó, por cada día que se demore el inicio de tratamiento se incrementa el riesgo en la mortalidad, teniendo como rango aproximado que posterior a 6 días en el retraso del inicio del tratamiento médico-quirúrgico existe mayor mortalidad.

Consideramos que el inicio de tratamiento oportuno en varias ocasiones no se encuentra directamente controlado en nuestro centro y dependemos de la zona de donde son referidos los pacientes y el tiempo de traslado. Pero podemos proponer estrategias de prioridad en el manejo multidisciplinario al ingreso del paciente en nuestra unidad.

Por otra parte, el análisis de las comorbilidades que presenta cada paciente y el manejo adecuado de las mismas contribuye en gran parte a la estabilización del paciente, así mismo como la vigilancia de los efectos adversos farmacológicos y complicaciones quirúrgicas que se pudieran presentar; son condiciones importantes para asegurar el manejo integral del paciente. Lo cual se considera como parte esencial del tratamiento contribuyendo a mayor impacto en la disminución de la mortalidad.

Tenemos elementos suficientes para establecer que en nuestro hospital la mucormicosis invasiva es una patología que pese a su baja frecuencia amerita un abordaje pronto, eficaz y multidisciplinario. Esta bien documentado que el retraso en su atención se asocia a mayor estancia intrahospitalaria e incremento notable en la morbimortalidad, impactando significativamente en los costos en atención en salud. De tal forma, que es importante en nuestro hospital establecer la perspectiva actual de mucromicosis, para describir en primera instancia la frecuencia de presentación de estos casos, así como las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes y finalmente los factores asociados a los diversos desenlaces clínicos. Este estudio generará información adecuada para promover una referencia temprana e inicio del tratamiento multidisciplinario oportunamente, así como la prevención y tratamiento de las complicaciones. Además, permitirá proponer a las autoridades contar con los recursos y fármacos adecuados para el tratamiento, los cuales en varios estudios clínicos han demostrado superioridad, con mejor respuesta terapéutica, que si bien, tienen mayor costo, al englobar el gasto total del tratamiento multidisciplinario que requieren los pacientes son menores los costos, y reducen los días de estancia hospitalaria.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Dado que es un trabajo descriptivo (serie de casos), no requiere hipótesis de trabajo.

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

5.1 Objetivo General.

- Determinar la frecuencia de casos de mucormicosis invasiva en el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI.

5.2 Objetivos específicos:

- Determinar la mortalidad en pacientes con mucormicosis invasiva ingresados en los últimos 5 años en el Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI.
- Determinar las complicaciones asociadas a mucormicosis invasiva (morbilidad) en pacientes con mucormicosis invasiva en los últimos 5 años.
- Determinar los sitios de infección más frecuentes en pacientes con mucormicosis invasiva.
- Determinar las características demográficas de los pacientes con mucormicosis invasiva.

5.3 Objetivos secundarios:

- Determinar los efectos adversos asociadas a la terapia farmacológica antimicótica en pacientes con mucormicosis invasiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
- Determinar las secuelas de pacientes con resolución del cuadro de mucormicosis invasiva en los últimos 5 años.

6.0 MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 Tipo de estudio: De tipo descriptivo. Correspondiente a serie de casos. La captura de datos en cuanto temporalidad es de tipo retrolectivo en los últimos 5 años.

6.2 Universo de Trabajo. El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La población estudiada se conformó por pacientes derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico a su ingreso o durante su estancia intrahospitalaria de mucormicosis invasiva en los últimos 5 años.

6.3 Criterios de Selección de la Muestra:

a) Criterios de Inclusión.

- Pacientes ingresados al Hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de mucormicosis confirmado mediante impronta, biopsia o cultivo.
- Pacientes finados en el Hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de mucormicosis confirmado mediante impronta, biopsia o cultivo.
- Pacientes de ambos géneros
- Mayores de 18 años.

b) Criterios de Exclusión.

- Pacientes con sospecha de mucormicosis sin evidencia diagnóstica mediante impronta, cultivo y/o hallazgo histopatológico.

c) Criterios de Eliminación.

- Pacientes sin expediente clínico.

6.4 Cálculo del Tamaño de la Muestra.

Dado que es un estudio descriptivo de serie de casos y no fue necesario plantear hipótesis, no fue necesario el cálculo de tamaño de muestra para comprobar hipótesis alterna y descartar hipótesis nula.

6.5 Determinación de Variables.

6.5.1 Variables: Infección por Mucormicosis Invasiva y comorbilidades (edad, género, diagnóstico, signos y síntomas, tratamiento, complicaciones).

A) Definición operativa de variables.

- **Infección por mucormicosis invasiva:** Infección por hongos oportunistas de tipo mucorales, que afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos, ocasionando necrosis de tejidos como senos paranasales, cerebro, pulmón, sistema gastrointestinal y piel.

- **Comorbilidades:** Es la *presencia* de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. Es el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.

Se registraron las siguientes comorbilidades:

- **Edad:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Variable cuantitativa, se registró en años.
- **Género:** conjunto de características diferenciadas que la sociedad asigna a hombres y mujeres. Variable nominal, dicotómica, se describió como masculino/femenino.
- **Lugar de referencia:** Lugar de procedencia del paciente. Especificando Ciudad, Estado.
- **Días de evolución desde el inicio de síntomas, diagnóstico e inicio de tratamiento:** Variable cuantitativa. Se registró en número de días, a partir del inicio del primer síntoma.
- **Diabetes descontrolada:** Glucemia en ayuno mayor a 140mg/dl. Variable cualitativa, dicotómicas. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Hipertensión descontrolada:** Tensión arterial sistémica mayor a 140/90mmHg. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Enfermedad renal crónica:** Pérdida progresiva de la función renal mayor a 3 meses. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No). (se especificará el estadio de acuerdo a MDRD/CK-DEPI en estadios clínicos: depuración calculada >90 ml/min/1.73m² estadio I, estadio II= 60-89 ml/min/1.73 m², estadio III= 30-59 ml/min/1.73m², estadio IV= 15-29 ml/min/1.73m², estadio V= <15 ml/min/1.73m². (Variable cualitativa ordinal)
- **Hepatopatía:** cualquier enfermedad que altere la función hepática normal. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No)
- **Neoplasia hematológica:** Grupo heterogéneo de enfermedades que afectan la sangre, el sistema linfático y médula ósea. (leucemias, linfomas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, síndrome mieloproliferativo). Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Inmunosupresión:** La inmunosupresión se define como la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato (la inflamación), que

puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional mediante el uso de medicamentos (llamados inmunosupresores) u otros tratamientos, como radiación o cirugía (ablación del bazo). Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).

- **Tratamiento con esteroides:** tratamiento durante el último mes con cualquier fármaco de la familia, prednisona, hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, fludrocortisona, etc. A cualquier dosis. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Tratamiento con deferoxamina:** tratamiento durante el último mes con quelante de hierro. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Post trasplante:** receptor de órgano, tejido o célula proveniente de otra persona viva/cadáverico. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No). Se especificará tipo de órgano recibido.
- **Enfermedad reumatológica:** Entidades clínicas de afectación localizada que dañan generalmente las articulaciones, huesos, músculos, tendones y fascias, etc., e incluso enfermedades con expresión sistémica. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Desnutrición:** Enfermedad causada por dieta inapropiada, hipocalórica, hipo proteica, se medirá con IMC menor a 18.5kg/m² o albumina menor a 3.5gr/dl. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Alcoholismo:** ingesta crónica de alcohol mayor a 30gr/día en hombres o 20gr/día mujeres, que genera dependencia del mismo. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).
- **Cetoacidosis:** Elevación en la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre. Generalmente mayor a 40mg de cetonas en orina y pH sanguíneo menor a 7.35. Variable cualitativa, dicotómica. Se midió como presencia (Si)/ausencia (No).

