



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE: HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

**TÍTULO**

**ASOCIACIÓN DE LA ESCALA DE GRADOS DE SEVERIDAD  
HISTOPATOLÓGICA CON LA ESCALA DE GRAVEDAD CLÍNICA DE LA  
RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA AGUDA EN PACIENTES ADULTOS**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**DR. MARCO RODOLFO CHÁVEZ GÓMEZ**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

**DRA. BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELÁZQUEZ**

**INVESTIGADOR ASOCIADO:**

**DR. JOSÉ ANTONIO ALATRISTE VARGAS**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2024**

**Número de registro institucional: R-2024-3502-025**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

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

*ASOCIACIÓN DE LA ESCALA DE GRADOS DE SEVERIDAD HISTOPATOLÓGICA CON LA  
ESCALA DE GRAVEDAD CLÍNICA DE LA RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA AGUDA EN  
PACIENTES ADULTOS*

**AUTORIZADA POR**



---

**DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES**

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



---

**DR. GUILLERMO PIÑA URIBE**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



---

**DRA. B. BEATRIZ MONTAÑO VELÁZQUEZ**

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



---

**DR. MARCO RODOLFO CHÁVEZ GÓMEZ**

TESISTA  
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-171

Número de registro: R-2024-3502-025



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

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

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

FECHA **Martes, 06 de febrero de 2024**

**Doctor (a) Bertha Beatriz Montaña Velazquez**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación de la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3502-025

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

ATENTAMENTE

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

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



## Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

### Título del protocolo

ASOCIACIÓN DE LA ESCALA DE GRADOS DE SEVERIDAD HISTOPATOLÓGICA CON LA ESCALA DE GRAVEDAD CLÍNICA DE LA RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA AGUDA EN PACIENTES ADULTOS

### Investigador responsable

Montaño Velazquez Bertha Beatriz

### Afiliación

DIVISION DE CIRUGIA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Estatus: Dictaminado

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-171

Número de registro: R-2024-3502-025

**Tema prioritario asignado (Secretario):** Enfermedades respiratorias crónicas, Enfermedades respiratorias crónicas

**Nivel de prevención asignado (Secretario):** Prevención Secundaria

### Informe técnico de seguimiento

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión

Semestre: Primer Semestre

Dictamen: Aprobado

### Resumen del protocolo

#### Marco teórico

La rinosinusitis fúngica invasiva es una afección poco frecuente con alta morbilidad que implica la propagación desde la nariz y senos paranasales a los tejidos circundantes, incluidos huesos, órbita y cerebro, el abordaje diagnóstico incluye evaluación clínica, estudios de imagen, identificación de factores de riesgo, cultivos, hallazgos histopatológicos y biomoleculares.

### **Investigador principal**

Dra. Bertha Beatriz Montaña Velázquez

Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y profesora adjunta del curso de especialidad, HG CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, C.P. 02990, Tel. 57245900, ext. 23446.

Matrícula: 10934855

Correo electrónico: [beamont\\_2000@yahoo.com.mx](mailto:beamont_2000@yahoo.com.mx)

Teléfono: 55 5408 4752

### **Investigador asociado**

Dr. José Antonio Alatraste Vargas

Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, HG CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, C.P. 02990, Tel. 57245900, ext. 23446.

Matrícula: 98367470

Correo electrónico: [alatrastevargas\\*\\*@hotmail.com](mailto:alatrastevargas**@hotmail.com)

Teléfono: 55 2531 7844

### **Alumno**

Dr. Marco Rodolfo Chávez Gómez

Médico residente de cuarto año adscrito al CMNR Hospital General Dr. Gaudencio González Garza La Raza, IMSS, Azcapotzalco, Ciudad de México, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, C.P. 02990, Tel. 57245900, ext. 23446.

Matrícula: 97367106

Correo electrónico: [marcorodolfochavez@gmail.com](mailto:marcorodolfochavez@gmail.com)

Teléfono: 33 1820 0028

## Agradecimientos

A mis padres, quienes han sido la fuente inagotable de amor, aliento y sacrificio, les agradezco por ser mi inspiración constante. Su apoyo incondicional ha sido la base sobre la cual construí este camino.

A mis hermanos, Katy y Alan, agradezco el ánimo y la comprensión que siempre brindaron. Su presencia ha sido fundamental, y cada logro alcanzado es también suyo.

Raquel, por creer en mí siempre, tu paciencia, consejos, comprensión y motivación han sido mi mayor sostén. Gracias por ser mi compañera de vida, por hacer cada paso más significativo y por celebrar conmigo este viaje.

A la Dra. Montaña, mi mentora, le estoy profundamente agradecido por su orientación. Su influencia ha dejado una marca indeleble en mi formación profesional, aunque diga que no le hago caso.

Adriana, Santa, Dra. Álvarez y Jaime sus enseñanzas han sido y serán invaluableles en mi desarrollo profesional. Aprecio su guía, experiencia y amistad, gracias por compartirme lo que es más valioso para ustedes.