Respecto a características clínicas de la enfermedad:

Localización de la enfermedad: Sitio anatómico donde se localiza la enfermedad. Todas las siguientes son Variables cualitativas, nominales, dicotómicas, dependerán del sitio anatómico afectado y cada una se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO):

- **Rino-orbito-cerebral (rinocerebral, sinusal, sino-orbital):** compromiso a nivel de nariz, senos paranasales, ojos y cerebro.

- **Pulmonar:** estructura anatómica localizada en la caja torácica, considerando afección tanto de parénquima pulmonar como de vía aérea inferior desde tráquea bronquios, bronquiolos, etc. Se especificó si es resecable o no resecable la lesión como Si/No respectivamente.
- **Gastrointestinal:** Conjunto de órganos correspondientes al tubo digestivo desde la boca hasta el ano.
- **Cutáneo:** Afección de la piel con aparición de cualquier tipo de lesión relacionada con la infección por mucorales.
- **Diseminada:** Referente a afección multiorganica por diseminación hematogena, que comprometa más de 1 órgano o sistema.

Signos y síntomas:

- **Dolor:** experiencia sensorial o emocional desagradable asociada daño. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Fiebre:** temperatura mayor a 38.3C medida con termómetro. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Alteraciones visuales:** disminución de la agudeza visual que haya sido referida por el paciente o confirmada con medición con escala visual de Snellen. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Edema facial:** aumento de volumen de la cara, acompañado o no de eritema, aumento de calor local. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Edema orbitario:** aumento de volumen de los párpados, acompañado o no de eritema, aumento de calor local Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Parálisis facial:** incapacidad para la movilización de músculos faciales, Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Rinorrea purulenta:** pérdida de la transparencia de la secreción nasal siendo viscosa, color amarillo-verdosa-marrón, fétida. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Ptosia palpebral:** caída del párpado superior. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).

- **Necrosis:** Muerte patológica de cualquier tejido, con pérdida de su integridad, elementos citoplasmáticos, desnaturalización de proteínas. A la vista macroscópica se puede observar el tejido color negruzco. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Meningismo:** presencia de rigidez de nuca, fotofobia, y cefalea acompañado o no de Babinsky sucedaneos. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Alteración estado de alerta:** definida como desorientación, estupor o coma. Variable cualitativa, dicotómica, se registrará como presencia (si) o ausencia (no).
- **Crisis convulsivas:** Cambios físicos producidos secundario a disfunción cerebral por actividad eléctrica anormal. Ya sea tónico-clónica generalizada, parcial simple, compleja o ausencia. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Dificultad respiratoria:** presencia de disnea, acompañado de FR mayor a 25 rpm y/o saturación menor de 92%. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).
- **Dolor abdominal:** cualquier sensación de disconfort abdominal localizada en cualquier cuadrante del abdomen referida por el paciente. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (si) o ausencia (no).

Exámenes de laboratorio al ingreso, evolución y desenlace

- **Biometría hemática:** conteo sanguíneo sobre globulos rojos, blancos y plaquetas. variables cuantitativas, continuas. Se expresó como: Hb (g/dl), leucocitos ($10^3/uL$), neutrófilos ($10^3/uL$), linfocitos, plaquetas ($10^3/uL$). (cuantitativa discontinua)
- **Tiempos de coagulación:** perfil que refleja la función de la vía de coagulación, variables cuantitativas, continuas, se midió: TP, TPTa, INR (valores en segundos).
- **Química sanguínea/ Electrolitos:** pruebas sanguíneas que reflejan el metabolismo y equilibrio electrolítico del cuerpo. variables cuantitativas, continuas, se midió como: glucosa (mg/dl), urea (mg/dl), BUN (mg/dl), creatinina (mg/dl). Na (mEq/L), K (mEq/L), Cl (mEq/L), Mg (mg/dl), Po (mg/dl), Ca (mg/dl). Cuantitativa continua.
- **Pruebas de función hepática:** exámenes para valorar la funcionalidad del hígado. variables cuantitativas, continuas. Se midió como Bilirrubinas (mg/dl),

TGO/TGO, GGT, DHL (U/L), Colesterol, triglicéridos, DHL, LDL (mg/dl), Albumina (gr/dl). Cuantitativa continua.

- **Hemoglobina glucosilada:** se midió como: heteroproteína sanguínea que resulta de la unión de la hemoglobina a glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones acidas en el carbono 3 y 4. Expresa el control de pacientes diabéticos en los últimos 3 meses. variable cuantitativa, continuas se midió en porcentaje: HBA1C (%).
- **Panel viral VHC, VHB, VIH:** pruebas realizadas para detección de infección por virus hepatitis B o C y/o virus de inmunodeficiencia humana. variable cualitativa, dicotómica, se midió como: positivo / negativo.(cualitativas nominales)
- **Desequilibrio ácido base:** trastorno del estado ácido base: Acidosis metabólica, Alcalosis metabólica, acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria- variables cualitativas, se midió como Ausencia (NO) /presencia (si).
- **Deficiencia de hierro:** hierro sérico menor a 80ug/dl hombre y < 60ug/dl mujer. variable cualitativa, dicotómica, se midió como ausencia (no)/presencia (si).
- **Sobrecarga de hierro:** hierro sérico >180ug/dl hombre y > 160ug/dl mujer variable cualitativa, dicotómica, se midió como ausencia (no)/ presencia (si).
- **Impronta, cultivo, histopatológico positivo para mucorales:** estudios diagnósticos para mucormicosis en muestra de tejido. Variables cualitativas dicotómicas, se registraron como positivo o negativo para la presencia de hifas de mucorales.

Hallazgo radiológico:

- **Erosión ósea:** pérdida de la solución de continuidad del hueso. Variables cualitativas, dicotómicas, se expresó como presencia (si)/ ausencia (no).
- **Ocupación senos paranasales:** ocupación de contenido líquido en cavidades nasosinusales. Variables cualitativas, dicotómicas, se expresó como presencia (si)/ ausencia (no).
- **Afección ocular:** aumento de volumen ocular, aumento de volumen de músculos periorbitarios o grasa periorbitaria. Variables cualitativas, dicotómicas, se expresó como presencia (si)/ ausencia (no).

- **Infiltrados pulmonares:** Ocupación alveolar manifestada por patrón reticular, intersticial, reticulonodular, micronodular, macronodular, consolidación. Variables cualitativas, dicotómicas, se expresó como presencia (si)/ ausencia (no).
- **Derrame pleural:** Ocupación de líquido en el espacio pleural. Variables cualitativas, dicotómicas, se expresó como presencia (si)/ ausencia (no).
- **Afección cerebral:** absceso cerebral en cualquiera de sus fases, evento vascular cerebral isquémico/hemorragico, reforzamiento leptopaquimeningeo. Variables cualitativas, dicotómicas, se expresó como presencia (si)/ ausencia (no).

Tratamiento farmacológico recibido: (anfotericina B, fluconazol, caspofungina, posaconazol, cámara hiperbárica, estatinas, antimicrobianos): Variable cualitativa, nominal, dicotómica, de acuerdo al tratamiento recibido se registró para cada uno como (SI) en caso de haberlo recibido y (NO) en caso de no haber sido administrado.

Otras Complicaciones:

- **Trombosis seno cavernoso:** presencia de obstrucción al flujo sanguíneo en el seno cavernoso, variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **IAM:** lesión, isquemia o necrosis cardiaca que se desarrolle durante su hospitalización confirmada con EKG y elevación de enzimas cardiacas variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Trombosis retiniana:** obstrucción de la vena central de la retina, variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **EVC:** isquemia cerebral o hemorragia cerebral durante la estancia hospitalaria. variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Absceso de cuello profundo:** presencia de colección purulenta a nivel de los espacios de las estructuras del cuello. variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Sobreinfección bacteriana:** crecimiento bacteriano en sitio de afección por primoinfección secundaria a mucorales. variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Infección nosocomial:** Infección que se desarrolla durante la estancia hospitalaria, posterior a 3 días de su ingreso por patógenos hospitalarios, variable

cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO). En caso de ser positivo se especificó el sitio de localización.

- **Herniación Cerebral:** desplazamiento por presión del sitio anatómico de una estructura cerebral, variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Edema cerebral:** acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares del cerebro, evidenciado en estudio de imagen. variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Choque séptico:** TAM menor a 65mmHg que no responde a líquidos requiriendo uso de vasopresores. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Lesión renal aguda:** elevación de creatinina mayor a 0.3mg/dl o 1.5-2 veces por encima de su rango basal. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Arritmias.** Evidencia de electrocardiograma de ritmo no Sinusal, arritmias supraventriculares o ventriculares, bloqueos de rama. variables cualitativas, dicotómicas, se registraron como presencia (SI)/ ausencia (NO).

Autopsia: examen realizado mediante disección postmortem. Variable cualitativa, dicotómica, se registró de en caso de haberse realizado: Si y en caso de contrario: No

Electroencefalograma: monitoreo de la actividad eléctrica del cerebro. Variable cualitativa, dicotómica. Se registró como normal o anormal.

Efectos adversos relacionados con el tratamiento:

- **Anafilaxia:** reacción de hipersensibilidad localizada o generalizada (mediación inmune), de instauración súbita posterior a la administración a un fármaco. Fiebre, Rash, angioedema, hipotensión/hipertensión, choque anafiláctico, etc. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como Si (presencia) o No (ausencia).
- **Nefrotoxicidad:** elevación de creatinina por encima de 0.3mg/dl o mayor a 1.5-2 veces por encima del valor basal posterior a inicio de anfotericina B a pesar de adecuada hidratación. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como Si (presencia) o No (ausencia).

- **Hepatotoxicidad:** alteración en el funcionamiento hepático, traducida como elevación de bilirrubinas, transaminasemia, alteración de coagulación en relación con la administración de anfotericina B. se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Acidosis tubular renal:** incapacidad renal para la eliminación de hidrogeniones, manifestada por pH urinario ácido, acidosis tubular de tipo distal, acompañada de desequilibrio electrolítico (generalmente hipocalcemia) y acidosis metabólica. se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).
- **Desequilibrio hidroelectrolítico** definida como electrolitos por fuera de su valor normal ya sea alguno de los siguientes mencionados: (Na 135-145, K 3.5-4.5, Cl 95-110, MG 1.6-2.6, Po 2.7-4.5 y Ca 8.5-10.5). variable cualitativa, dicotómica, se registró como presencia (SI)/ ausencia (NO).

TIPO DE CIRUGÍA: referido al tipo de procedimiento realizado, el cual puede variar en cada paciente. Variable cualitativa, dicotómica, se registró como sigue:

- No cirugía: pacientes que no fueron intervenidos quirúrgicamente.
- Cirugía Completa: intervención quirúrgica que puede ser en varios tiempos con la finalidad de retirar todo tejido afectado.
- Cirugía Incompleta: intervención en la que no se logró desbridar todo el tejido afectado.

APACHE al ingreso: Escala de medición del estado de gravedad del paciente. Variable cuantitativa. Se registró en valores de 1-71 puntos

Desenlace: resultado final de la enfermedad. Variable cualitativa, se registrará como muerte (si/no), vida (si/no).

Mortalidad: Tasa de mortalidad general es la proporción de personas que fallecen respecto al total de la población, la tasa de mortalidad particular se refiere a la proporción de personas con una característica particular que mueren respecto al total de personas que tienen esa característica.

6.6 Análisis Estadístico.

El análisis estadístico se realizó utilizando las herramientas generadas por el programa estadístico SPSS versión 21. Para el análisis de las variables cuantitativas

se utilizará estadística descriptiva con expresión en medias/ medianas y sus medidas de dispersión (desviación estándar/rangos) de acuerdo a su distribución. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes. Para la determinación de la asociación de variables independientes con el desenlace (mortalidad) se establecerán mediante tablas de 2x2 la determinación de Odds ratio a fin de establecer asociación entre las mismas.

7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

- Se realizó una revisión de las libretas de censos del servicio de Medicina Interna durante el periodo 2009-2014, de donde se obtuvieron el nombre, número de afiliación y diagnóstico.
- Los datos como características demográficas, comorbilidades, localización de la enfermedad, signos y síntomas, evolución y desenlace del paciente se obtuvieron de la revisión detallada del expediente clínico de cada paciente con diagnóstico de mucormicosis entre el tiempo comprendido 2009-2014 en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- En caso de fallecimiento se acudió al archivo muerto para la revisión del expediente.
- La revisión complementaria de expediente electrónico del IMSS no fue necesaria.
- Se realizó una revisión de sistema electrónico de laboratorio y del sistema electrónico de radiología (IMPAX) en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Se realizó también revisión de la libreta y sistema electrónico de registros en el laboratorio de micología durante el periodo 2009-2014.
- Se revisaron las libretas de registros de biopsias de patología durante el periodo 2009-2014.

8. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN.

El presente protocolo cumplió con los requerimientos éticos para la investigación clínica: VALOR: Los resultados arrojados en la presente investigación repercutirán de forma significativa en el tratamiento integral y multisistemático de estos pacientes, con el objeto de favorecer la disminución de mortalidad. Se planea generar con los resultados la divulgación entre unidades de segundo nivel para optimizar el diagnóstico temprano y por supuesto la referencia temprana. VALIDEZ CIENTÍFICA Pese a que es un reporte de casos, este estudio se puede considerar como la base para análisis

susbecuentes con objeto de tener un mayor numero y expresar medidas de asociación significativas que tengan un impacto favorable en la atención médica. SELECCIÓN JUSTA DE SUJETOS. Los expedientes seleccionados constituyeron todos aquellos con diagnóstico de mucormicosis (cultivos positivos, frotis positivos o hallazgos histopatológicos positivos) por lo que no se discriminó a ningún paciente en la selección. RELACIÓN RIESGO BENEFICIO FAVORABLE. Debido a que el estudio propuesto es una serie de casos y la temporalidad de recabar los datos es retrospectivo, no representó ningun riesgo para el sujeto.

REVISIÓN DEL ESTUDIO INDEPENDIENTE. El presente protocolo se sometió a revisión por el Comité Local de Investigación y la Comisión Local de Ética e Investigación. CONSENTIMIENTO INFORMADO. De acuerdo a los lineamientos actuales de la Ley general de Salud en material de investigación, pese a ser un estudio retrospectivo y análisis de casos, se utilizó un consentimiento informado, para mantenernos apegados a los lineamientos de la ley General de Salud y fomentar un ejercicio en el protocolo de integridad del mismo óptima y apegado a principios. Es de destacar que en el ejercicio de crear un consentimiento informado se plantearon los lineamientos básicos de la pauta 5 del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). El mismo expresado en lenguaje coherente y comprensible. Se detallaron las características de la investigación en términos sencillos y coloquiales. RESPETO PARA SUJETOS CAPTADOS EN EL ESTUDIO. Debido a que es una serie de casos, la principal forma de mantener el respeto por el sujeto de investigación fué el uso correcto y confidencial de sus datos plasmados en el expediente. Dando trato personalizado a cada uno de los datos y estableciendo pautas de confidencialidad, blindando los datos captados a fin de evitar su divulgación. En caso de publicar en conferencias, sesiones generales o incluso articulos, se evitará la publicación de datos que identifiquen personalmente a los integrantes de la muestra en estudio.

9. RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD.

9.1 Recursos Humanos.

A cargo de la elaboración del presente protocolo se encuentran como titulares residente de cuarto año de medicina interna y médico adscrito del mismo servicio. Se recibió el apoyo de personal de archivo, del servicio de patología (médicos adscrito)

para la emisión de resultados histopatológicos, así como el personal del laboratorio de micología y personal administrativo del archivo clínico de nuestro hospital.

9.2 Recursos físicos.

Se realizó en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, los archivos se obtuvieron de archivo clínico, los estudios complementarios del laboratorio de patología, micología y del servicio de radiología.