A mis maestros, Dr. Piña, Dra. Sandoval, Dr. Jurado, Dra. Nolasco, Dr. Alatríste, y la lista interminable de mis maestros que moldearon mi formación profesional, siempre seré una parte de ustedes en mi práctica médica.

Con gratitud,

Marco

## ÍNDICE

<u>RESUMEN</u>	8
<u>ANTECEDENTES</u>	9
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	17
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	17
<u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u>	17
<u>OBJETIVO</u>	18
<u>HIPÓTESIS GENERAL</u>	18
<u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	18
<u>VARIABLES DE CONTRASTACIÓN</u>	20
<u>PROCEDIMIENTOS</u>	23
<u>PROCESAMIENTO DE DATOS</u>	23
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	24
<u>RESULTADOS</u>	26
<u>DISCUSIÓN</u>	27
<u>CONCLUSIÓN</u>	28
<u>REFERENCIAS</u>	29



## RESUMEN

### TÍTULO

Asociación de la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos

### OBJETIVO

Se identificará la asociación de la escala de grados de severidad histopatológica (carga fúngica, inflamación, angioinvasión y trombosis) con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos

### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, unicéntrico, transversal y retrospectivo, en el que se identificó de acuerdo con la base de datos del servicio los expedientes de pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva aguda de julio de 2018 a julio de 2023. Se recopiló del expediente clínico los datos clínicos, radiológicos y de laboratorio relevantes. Se analizó el grado de severidad histopatológica (carga fúngica, inflamación, angioinvasión y trombosis) y se comparó con el grado de severidad clínica de acuerdo con la escala de clasificación de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda. El análisis estadístico con estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión) y analítica (correlación lineal de Spearman) con una  $p \leq 0.05$ .

### RESULTADOS

En este estudio, se analizaron 32 expedientes de pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva aguda, excluyendo 8 por falta de estudio histopatológico quedando 24 incluidos en el estudio. Se observó una distribución equitativa entre géneros con predominancia en sexo femenino, con una edad promedio de 54 años. La diabetes mellitus tipo 2 fue la principal comorbilidad (presente en 16 pacientes). La mayoría de las biopsias se tomaron de la mucosa nasal. Se evidenció asociación entre la gravedad clínica en pacientes con mayor infiltrado neutrofílico y menos en aquellos con comorbilidades como neoplasias hematológicas e inmunosupresión. Hubo correlación leve entre la gravedad clínica y la severidad histopatológica, la correlación moderada con el infiltrado neutrofílico y las comorbilidades destaca aspectos relevantes para el manejo clínico de esta enfermedad.

### CONCLUSIÓN

En este estudio se encontró relación entre los hallazgos histopatológicos y severidad clínica en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva aguda. Hay una correlación directa entre el infiltrado neutrofílico y la gravedad clínica, sugiriendo su utilidad como indicador para la urgencia del tratamiento, por lo tanto, se podría tomar como marcador que indique desbridación quirúrgica extensa.

## ANTECEDENTES

### DEFINICIÓN

La rinosinusitis fúngica invasiva aguda es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la invasión fúngica submucosa progresiva de la cavidad nasal y la mucosa de los senos paranasales particularmente en pacientes inmunocomprometidos y aquellos con diabetes mellitus. Anteriormente conocida como zigomicosis, es causada por hongos mucorales, que también han sido denominados colectivamente por el nombre de su orden: mucorales.<sup>1,2,3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de rinosinusitis fúngica invasiva aguda es difícil de determinar debido a su rareza y a que varía considerablemente entre diferentes grupos de población. Se ha observado que el factor de riesgo más común es la diabetes mellitus, presente del 36 al 70% de los casos, seguido por las malignidades hematológicas (17%) y los trasplantes de células hematopoyéticas u órganos sólidos (12%). La enfermedad ha mostrado un aumento significativo en las últimas dos décadas.<sup>4</sup>

En Estados Unidos, se ha registrado una incidencia de 1.7 casos por cada millón de personas por año, con alrededor de 500 casos nuevos anuales y una tasa de 0.12 a 0.16 por cada 10,000 pacientes.<sup>5</sup>

Además, un estudio retrospectivo entre 2005 y 2014 estimó que la prevalencia de hospitalización relacionada con rinosinusitis fúngica invasiva aguda fue de 0.12 por cada 10,000 altas hospitalarias. Comparada con otras infecciones graves como la aspergilosis diseminada, la rinosinusitis fúngica invasiva aguda es de 10 a 50 veces menos frecuente. Un metaanálisis reciente estimó una incidencia global de 0.14 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>5</sup>

En América Latina, la frecuencia varía entre 0.1 y 0.7; México, Argentina y Brasil son los países que reportan la mayoría de los casos. Estos casos están generalmente relacionados con neutropenia, inmunosupresión debido a diversas causas y diabetes descontrolada.<sup>5</sup>

La rinosinusitis fúngica invasiva aguda también se ha asociado con situaciones de desastres naturales, como tornados, tsunamis y erupciones volcánicas. Además, ha habido informes de casos en militares de Estados Unidos que sufrieron lesiones por explosiones durante combates en Afganistán.<sup>5</sup>