9.3 Materiales utilizados.

Para la captura de datos se utilizó la hoja previamente elaborada en sistema Microsoft Word-Excel. La impresión correrá por cuenta de los investigadores. Utilizaremos los sistemas de imagen del hospital para visualizar los estudios radiológicos y de laboratorio realizados al paciente, asimismo, se utilizaron las libretas de registro del servicio de patología y del laboratorio de micología médica. El vaciamiento inicial de los datos se realizará en Microsoft Excel y posteriormente para su análisis en SPSS IBM, Versión 20.

9.4 Recursos financieros.

La presente investigación no fue financiada por organismos externos, compañías farmacéuticas o agregados. Los recursos utilizados corrieron a cuenta del investigador principal. No requirió de aprobación por la comisión nacional de investigación. No hubo conflictos de interés en el presente protocolo de investigación.

9.5 Factibilidad.

Pese a que es una patología poco frecuente, el hecho de estar en un centro de referencia de tercer nivel hace más probable la concentración de casos y de forma inicial plantear su análisis integral de forma descriptiva, con el objeto de sentar la base de futuras investigaciones.

10. RESULTADOS.

El resultado de la búsqueda de pacientes con diagnóstico de mucormicosis que fueron ingresados al hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero del 2011 a julio del 2015 fue de un total de 16 pacientes, de los cuales únicamente se logró recabar información de 11 pacientes ya que del resto de pacientes no se encontró expediente clínico en archivo.

Características demográficas. El promedio de edad de los once pacientes fue de 57.09 años (+/- 10.5), predominando el sexo femenino, mismo que representa el 63.6% (7/11). El principal factor de riesgo que se encontró en todos los pacientes fue Diabetes Mellitus Tipo 2, todos los pacientes con mal control metabólico, inadecuado apego a dieta y medidas higienodietéticas, lo cual se reflejó en la cifra de HBA1C con una media de 12.1% (+/-3.7), cuyo rango osciló entre 7.7% y 16.9%. Asimismo, todos los pacientes se encontraban con hipoalbuminemia, evento que se relacionó a desnutrición proteica. Mientras que el segundo factor de riesgo fue la enfermedad renal crónica en 3 pacientes (27.3%); cetoacidosis diabética se presentó en un paciente (9.1%), se determinó un caso con inmunosupresión por artritis reumatoide en tratamiento con esteroides y biológico (9.1%). No se documentaron pacientes con toxicomanías (marihuana). Entre las principales enfermedades asociadas destacan hipertensión arterial sistémica (82.8%), gota (9.1%), depresión(9.1%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica(9.1%).

Localización. El sitio de localización más común fue a nivel sinusal, dentro de este grupo un paciente (9.1%) presentó enfermedad localizada, en dos de ellos se determinó afección pansinusal (18.2%), seguido de localización rino- orbital en cuatro pacientes (36.4%), rino-cerebral (18.2%) y rino-orbito-cerebral (18.2%). Respecto al involucro sinusal, los senos paranasales principalmente afectados fueron por orden de frecuencia maxilar 100%, etmoidal 72.7%, esfenoidal 45.5% y frontal 25.5% (Figura 1 y 2).

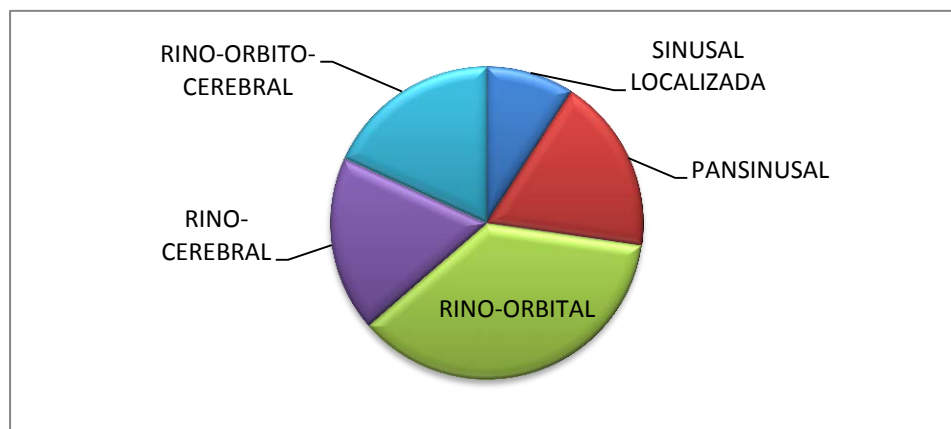


FIGURA 1. Localización de la enfermedad.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS	No. (%) DE PACIENTES/ N= 11 PACIENTES
EDAD	
- MEDIA	57.09 (+/- 10.5)
SEXO	
-FEMENINO	7 (63.6%)
-MASCULINO	4 (36.4%)
FACTORES DE RIESGO	
DIABETES MELLITUS TIPO 2	11 (100%)
HIPOALBUMINEMIA (DESNUTRICIÓN)	11 (100%)
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	3 (27.3%)
CETOACIDOSIS	1 (9.1%)
CORTICOSTEROIDES	1 (9.1%)
INMUNOSUPRESIÓN	1 (9.1%)
ENFERMEDAD REUMATOLOGICA(ARTRITIS REUMATIOIDE)	1 (9.1%)
TOXICOMANIAS	
ENFERMEDADES ASOCIADAS	
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	9 (81.8%)
GOTA	1 (9.1%)
DEPRESIÓN	1 (9.1%)
EPOC	1 (9.1%)
LOCALIZACIÓN	
SINUSAL	11 (100%)
- SINUSAL LOCALIZADA	1 (9.1%)
- PANSINUSAL	2 (18.2%)
RINO -ORBITAL	4 (36.4%)
RINO -CEREBRAL	2 (18.2%)
RINO-ORBITO-CEREBRAL	2 (18.2%)
DIAGNÓSTICO	
IMPRONTA	11 (100%)
CULTIVO	11 (100%)
PATOLOGIA	11 (100%)
ESPECIE FUNGICA	
<i>MUCOR SPP</i>	11 (100%)
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVIO	5 (45.5%)
TRATAMIENTO MEDICO	
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO	11 (100%)
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO +ESTATINA+ CASPOFUNGINA	2 (18.2%)
ANTIBIOTICO CONCOMITANTE	10 (90.9%)
TRATAMIENTO QUIRURGICO	6 (54.5%)
CIRUGIA RADICAL COMPLETA	3 (27.3%)
CIRUGIA PARCIAL (INCOMPLETA)	2 (18.2%)
NO CIRUGIA	

**TRATAMIENTO ANTIBIOTICO
CONCOMITANTE**

10 (90.9%)

APACHE

MEDIA

17.73ptos

- Mínimo

13 pts

- Máximo

27ptos

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes.

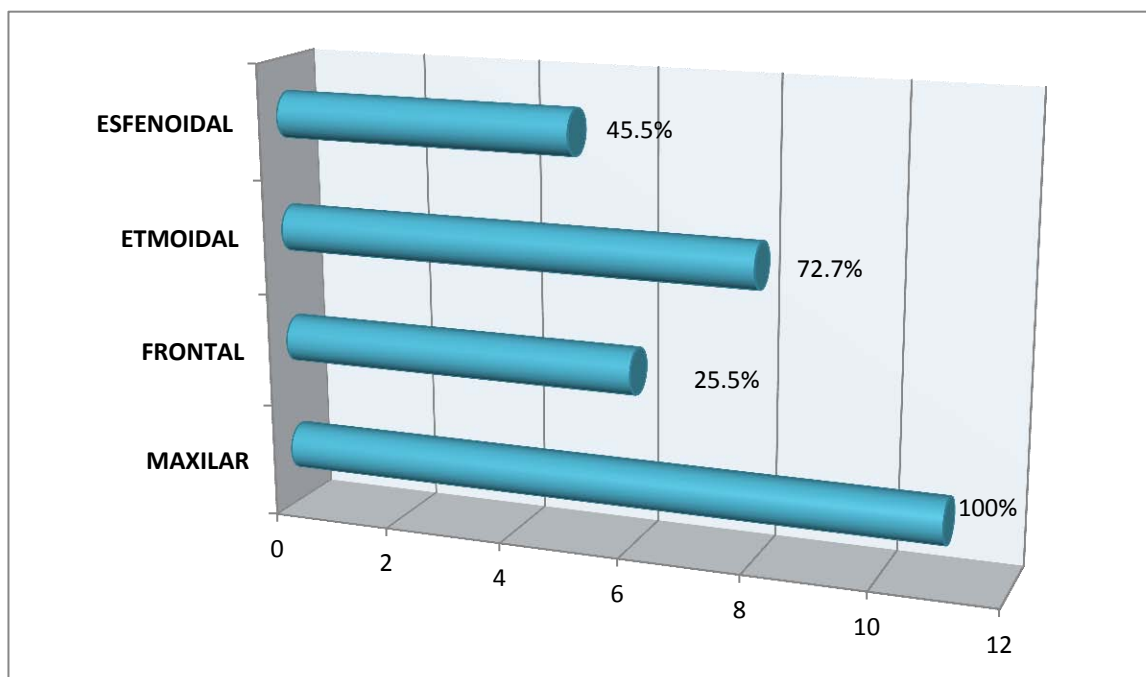


Figura 2. Senos paranasales afectados.

Diagnóstico. El diagnóstico se estableció mediante confirmación por impronta, cultivo y resultado histopatológico compatibles con mucorales, ya que no contamos con determinación específica de cada especie, se reportó como *mucor spp* y en solo un paciente el reporte de microbiología fue *secundario a rizophus spp*.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas más comunes que manifestaron los pacientes fueron: dolor facial, referido en todos los casos (100%), necrosis clínicamente evidente del sitio afectado (90.9%), edema facial (81.8%), ptosis (63.6%) y proptosis (54.5%). La afección a nervios del cráneo fue una manifestación común, sobresaliendo la parálisis facial (63.6%), seguida de afección del III y VI par craneal

debido a trombosis del seno cavernoso en 3 pacientes (27.3%). Las alteraciones visuales definidas como disminución súbita de la agudeza visual, se refirieron en aproximadamente la mitad de los pacientes (54.5%), las alteraciones del estado de alerta en relación a invasión a sistema nervioso central se encontraron en 2 pacientes (18.2%) y solo un paciente presentó crisis convulsivas antes y durante la hospitalización debido a invasión del sistema nervioso central con formación de abscesos cerebrales (tabla 2).

Tratamiento. Cinco pacientes recibieron antibióticos previo a su ingreso por sospecha de infección bacteriana, dentro de los esquemas destacaron : penicilina, ceftriaxona, meropenem y clindamicina. Ningún paciente ingresó con tratamiento antifúngico profiláctico, solo un paciente tenía dosis acumulada de anfotericina de 800mg para continuar con manejo; cabe mencionar que todos estos pacientes residen en ciudades diferentes al Distrito Federal.

EXAMEN LABORATORIO	MEDIA (DE)	INTERVALO
HB	10.7 gr/dl (+/-2.09)	(8.1-13.9)
HTO	31.5 % (+/- 5.7)	(23-42)
LEUCOCITOS	12.6 10 ³ /uL (+/- 6.6)	(6.8-31)
NEUTROFILOS	10.2 10 ³ /uL (+/- 5.7)	(6.65-31)
LINFOCITOS	1.83 10 ³ /uL (+/-1.3)	(0.37-4.7)
PLAQUETAS	328 10 ³ /uL (+/-169)	(96-626)
INR	1.14 (+/- 0.13)	(1.0-1.38)
GLUCOSA	298 mg/dl (+/- 204)	(72-628)
UREA	57.5 mg/dl (+/-44.8)	(4-160)
BUN	23 mg/dl (+/-19.09)	(2-66)
CREATININA	1.6 mg/dl (+/- 1.7)	(0.3-5.28)
SODIO	137 mEq/L (+/- 6)	(127-146)
K	4.0 mE/L (+/- 1.15)	(1.5-5.3)
CL	102 mE/L (+/-8.6)	(91-118)
MAGNESIO	1.57 mg/dl (+/-0.57)	(0.9-2.4)
FOSFORO	3.6 mg/dl (+/- 1.2)	(0.8-5)
CALCIO	7.3 mg/dl (+/-1.19)	(6-9.9)
CALCIO CORREGIDO	8.6 mg/dl (+/- 1.38)	(7-12)
BILIRRUBINAS	0.4 mg/dl (+/- 0.16)	(0.26-0.8)
TGO	27 U/L (+/- 28.9)	(0.7-102)
TGP	22 U/L (+/- 12.8)	(5-52)
DHL	314 U/L (+/- 2.19)	(37-357)
FA	180 U/L (+/-174)	(57-653)
GGT	239 U/L (+/- 195)	(22-555)
COLESTEROL	125 mg/dl (+/- 32)	(94-198)
TRIGLICERIDOS	150 mg/dl (+/- 46.9)	(78-230)
ALBUMINA	2.37 g/dl (+/- 0.51)	(1.4-2.8)
LACTATO	1.6 (+/- 0.5)	(1.1-2.1)
HBA1C	12.1% (+/-3.7)	(7.7-16.9)

Tabla 2. Resultados de laboratorio.

SIGNOS Y SINTOMAS	No. (%) PACIENTES
DOLOR	11 (100%)
NECROSIS	10 (90.9%)
EDEMA FACIAL	9 (81.8%)
PARALISIS FACIAL	7 (63.6)
PTOSIS	7 (63.6)
PROPTOSIS	6 (54.5%)
ALTERACIONES VISUALES	6 (54.5%)
ALTERACION ESTADO DE ALERTA	4 (36.4 %)
MENINGISMO	2 (18.2%)
CONVULSIONES	1 (9.1%)

Tabla 3. Signos y síntomas más comunes.

El tratamiento antifúngico que se utilizó en todos los pacientes consistió en anfotericina B desoxicolato en dosis estándar de 0.5mg/kg. Hubo un incremento en la dosis a 1mg/kg en tres pacientes, sin embargo, misma que se ajustó a la baja por la presencia de acidosis tubular renal. En dos de los mencionados pacientes se instauró terapia concomitante basados en caspofungina y estatina (atorvastatina). Finalmente uno de ellos recibió tratamiento con fluconazol.

De nuestra serie de casos el 81.8% (9/11) fueron sometidos a cirugía, destacando lo siguiente: al 54.5% (6/11) se le realizó cirugía radical completa, el 27.3% (3) fue sometido a intervención parcial, debido a los criterios de mal pronóstico. Continuando con este punto, 2 pacientes rechazaron la intervención quirúrgica, uno de ellos egresado por máximo beneficio y el otro tuvo desenlace fatal en su hospitalización. A su ingreso, a todos los pacientes se les calculó la severidad con el puntaje de APACHE cuyo promedio fue 17.73 puntos, con un mínimo de 13 puntos y máximo de 27 puntos.

Hospitalización y tiempo de tratamiento. El promedio de días transcurridos desde el inicio de síntomas al momento del diagnóstico (sospecha diagnóstica) fue de 21.91 días (+/-14.86), con intervalo de 2-60 días, y la media del tiempo de intervención quirúrgica posterior al diagnóstico fue de 52.36 hrs, con un intervalo oscilando entre 24 a 144 horas. El promedio de estancia hospitalaria fue de 21.82 días (rangos 2-54) y la mortalidad global del 72.7%.