Además, se han notificado numerosos casos de rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes diagnosticados con la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), especialmente en aquellos con diabetes subyacente que recibieron esteroides para tratar la enfermedad. La tasa de mortalidad en los casos reportados en la India oscila entre el 15% y el 31%. Sin embargo, la enfermedad sigue siendo poco común y su incidencia varía en diferentes regiones y grupos de población.<sup>5</sup>

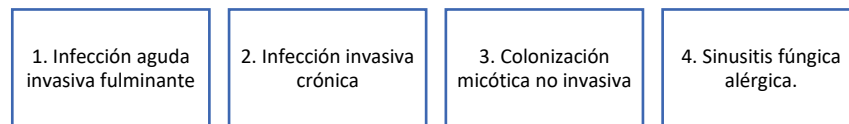
### ETIOLOGÍA

Los mucorales se pueden localizar en fruta en descomposición, especialmente con altos contenidos de glucosa, vegetales, suelo, pan viejo y estiércol. Los patógenos más frecuentes que afectan al ser humano se transmiten por inhalación y son *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Lichtheimia*. Otros son *Saksenaea*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Cokermyces*, y *Syncephalastrum spp.* Mucormicosis es 10 a 50 veces menos frecuente que rinosinusitis fúngica invasiva por *Aspergillus* o *Candida*.<sup>3</sup>

Rhizopus es un género de hongos que pertenece a la clase Zygomycetos. Son comúnmente conocidos como mohos del pan y se encuentran en todo el mundo en el suelo, la vegetación en descomposición y otros restos orgánicos. Las especies de Rhizopus son saprófitas, lo que significa que obtienen sus nutrientes de materia orgánica muerta o en descomposición. Elabora cetona reductasa que favorece el ambiente ácido, alto en glucosa de personas con diabetes en descontrol. Las hifas de mucor invaden los vasos y provocan trombos que resultan en necrosis, aunado a la microangiopatía de pacientes con diabetes; la acidez del medio altera la función polimorfonuclear. Asimismo, *mucor* spp. requiere hierro para un rápido crecimiento por lo que usa como sideróforo a la deferoxamina, por lo que pacientes con mielodisplasia podrían tener más hierro sérico por las transfusiones.<sup>3,6</sup>

## CLASIFICACIÓN

Hay dos tipos clínicos de rinosinusitis invasiva: aguda y crónica. La rinosinusitis invasiva aguda es una infección que progresa rápidamente y puede propagarse a los tejidos cercanos caracterizándose por invasión orbitaria, cerebral y angioinvasión. Por lo general, es causada por una infección por hongos, como *Aspergillus* o *Mucor*, y se observa con mayor frecuencia en personas con sistemas inmune alterado, como personas que viven con diabetes mellitus, pacientes en tratamiento con quimioterapia, neoplasias hematológicas o tienen VIH/SIDA. La rinosinusitis invasiva crónica, por otro lado, es una infección de crecimiento más lento que puede afectar los huesos y los tejidos blandos de la cara y el cuello. En cuanto a la clasificación clínico-patológica de las infecciones micóticas se clasifican en:<sup>3</sup>



Los hongos más comunes involucrados en la rinosinusitis invasiva son *Aspergillus* y Mucorales, incluidas las especies *Rhizopus*, *Mucor* y *Lichtheimia* (antes clasificada como *Absidia*). *Aspergillus* es la causa más comúnmente identificada de rinosinusitis invasiva fúngica en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con leucemia, linfoma o sometidos a un trasplante de células madre o de órganos sólidos. Los mucorales, por otro lado, se asocian más comúnmente con rinosinusitis invasiva en pacientes con diabetes no controlada, insuficiencia renal crónica u otras afecciones que comprometen su sistema inmunológico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que otros hongos, como *Fusarium* y *Cándida*, también pueden causar rinosinusitis invasiva en ciertas poblaciones de pacientes.<sup>7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Los hongos de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda son relativamente grandes en comparación con otras especies y, por lo tanto, se retienen fácilmente en los senos paranasales. Cuando se produce una alteración en la continuación de la superficie epitelial, las esporas fúngicas se adhieren a las proteínas de la matriz extracelular presentes en la membrana basal, como la laminina y el colágeno VI mediante una unión específica y posteriormente liberan enzimas lipolíticas, glicosídicas y proteasas que degradan el estroma subyacente, facilitando la invasión fúngica en los tejidos del huésped.<sup>8</sup>

El proceso más característico en la patogenicidad de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda es la angioinvasión, causando trombosis de los vasos sanguíneos involucrados y resultando en isquemia

y necrosis de los tejidos. La falta de suministro sanguíneo debido a la oclusión protege a los hongos y evita que los fármacos antifúngicos sistémicos y las células inflamatorias del huésped lleguen al sitio de la infección.<sup>8</sup>

Otra característica de virulencia importante observada en los hongos de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda es su capacidad para evadir las defensas del huésped. Las mutaciones mendelianas y epigenéticas son responsables en gran medida de esta capacidad evasiva, lo que permite a los hongos evadir la respuesta inflamatoria del huésped y sobrevivir en un ambiente hostil. También pueden contrarrestar los efectos de los fármacos antifúngicos; se ha identificado la calcineurina como un factor de virulencia en este proceso.<sup>8</sup>

En cuanto al mecanismo del hierro, a diferencia de otros hongos oportunistas, *Rhizopus oryzae* requiere hierro para su crecimiento y desarrollo celular. El hongo se ha adaptado para obtener hierro libre de su huésped mediante la producción de sideróforos, que son moléculas de baja masa molecular con una alta afinidad por el hierro. Además, puede aprovechar sideróforos exógenos como la deferoxamina para obtener cantidades significativas de hierro del huésped, parte de esta base fisiopatológica respalda la evaluación específica de los pacientes que requieren transfusión de hemoderivados.<sup>8</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda se caracteriza por algia facial o plenitud facial que no mejora con analgésicos convencionales, obstrucción nasal por inflamación u obstrucción mecánica, cefalea que puede estar acompañada de fotosensibilidad, fiebre que no mejora con antipiréticos convencionales, edema facial, datos de focalización neurológica como alteración del estado de alerta, convulsiones o síndrome piramidal, necrosis en la mucosa nasal o paladar, epistaxis o rinorrea purulenta.<sup>9</sup>

Todos los senos paranasales se involucran y se diseminan a estructuras contiguas, como el paladar, órbita y el sistema nervioso central, en general progresa rápidamente en el transcurso pocos días a partir del inicio de los síntomas. La invasión a estructuras adyacentes se manifiesta como costras en el paladar o septum, palidez o necrosis de los cornetes, edema y eritema facial, cianosis facial de predominio malar, en casos avanzados pueden observarse costras negruzcas en las áreas afectadas. La invasión orbitaria se presenta como edema periorbitario, proptosis y amaurosis así como alteraciones en los reflejos oculares. Cuando hay infarto trigeminal se manifiesta como hipoestesia facial. La diseminación desde los senos esfenoidales al seno cavernoso adyacente puede provocar neuropatía craneal múltiple, trombosis del seno cavernoso y afectación de la arteria carótida. La diseminación hematogena a otros órganos es rara a menos que el paciente tenga una neoplasia maligna hematológica subyacente con neutropenia.<sup>10</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva aguda es un desafío y requiere una combinación de enfoques clínicos, radiológicos y microbiológicos. Sen M., et al, propusieron la siguiente clasificación para el diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva aguda (Tabla 1):<sup>11</sup>

**Tabla 1. Clasificación de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda asociada a COVID-19 como posible, probable y comprobada**

Terminología	Definición
Possible	Síntomas y signos típicos de rinosinusitis fúngica invasiva aguda

	Entorno clínico de COVID-19 concurrente o tratado recientemente
<b>Probable</b>	Características clínicas sugestivas de rinosinusitis fúngica invasiva aguda Hallazgos diagnósticos de endoscopia nasal y/o signos radiológicos en resonancia magnética con contraste o tomografía computarizada
<b>Comprobada</b>	Características clínico-radiológicas sugestivas de rinosinusitis fúngica invasiva aguda Confirmación microbiológica por microscopía directa y/o cultivo y/o histopatología con tinciones especiales y/o diagnóstico molecular

Cabe destacar que la valoración de pruebas moleculares no está estandarizada, se encuentran pocos proveedores comerciales y en caso de que así se decida, se deberá preferir la muestra del examen en fresco sobre el bloque de parafina por dañar menos la estructura de ADN. <sup>1</sup>

Al tratarse de una enfermedad poco frecuente no existía un sistema de clasificación clínico para la rinosinusitis fúngica invasiva aguda, a partir de la oleada de casos asociados a COVID-19 se describió la siguiente con parámetros clínicos y de imagen (Tabla 3):<sup>11</sup>

Estadios de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda	Síntomas	Signos	Evaluación primaria	Confirmación diagnóstica
<b>ESTADIO 1: Involucro de la mucosa nasal</b> <b>1a Cornete medio</b> <b>1b Cornete inferior/ ostium de drenaje del conducto nasolacrimal</b> <b>1c Septum</b> <b>1d Mucosa nasal bilateral</b>	Obstrucción nasal, rinorrea fétida epistaxis	Rinorrea fétida, espesa, negruzca, granular o con restos hemáticos, edema de mucosa nasal, eritema, coloración violácea o azul, úlcera palidez, anestesia, isquemia, escara	Endoscopia nasal, RM/TC contrastada	Hisopado nasal profundo/ hisopado guiado por endoscopia/ biopsia de mucosa nasal para microscopia directa, cultivo o diagnóstico molecular; biopsia nasal para estudio histopatológico con tinciones
<b>ESTADIO 2: Involucro de senos paranasales</b> <b>2a Un seno</b> <b>2b Dos senos ipsilaterales</b> <b>2c &gt;2 senos ipsilaterales y/o paladar/cavidad oral</b> <b>2d Senos bilateral, involucro de cigoma o mandíbula</b>	Síntomas de estadio 1 + dolor facial, edema facial, dolor dental, síntomas sistémicos (malestar general, fiebre)	Signos estadio 1 + edema unilateral/bilateral. Edema facial localizado o difuso. Edema sensibilidad localizado en senos	Endoscopia nasal, RM/TC contrastada	Similar a estadio 1 + biopsia senos para microscopia directa, cultivo, diagnóstico molecular e histopatología
<b>ESTADIO 3: Involucro de órbita</b> <b>3a Conducto nasolacrimal, órbita medial, visión normal</b> <b>3b Involucro difuso de órbita (&gt;1 cuadrante/&gt;2 estructuras), visión normal</b> <b>3c Oclusión de la arteria central retina/oftálmica o trombosis de vena oftálmica superior; involucro</b>	Síntomas de estadio 1 y 2 + dolor oftálmico, proptosis, diplopía, pérdida visión, anestesia infraorbitaria y facial (V1 y V2)	Signos estadio 1 y 2 + quemosis conjuntival, restricción en la motilidad ocular aislada, ptosis, proptosis, anestesia del nervio infraorbitario, oclusión de la arteria central de la retina, trombosis de la vena oftálmica superior, oclusión arteria oftálmica. Anestesia de VI y V2. Parálisis de III, IV, VI NC (involucro de la fisura orbitaria superior/ápex orbitario)	Endoscopia nasal, RM/TC contrastada	Igual a estadio 2 + biopsia orbitaria si indicada y factible (si la enfermedad predominantemente orbitaria) para microscopia directa, cultivo, diagnóstico molecular e histopatológico