Complicaciones. Las principales complicaciones presentadas durante la hospitalización fueron infecciones nosocomiales, entre las que destacaron neumonía nosocomial tardía (72.7%), con cultivos positivos únicamente en 4 pacientes donde se aisló *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, *Pseudomonas* y *E. fecalis*; los antibióticos utilizados fueron: imipenem, meropenem, vancomicina, clindamicina, linezolid, ceftriaxona,

ciprofloxacino, metronidazol, piperacilina tazobactam. La infección de vías urinarias (9.1%) y colitis pseudomembranosa (9.1%) se presentaron en un paciente.

El desarrollo de lesión renal aguda jugó un papel importante, el 63.6% ingresó con lesión renal aguda y el 72.7% del total de pacientes durante la hospitalización presentó elevación significativa de creatinina, entre 0.73-3.0mg/dl, tomando en cuenta que el valor más bajo de creatinina que presentó una paciente fue de 0.3mg/dl. Solo 2 de los pacientes con enfermedad renal crónica se encontraban en diálisis peritoneal y hemodiálisis, requirieron apoyo para continuar con su terapia de reemplazo renal.

Del total de pacientes captados en la investigación, todos presentaron desequilibrio ácido base caracterizado por acidosis metabólica de anión gap elevado (100%), el desequilibrio hidroelectrolítico más común fue hipokalemia en el 63.6% con cifras tan bajas menores a 1mEq sin repercusión clínica, y a todos se les repuso de forma intravenosa; cinco pacientes ingresaron con hipocalcemia, el 54.4% persistió con dicho desequilibrio durante la hospitalización. El 18.2% presentó hipernatremia leve de 147 y 157mE/L evento que se relacionó con un aporte incrementado de soluciones. La mayoría de los pacientes desarrolló anemia normocítica. Respecto a choque séptico, todos los pacientes recibieron norepinefrina, uno de ellos con desarrollo de taquicardia ventricular la cual se revirtió con amiodarona, con evolución a paro cardíaco, y respuesta a maniobras de reanimación, finalmente este paciente falleció.

COMPLICACIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	No. (%) Pacientes	INTERVALO
INFECCION NOSOCOMIAL	8 (72.7%)	
- NEUMONIA	4 (36.4%)	
- IVU	1 (9.1%)	
- COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA	1 (9.1%)	
LESIÓN RENAL AGUDA (elevación creatinina)	8 (72.7%)	0.73-
AKIN I	3 (27.3%)	3.0mg/dl
AKIN II	1 (9.1%)	
AKIN III	4 (36.4%)	
DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO	7 (63.6%)	
HIPOKALEMIA	7 (63.6%)	0.9-3.2mEq/L
HIPOCALCEMIA	6 (54.4%)	6-7.7mg/dl
HIPERNATREMIA	2 (18.2%)	147-157mE/L
HIPOMAGNESEMIA	2 (18.2%)	1.2-1.3mg/dl
HIPOFOSFATEMIA	1 (9.1%)	1.7mg/dl
DESEQUILIBRIO ACIDO BASE		
ACIDOSIS METABOLICA	11 (100%)	
ALCALOSIS RESPIRATORIA	2 (18.2%)	
ALCALOSIS METABOLICA	1 (9.1%)	
ANEMIA	8 (72.7%)	5.8-8.6gr/dl
VENTILACIÓN MECANICA	7 (63.6%)	
ACIDOSIS TUBULAR RENAL	6 (54.4%)	

CHOQUE SEPTICO	4 (36.4%)
TROMBOSIS SENO CAVERNOSO	3 (27.3%)
ALTERACIONES EKG	3 (27.3)
Taquicardia ventricular	1 (9.1%)
Inversión onda T	1 (9.1%)
BRDHH	1 (9.1%)
TROMBOSIS RETINIANA	2 (18.2%)
ALTERACION DE LA FUNCION HEPATICA	2 (18.2)
DERRAME PLEURAL	2 (18.2%)
IAM	1 (9.1%)
CRISIS CONVULSIVAS	1 (9.1%)

Tabla 4. Complicaciones durante el tratamiento.

La inversión de onda T asimétrica como hallazgo en electrocardiograma fue secundaria a sobrecarga hídrica, y el bloqueo de rama derecha era un diagnóstico ya conocido por el paciente sin asociación a isquemia.

Las alteraciones en la función hepática estuvieron relacionadas a sepsis, sin embargo, en un paciente se asoció a uso de NPT. Solo 9.1% presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y se le dio manejo con fenitoina, el paciente tenía invasión al sistema nervioso central con presencia de múltiples infartos y abscesos cerebrales.

Resultados de análisis univariado de mortalidad. Debido a los limitados casos incluidos en nuestra serie, se emplearon técnicas de la regresión logística univariable en SPSS 20. Tomando como variable dependiente dicotómica la mortalidad, realizamos modelos de regresión con las variables que clínicamente consideramos como las más representativas para predicción de mortalidad además de emplear otras variables previamente reportadas en la literatura. Utilizamos la variable edad, tiempo al diagnóstico, tiempo a la cirugía, localización rinocerebral, anemia, leucocitosis, cirugía completa y puntuación APACHE al ingreso. Ninguna de ellas presentó significancia estadística sin embargo el tiempo al diagnóstico, cirugía completa y la puntuación APACHE mostraron significancia menor 0.20 que en modelos con más observaciones podrían probarse en análisis multivariado.

TRATAMIENTO	No DE PACIENTES	No. DE PACIENTES QUE MURIERON
CIRUGIA COMPLETA + ANFO B*	6/11 (54.4%)	3
CIRUGIA PARCIAL + ANFO B*	3/11 (27.3%)	3
NO CIRUGIA	2/11 (18.2%)	2

Tabla 5. Relación de pacientes que murieron en base al tratamiento establecido. *Un paciente de cada grupo recibió además de manejo quirúrgico, anfotericina B desoxicolato + caspofungina + estatina.

VARIABLE	(p)
Leucocitosis	0.3
Albumina	0.38
Edad	0.1
APACHE	0.97
Tiempo a la cirugía	0.81
Creatinina al ingreso	0.76
Anemia	0.78
Infección nosocomial	0.78
Elevación máxima de creatinina	0.47
Tiempo al diagnóstico	0.61

Tabla 6. Análisis univariado de mortalidad

Análisis de sobrevida. Se realizó un análisis de sobrevida empleando el paquete estadístico de SPSS 20. La función de sobrevida acumulada a los 60 días fue del 24.2% (SE 13.8). La mediana de sobrevida fue de 21 días, indicando este valor que solo la mitad de los pacientes sobrevivieron más allá de los 21 días. En la figura 2 se muestra el análisis de sobrevida mediante curva de Kaplan-Meier.

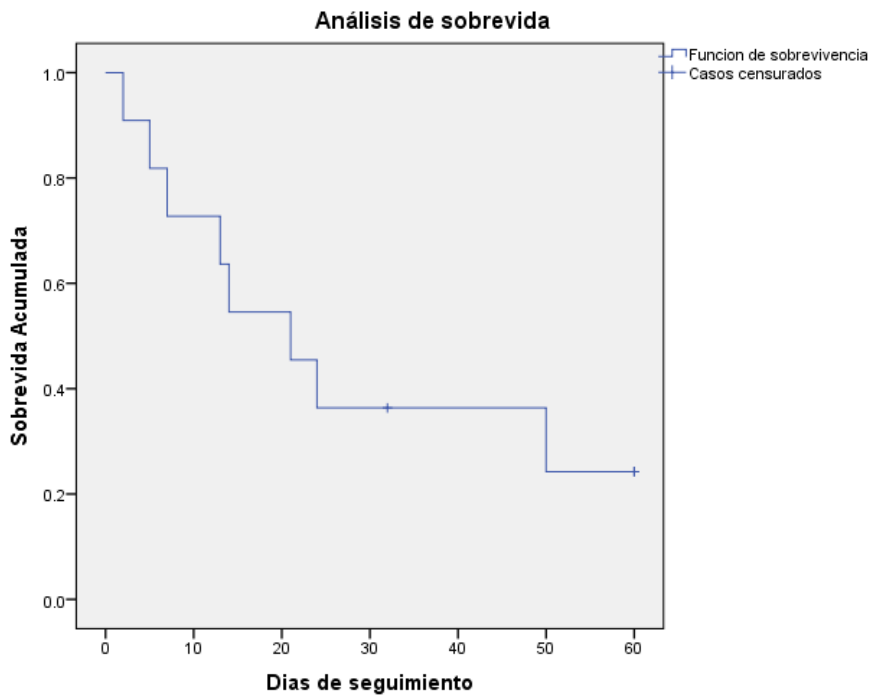


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier, análisis de sobrevida.