de la fisura orbitaria superior, inferior, ápex orbitario; pérdida visión				
<b>3d Involucro orbitario bilateral</b>				
<b>ESTADIO 4: Involucro de SNC</b>	Síntomas	Signos en estadio 1-3 + Anestesia	Endoscopia	Igual que estadio 3
<b>4a Involucro focal o parcial y/o de la placa cribiforme</b>	estadio 1-3 + proptosis bilateral,	V1 y V2, ptosis, parálisis de III, IV, VI PC (involucro seno cavernoso).	nasal, RM/TC contrastada	
<b>4b Involucro del seno cavernoso y/o trombosis del seno cavernoso</b>	parálisis, alteración de la	Bilateralidad de estos signos con edema orbitario contralateral con evidencia clínico-radiológica de involucro de senos paranasales u órbita en lado contralateral indicando trombosis de seno cavernoso. Hemiparesia, alteración		
<b>4c Involucro más allá del seno cavernoso, base de cráneo, oclusión de arteria carótida interna, infarto cerebral</b>	consciencia, convulsiones focales	consciencia, convulsiones focales (invasión/ infarto cerebral)		
<b>4d Enfermedad multifocal o difusa del SNC</b>				

## HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico se confirma con la examinación tisular, tienen hifas de 7 a 20  $\mu\text{m}$  anguladas y acintadas, son basófilas en hematoxilina-eosina y sus paredes externas son discretamente retráctiles con grosor irregular, sin septos, con ángulos que van de 45 a 90°. Es característica la invasión vascular y los infartos trombóticos, el tejido adyacente con datos de hemorragia y necrosis. Se pueden encontrar células gigantes de cuerpo extraño con fragmentos de hifas en su interior.<sup>3</sup>

Los hallazgos histopatológicos se caracterizan por inflamación que varía dependiendo el grado de el estado inmunológico del paciente. Las hifas invaden el tejido de forma difusa y la invasión vascular resulta en trombosis vascular necrótica con detritus celulares. Las hifas de *Aspergillus* son delgadas, midiendo entre 2 a 5  $\mu\text{m}$ , septadas, con ángulo de 45°, apariencia rígida por tener menos dobleces que otros hongos. Se pueden visualizar en tinción con hematoxilina-eosina pero pueden ser valorable también en transoperatorio congelado; la tinción con metanamina de plata de Gomori acentúa las hifas.<sup>3</sup>

Durante la pandemia de COVID-19 se encontró una asociación y presentación de casos de rinosinusitis fúngica invasiva aguda y COVID-19, esto debido a la cantidad de personas con diabetes mellitus y tratamiento con esteroides sistémicos que resultaron en descontrol glucémico y posteriormente rinosinusitis fúngica invasiva, particularmente en la India se describieron casos, en esta oleada de casos se describió en un artículo la asociación de características clínicas con hallazgos histopatológicos, en el cual se propuso una escala de puntuación de hallazgos histopatológicos (Tabla 2).<sup>12</sup>

Parámetro histopatológico	Puntaje
<b>Carga fúngica (x400 en campo de microscopio)</b>	
<3 campos	1
3-5 campos	2
6-8 campos	3



>8 campos	4
<b>Grado de angioinvasión (x400 en campo de microscopio)</b>	
<3 vasos sanguíneos en 10 campos	1
≥3 vasos sanguíneos en 10 campos	2
<b>Grado de necrosis tisular (x100 en campo de microscopio)</b>	
<50%	1
≥50%	2
<b>Infiltrado neutrofílico (x400 en campo de microscopio)</b>	
Leve	1
Moderado	2
Grave	3
<b>Grado de severidad</b>	
Grado I	3-5
Grado II	6-8
Grado III	9-11

Parte de las recomendaciones en el diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva aguda por la Guía Europea de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas y la Confederación Europea de Micología Médica indican que la valoración bajo microscopio puede determinar la elección de tratamiento para poder diferenciar en examen en fresco entre especies de *Aspergillus* o mucormicosis. Los parámetros mínimos para evaluar son morfología, ancho, ángulo de las ramificaciones y presencia de septos.<sup>1</sup>

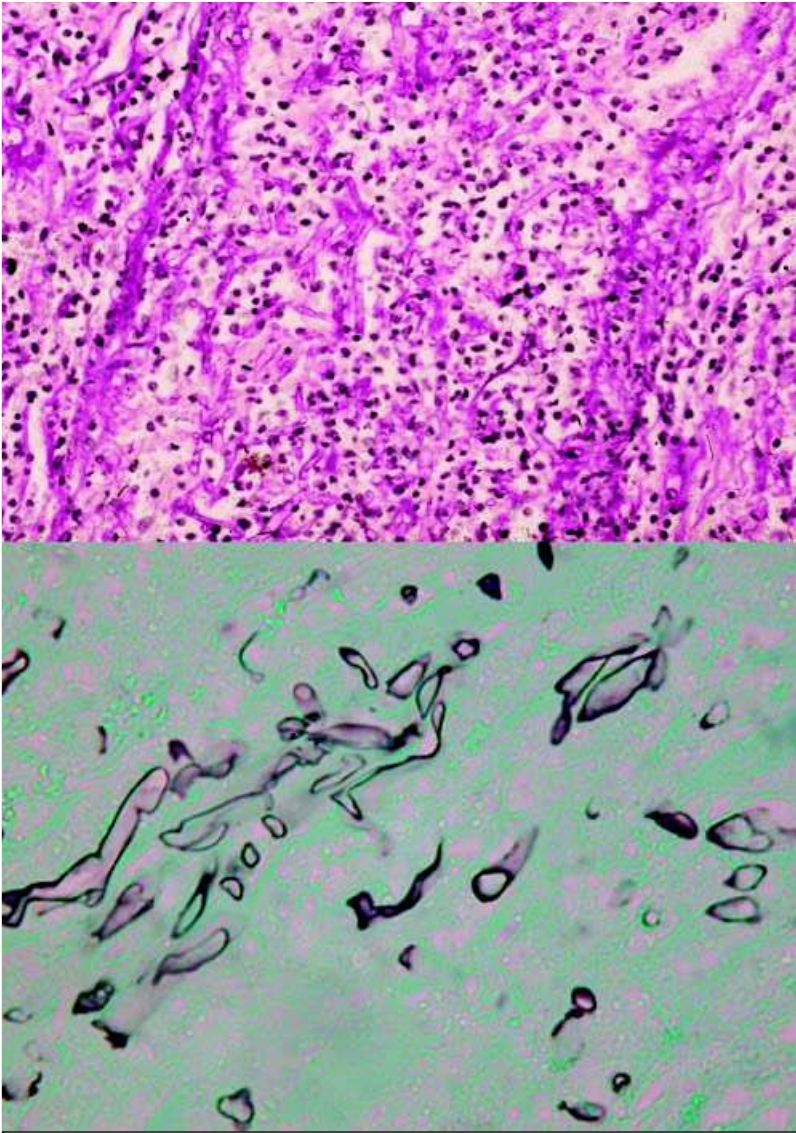


Figura 1. Mucormicosis. En la imagen superior se observan las hifas ramificadas no septadas con hematoxilina y eosina; en la inferior con metanamina de plata.

## LABORATORIOS

El galactomanano es un tipo de antígeno que se encuentra en las paredes celulares de las especies de *Aspergillus*, que se usa comúnmente como biomarcador para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva. Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de rinosinusitis invasiva causada por especies de *Aspergillus* es controversial, y la sensibilidad y especificidad de las pruebas de GM en este contexto no están bien establecidas.<sup>13</sup>

Algunos estudios han sugerido que las pruebas de galactomanano pueden ser una prueba complementaria útil en el diagnóstico de la rinosinusitis invasiva, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, otros estudios han informado una baja sensibilidad y especificidad de las pruebas de GM en este contexto, y algunos incluso han informado resultados

falsos positivos debido a la reactividad cruzada con otras especies de hongos o infecciones bacterianas.<sup>13</sup>

En general, su utilidad en el diagnóstico de rinosinusitis invasiva causada por especies de *Mucor* o *Aspergillus* no está bien establecida y debe usarse junto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio. Por lo tanto, un diagnóstico definitivo de rinosinusitis invasiva requiere una combinación de hallazgos clínicos, radiográficos e histopatológicos.<sup>6,13</sup>

## TRATAMIENTO

Involucra la combinación de desbridamiento quirúrgico de tejidos afectados y terapia antifúngica, así como eliminar los factores predisponentes para la infección, como la hiperglucemia, la acidosis metabólica, los fármacos inmunosupresores y la neutropenia.<sup>14</sup>