PACIENTE	GENERO	EDAD	LUGAR DE REFERENCIA	FACTOR DE RIESGO	PRESENTACIÓN CLINICA	CIRUGIA RADICAL	TRATAMIENTO	DESENLACE
1 (2011)	F	50	DF	DM2	PANSINUSAL	NO	ANFOTERICINA B	MUERTE
2 (2014)	F	49	DF	DM 2	PANSINUSAL	SI	ANFOTERICINA B	MUERTE
3 (2013)	M	65	DF	DM 2	RINO-ORBITO-CEREBRAL	SI (PARCIAL)	ANFOTERICINA B	MUERTE
4 (2015)	F	73	DF	DM 2	SINUSAL	SI	ANFOTERICINA B	SOBREVIDA
5 (2014)	M	46	QUERETARO	DM 2 + ERC INMUNOSUPRESION ESTEROIDES INFLIXIMAB	RINO-ORBITAL	SI (PARCIAL)	ANFOTERICINA B	MUERTE
6 (2014)	F	63	CUERNAVACA	DM 2	RINO-ORBITAL	SI (PARCIAL)	ANFOTERICINA B CASPOFUNGINA ATORVASTATINA	MUERTE
7 (2015)	F	70	CUERNAVACA	DM 2	RINO-CEREBRAL	SI (PARCIAL)	ANFOTERICINA B	MUERTE
8 (2013)	F	47	MORELOS	DM 2	RINO-ORBITO-CEREBRAL	SI	ANFOTERICINA B CASPOFUNGINA ATORVASTATINA	SOBREVIDA
9 (2011)	M	57	QUERETARO	DM 2	RINO-ORBITAL	SI	ANFOTERICINA B	SOBREVIDA
10 (2011)	F	65	CUERNAVACA	DM 2 + ERC	RINO-CEREBRAL	SI	ANFOTERICINA B	MUERTE
11 (2013)	M	43	CUERNAVACA	DM2 + ERC	RINO-ORBITAL	NO	ANFOTERICINA B	MUERTE

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES Y DESENLACE.

11. DISCUSIÓN.

En este estudio podemos confirmar que uno de los principales factores de riesgo para adquirir infección por mucorales es la diabetes mellitus (n=11, 100%), ya que todos nuestros pacientes eran diabéticos descontrolados, el 27.3% tenía enfermedad renal crónica, el 9.1% uso de esteroides y tratamiento biológico, los cuales son factores de riesgo ya conocidos. Sin embargo, en comparación con las series de estudios más grandes realizados en América y Europa, entre ellos el estudio de *Roden et al* con 929 pacientes (8) encontraron también la diabetes mellitus como principal factor, no obstante, ellos describieron mejor la asociación con enfermedad maligna y hematológica, en nuestro centro únicamente al inicio del protocolo se registró un paciente con leucemia y diagnóstico de mucormicosis, el cual no se incluyó en este estudio por que no se tuvo acceso al expediente en archivo.

A pesar de una muestra insuficiente pudimos demostrar que la enfermedad rinocerebral es más común en pacientes diabéticos, como se demostró en el estudio mencionado (8), ya que ninguno de nuestros pacientes presentó otra localización. Encontramos que la hipoalbuminemia se encontraba presente en todos los pacientes desde el momento del ingreso, como un factor relacionado con desnutrición proteica, y el impacto que esta generó en el desenlace de los pacientes no fue significativo ($p= 0.38$).

Se ha establecido que el retraso en el tiempo del diagnóstico influye en el desenlace posterior a 6 días, duplicando la mortalidad a las 12 semanas (12). En este estudio obtuvimos un tiempo de retraso diagnóstico promedio de 21.9 días, quizá debido al desconocimiento de la enfermedad, que no favorece un diagnóstico ni tratamiento oportuno, evento que está en relación a desenlace fatal, sin embargo, no alcanzamos significancia estadística en este rubro, pero esto ya se ha descrito en otros estudios y podría corroborarse en nuevos estudios prospectivos.

Respecto al manejo establecido todos los pacientes recibieron anfotericina B desoxicolato, no podemos relacionar mediante este estudio las complicaciones secundarias al uso de este antifungico, aunque de manera indirecta se observaron, acidosis tubular renal y desequilibrio hidroelectrolítico.

El manejo quirúrgico ocurrió en 9 pacientes, el tiempo promedio de retraso en la terapia quirúrgica fue de 52.36 días, el paciente que oportunamente fue intervenido fue durante los primeros 2 días, a pesar de no haber obtenido significancia estadística ($p=0.81$) en este estudio, es parte complementaria indispensable para el tratamiento efectivo y erradicación de la enfermedad, consideramos que estos retrasos tanto en el diagnóstico como en el manejo quirúrgico se deben a la falta de un equipo multidisciplinario y coordinación oportuna de las diferentes especialidades involucradas, para lograr impactar en el desenlace de los pacientes.

La tasa de mortalidad global asociada a mucormicosis es de aproximadamente 44% y en pacientes diabéticos con mucormicosis del 35-40% (10) y en otro estudio reportaron que solo el 24% de los pacientes murió posterior a tratamiento médico y

quirúrgico; en México, en otros reportes se ha documentado una mortalidad de hasta un 61% posterior al manejo, en nuestro centro no alcanzamos reducir dicha tasa de mortalidad posterior al manejo, alcanzando una mortalidad en nuestro análisis del 72.7% posterior al tratamiento médico y quirúrgico, cifra que duplica lo reportado en estudios ya referidos, cercanos al porcentaje de mortalidad sin tratamiento.

Evaluando la tasa de sobrevida a los 90 días, en el estudio de Lanternier et al (30) con una sobrevida de hasta 56%, siendo menor en pacientes con afección rino-cerebral, siendo este el mayor número de pacientes captados en nuestro estudio los cuales obtuvieron una sobrevida a los 60 días del 24.2%.

12. CONCLUSIONES.

La prevalencia de la mucormicosis en México no es bien conocida debido a falta de reportes estadísticos exactos; nuestro centro es considerado un lugar de referencia para pacientes con mucormicosis, por lo que se debe tener un alta sospecha diagnóstica cuando nos enfrentamos a un paciente con factores de riesgo, principalmente diabetes, inmunosupresión, etc que acude por síntomas relacionados con la enfermedad, para poder instaurar un tratamiento adecuado a tiempo, haciendo énfasis en el conocimiento de la enfermedad en hospitales de referencia (primer nivel y segundo nivel), para que los pacientes sean referidos oportunamente.

Si bien, el mayor número de pacientes reportados en nuestro centro mediante este estudio han sido con afección rino-orbital o rino-cerebral y en algunos estudios, estas presentaciones se han asociado a mayor mortalidad, no fue posible tener un resultado significativo y una relación directa. Una vez establecido el diagnóstico, se debe contar con un equipo multidisciplinario y ofrecer un manejo oportuno, lo cual se relaciona con el pronóstico del paciente, sin embargo, tampoco fue posible establecer una relación estadísticamente significativa, requiriendo un mayor número de muestra para el análisis.