La anfotericina B liposomal es el fármaco de elección para la terapia inicial. Posaconazol o isavuconazol se usan como terapia escalonada para pacientes que han respondido a la anfotericina B. También se pueden usar como terapia de rescate para pacientes que no responden o no toleran la anfotericina B. La cirugía agresiva de desbridamiento de los tejidos afectados debe considerarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico de mucormicosis por ser el tratamiento central.<sup>15</sup>

La duración del tratamiento debe continuar hasta la resolución clínica de los signos y síntomas de la infección, así como la reversión de la inmunosupresión subyacente, cuando sea posible, por lo que no hay un tiempo establecido para la suspensión de esta. No es necesaria la toma de biopsias o cultivos como criterio para la suspensión del tratamiento.<sup>16</sup>

Se deben tener en cuenta los efectos adversos de los medicamentos antifúngicos, como la anfotericina B, el posaconazol y el isavuconazol. No hay datos convincentes que respalden la terapia antifúngica combinada, y no se recomienda en las principales pautas de tratamiento.<sup>17</sup>

## GRAVEDAD CLÍNICA Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD HISTOPATOLÓGICA

La presencia de trombosis, angioinvasión, carga fúngica y necrosis en los tejidos analizados en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva son características clave que se han identificado en las muestras de biopsias de estos pacientes, características no se encuentran cuando la muestra se obtiene de tejido sano, a pesar de esto, no existe evidencia pronóstica de acuerdo con los hallazgos histopatológicos.<sup>9</sup>

Las variables independientes como factores de inmunosupresión (diabetes mellitus, uso de fármacos inmunosupresores, neoplasias hematológicas, infecciones y desnutrición crónicas), edad, género, entre otros, permiten el sobrecrecimiento fúngico por la alteración de inmunidad innata y/o adaptativa, por lo que es esperado que aumenten los cambios microscópicos resultado de la colonización fúngica.<sup>9</sup>

Patterson TF et al, describe en su artículo sobre diagnósticos de rinosinusitis fúngica invasiva sugiere que a mayor extensión de la necrosis microscópica se relaciona con un empeoramiento en el pronóstico general sin respaldarlo con algún estudio experimental.<sup>9</sup>

Jain K et al, en su artículo sobre las características histopatológicas de la infección por especies de mucorales sugieren la relación pronóstica de los hallazgos clínicos con los hallazgos histopatológicos, sin embargo, no se encuentra en este estudio ni en la literatura médica publicada una asociación entre dos de los métodos diagnósticos más importantes de la rinosinusitis fúngica invasiva que pudieran dar pauta a la relación pronóstica de la enfermedad.<sup>12</sup>

En el estudio de Lakshmi IS, et al, detectaron que las características como angioinvasión, invasión perineural, carga fúngica grave y áreas amplias de necrosis fueron directamente proporcionales con la proporción a la tasa de mortalidad, por lo tanto, los patólogos pueden tener un rol importante en el abordaje de factores pronósticos en el momento del diagnóstico histopatológico para que se pueda optimizar el tratamiento oportunamente. Sin embargo, no hay estudios que en los que se haya estudiado directamente esta asociación.<sup>18</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La identificación de factores histopatológicos asociados con la severidad clínica de la enfermedad puede proporcionar información valiosa para el pronóstico y la toma de decisiones clínicas, misma que no tiene antecedentes en la literatura. Un mejor entendimiento de la correlación entre estas características y la evolución clínica permitirá una estratificación de riesgo más precisa y un abordaje terapéutico más personalizado. El conocimiento obtenido a través de este estudio puede contribuir al enriquecimiento de la literatura científica sobre la rinosinusitis fúngica invasiva en pacientes adultos, especialmente en el contexto de la población mexicana.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda, la identificación de factores predictivos de severidad de la enfermedad sigue siendo un desafío. Se ha sugerido que las características histopatológicas, como el grado de inflamación, angioinvasión y trombosis, podrían estar asociadas con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia científica actual es limitada y se requiere una investigación más profunda para comprender mejor esta asociación. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo investigar la asociación de las características histopatológicas con la severidad de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos. Los hallazgos de esta investigación podrían tener implicaciones importantes en el diagnóstico temprano, el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas, lo que a su vez mejoraría la atención clínica y los resultados de los pacientes afectados por esta enfermedad potencialmente mortal.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos?

## OBJETIVO

Identificar la asociación de la escala de grados de severidad histopatológica (carga fúngica, grado de inflamación, angioinvasión y trombosis) con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos.

## HIPÓTESIS GENERAL

La escala de grado de severidad histopatológica se asocia al menos a una correlación de 0.60 con respecto a la gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva en pacientes adultos.<sup>12</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

### TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, unicéntrico, transversal, retrospectivo.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes en el departamento del “Archivo clínico” del Hospital General CMN La Raza de pacientes diagnosticados con rinosinusitis fúngica invasiva, de los cuales por muestreo consecutivo, 24 expedientes de pacientes a quienes se les realizó biopsia con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos desde julio de 2018 hasta julio de 2023, que cumplan los criterios de selección, se recolectó la información de los datos histopatológicos y clínicos en una hoja de recolección de datos y por un solo participante incluyendo las características generales de los pacientes (edad, sexo, comorbilidades, glucosa, tiempo de inicio de síntomas, uso de antifúngico y sitio de toma de biopsia), y se realizó su análisis descriptivo. Las características histopatológicas incluyendo carga fúngica, grado de angioinvasión, necrosis tisular e infiltrado neutrofilico, así como las características de la invasión de la infección tomando en cuenta las características clínicas pre y transquirúrgicas como también extensión de la infección en estudios de imagen, utilizando las escalas Estadios de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda y Puntaje de histopatología y grados de severidad en rinosinusitis fúngica invasiva aguda. Los resultados se registraron en la hoja de recolección de datos y posteriormente en la hoja de cálculo de Excel para efectuar el análisis estadístico en el paquete SPSS (SPSS Inc. Chicago IL).