El tiempo al diagnóstico, cirugía completa y la puntuación APACHE mostraron mejor significancia en cuanto a la mortalidad, sin embargo, se requiere la realización de nuevos estudios prospectivos, con un mayor número de muestra para confirmar esta relación. Esta puede ser la base para la realización de nuevos y futuros estudios prospectivos, para lo cual se requiere aplicar adecuadamente en nuestro centro los lineamientos en el manejo y tratamiento en base a las guías, así como contar con un equipo multidisciplinario, el cual se encuentre disponible siempre e instaurar el tratamiento oportuno y poder valorar el impacto en el desenlace de cada paciente y reducir la mortalidad asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Petrikos G, Skiada a. Epidemiology of mucormycosis in Europe Distribution of underlying conditions. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6:67–73.
- 2- Royer M, Puéchal X. Mucormycosis in systemic autoimmune diseases. *Jt Bone Spine*, 2014;81(4):303–7.
- 3- Adler-moore JP, Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: What are the differences? *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl. 4):25–36.
- 4- Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, Engers R, Bier H, Chaker A, et al. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. *Auris Nasus Larynx [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010;37(3):322–8.*
- 5- Upender Wali a, Abdullah Balkhair AA-M. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: An update, *Journal of infection and public Health*, 2012.
- 6- Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 (Suppl. 1):23–34
- 7- Sun HY, Singh N. Mucormycosis: Its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis [Internet]. Elsevier Ltd; 2011; 11(4):301–11.*
- 8- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen T a, Sarkisova T a, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634–53
- 9- Bitar D, Lortholary O, Strat Y Le, Nicolau J, Coignard B, Tattévin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1149–55.
- 10- Cornely O a., Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll a. H, Lagrou K, Chakrabarti a., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (S3):5–26.
- 11- Rammaert B, Lanternier F, Zahar JR, Dannaoui E, Bougnoux ME, Lécuit M, et al. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(Suppl. 1).
- 12- Ibrahim AS. Host cell invasion in mucormycosis: Role of iron. *Curr Opin Microbiol* 2011;14(4):406–11.
- 13- Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl. 1):1–7.
- 14- Spellberg B Ibrahim A Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A EJ. Novel perspectives on Mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):556–69.

- 15- Spellberg B, J. Walsh T, Kontoyiannis DP, Edwards J, Ibrahim AS, Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside, *Clinical infectious disease*, 2009; 48: 1743-51.
- 16- Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, Morris MI, Perfect JR, Chin-Hong P V., et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Medical Mycology*, 2012;50(6):611–8.
- 17- Spellberg B, Ashraf Ibrahim, Emmanuel Roilides, Russel E. Lewis, Olivier Lortholary, George Petrikos, Dimitrios P. Kontoyiannis and TJW. Combination Therapy for Mucormycosis: Why, What, and How?, *Clinical infectious disease*, 2012;54:(S1): S73-8.
- 18- Urs Eriksson, Burkhard Seifert AS. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial, *BMJ*, 2001; 322: 1-6.
- 19- Castillo L, Experiencia de mucormicosis en el Hospital Juárez de México, 2004;71(1): 3–13.
- 20- Alvarez-Lerma F, Soriano M, Rodriguez M, Catalán M, Llorente A, Vidart N, Garitacelaya M, Maravi E, Fernandez E, Alvrado F, Lopez M, Alvarez- Sanchez b, Espinosa J, Quintana E, Study GroupOf Liposomal Amphotericin in the UCI, Impact of liposomal amphotericin B on renal function in critically ill patients with renal function impairment. *Revista Española de Quimioterapia*, 2012;25(3):206–15.
- 21- Ambrosioni J, Bouchuiguir-Wafa K, Garbino J. Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: Epidemiology and associated risk factors. *Int J Infect Dis International Society for Infectious Diseases*; 2010; 14(Suppl. 3):e100–3.
- 22- B. Rammaerta, F. Lanternier, S. Poirée, R. Kaniad OL. Diabetes and mucormycosis: A complex interplay, 2012;38:193.
- 23- Barrón-soto AMA, Campos-navarro DLA, Antonio M, Ana D, Corona PR. Morbilidad y mortalidad del paciente con mucormicosis rinorbitaria posterior al tratamiento médico quirúrgico oportuno, *Cir Ciruj* 2001;69(11):8–11.
- 24- Laniado-Laborín R, Cabrales Vargas M, Amphotericin B: side effects and toxicity, *Revista Iberoamericana de Micología*, 2009;26(4):223-227.
- 25- Caitlin Reed, Richard Bryant, Ashraf S. Ibrahim, John Edwards, Jr., Scott G. Filler RG, Spellberg and B, Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis, *Clinical Infectious Disease*, 2008;47:364-71.

- 26- Ramírez Crescencio, Tesis prevalencia de mucorales en paciente diabético, México, DF, 1999;1-24.
- 27- E. Kazak, E. Aslan a, H. Akalin ÖS, B. Hakyemez, L. Erisen, B. Yazici EG, E. Yilmaz a, B. Ener SH. A mucormycosis case treated with a combination of caspofungin and amphotericin B, *Journal of Mycology Medical*, 2013;23:179-184.
- 28- Ellis M. New dosing strategies for liposomal amphotericin B in high-risk patients. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl. 4):55–64.
- 29- Enoch D a., Aliyu SH, Sule O, Lewis SJ, Karas J a. Posaconazole for the treatment of mucormycosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(6):465–73.
- 30- F. Lanternier, E. Dannaoui, G. Morizot, C. Elie, 5 D. Garcia-Hermoso, M. Huerre, D. Bitar, F. Dromer, O. Lortholary and the FMSG. A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005-2007), *Clinical Infectious Disease*, 2012;54:(S1):S35-43.
- 31- Grannan BL, Yanamadala V, Venteicher AS, Walcott BP, Barr JC. Use of external ventriculostomy and intrathecal anti-fungal treatment in cerebral mucormycotic abscess. *J Clin Neurosci [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014;21(10):1819–21.
- 32- Hong H-L, Lee Y-M, Kim T, Lee J-Y, Chung Y-S, Kim M-N, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother*, 2013;45(3):292–8.
- 33- Becerra López, Tesis de posgrado para obtener título de la especialidad de otorrinolaringología, Centro nacional siglo XXI, 2009-2011.
- 34- Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):943–51.
- 35- Kontoyiannis DP, E. Lewis R, How I treat mucormycosis, *Blood Journal*, 2011;118:1216-1224.
- 36- Matthew E. Falagas, Drosos E. Karageorgopoulos GST. Continuous versus Conventional Infusion of Amphotericin B Deoxycholate: A Meta-Analysis, *PLOS ONE*, 2013;(8)10:e77075.
- 37- Méndez Tovar LJ, Ramos Hernández JM, Manzano Gayosso P, García González A, Hernández Hernández F, Bazán Mora E, et al. Micosis sistémicas : experiencia de once años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS , México. *Rev Mex Micol*. 2007;25:15–9.
- 38- Mitchell T a., Hardin MO, Murray CK, Ritchie JD, Cancio LC, Renz EM, et al. Mucormycosis attributed mortality: A seven-year review of surgical and medical management. *Burns [Internet]*. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2014;40(8):1689–95.

- 39- Neuman F. A Rationale for Continuous Infusion Amphotericin B Therapy, 2003, *Clinical Infectious Disease*, 2003;37:871-872.
- 40- Nieto-ríos JF, Moreno-coral LF, Zapata-cárdenas A, Ocampo-kohn C, Aristizabal-alzate A, Serna-higueta LM. Tratamiento exitoso de mucormicosis rino-órbito-cerebral en un paciente trasplantado renal, *Revista Nefrología, sociedad española de nefrología*, 2014;34(1):120-4.
- 41- Rivera Meléndez, Tesis mucormicosis. Revisión de la literatura y sobrevida del paciente en el hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI, 2009.
- 42- Skiada et al, Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical Microbiology and Infection*, 2010; 17(12):1859–1867.
- 43- T. Walsh, Finberg R, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg R, Dummer S, Schuster M, Holcenberg J, Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia, *N Engl J Med*, 1999;340:764-71.
- 44- Zilberberg MD, Shorr AF, Huang H, Chaudhari P, Paly V, Menzin J. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect Dis* 2014;14(1):310.