Universo de trabajo. Se identificó de acuerdo con la base de datos del servicio los expedientes de pacientes con diagnosticados con rinosinusitis fúngica invasiva, de los cuales, por muestreo consecutivo pacientes a quienes se les realizó biopsia con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos, de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza del periodo comprendido de julio 2018 a julio 2023 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN la Raza
- Expedientes de pacientes mayores de 18 años y de ambos sexos

### **Criterios de exclusión**

- Expedientes de pacientes diagnosticados con rinosinusitis fúngica invasiva sin estudio histopatológico, menores de 18 años, sin registro de la exploración física durante la evolución o sin estudio de tomografía de nariz y senos paranasales.

**Criterios de eliminación**

- Expedientes de pacientes que en su estudio histopatológico se reporte como muestra insuficiente o pacientes sin reporte de extensión de infección en tomografía.



## VARIABLES DE CONTRASTACIÓN

Variable independiente

Variable		Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicador
Puntaje de histopatología y grados de severidad clínica en la rinosinusitis fúngica invasiva aguda	Grado de angioinvasión	Es la medida de la extensión o penetración de hifas fúngicas en los vasos sanguíneos o linfáticos presentes en el tejido examinado.	Se determinará mediante el análisis histopatológico del tejido afectado, donde se evaluará la presencia y el grado de invasión de hifas fúngicas en los vasos sanguíneos o linfáticos.  Grado de angioinvasión (x400 en campo de microscopio) <3 vasos sanguíneos en 10 campos ≥3 vasos sanguíneos en 10 campos	Cuantitativa discreta Puntaje total	Grado I = 3 a 5 puntos Grado II = 6 a 8 puntos Grado III = 9 a 11 puntos
	Carga fúngica	Es la cantidad o concentración de hifas fúngicas presentes en el tejido examinado.	Se determinará mediante un análisis histopatológico o microbiológico, cuantificar la presencia y densidad de hifas fúngicas en el tejido.  Carga fúngica (x400 en campo de microscopio) <3 campos 3-5 campos 6-8 campos >8 campos		
	Necrosis	Es la muerte	Se determinará		

	tisular	del tejido como resultado de la infección fúngica invasiva.	mediante un análisis histopatológico del tejido afectado, la presencia de áreas de tejido necrótico.  Grado de necrosis tisular (x100 en campo de microscopio) <50% ≥50%		
	Infiltrado neutrofílico	Es la presencia de células inflamatorias del tipo neutrófilos en el tejido afectado.	Se determinará mediante un análisis histopatológico del tejido, donde se observa y cuantifica la presencia y la densidad de células neutrofílicas.  Infiltrado neutrofílico (x400 en campo de microscopio) Leve Moderado Grave		

#### Variable Dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicador
Escala de severidad clínica de rinosinusitis fúngica invasiva aguda	Es una evaluación de la gravedad de los síntomas y la afectación funcional del paciente.	Se determinará la invasión clínica de acuerdo con la clasificación de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda	Nominal ordinal	Estadios 1 a 4 de la estadificación de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda (Ver anexo 1)

#### Variabes generales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicador
Edad	Es la edad cronológica en años de los pacientes en el momento del estudio.	Se mide operacionalmente como la edad del participante en años cumplidos en el momento de la evaluación.	Cuantitativa nominal discreta	Edad en años cumplidos
Sexo	Se refiere al sexo biológico de los participantes, ya sea masculino o femenino.	La variable se operacionaliza como la clasificación del participante en dos categorías: masculino y femenino, basándose en la identificación de género del sujeto.	Cualitativa nominal dicotómica	Se expresarán con la letra "M" masculino, "F" femenino
Comorbilidades	Son condiciones médicas adicionales o concurrentes que una persona puede tener además de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda, como diabetes, hipertensión, inmunodeficiencias u otras enfermedades crónicas.	Se define operacionalmente como la presencia o ausencia de condiciones médicas adicionales documentadas en el expediente médico del paciente, como diabetes, hipertensión, asma, entre otras.	Cualitativa nominal	Comorbilidades: Diabetes (Sí/No) Hipertensión (Sí/No) Asma (Sí/No) Enfermedad cardíaca (Sí/No)
Tiempo de inicio de síntomas	Es el período de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda hasta el momento en que se realiza el estudio.	Período de tiempo en días, semanas o meses que ha transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta la fecha de toma de biopsia.	Cuantitativa discreta	Número de días desde el inicio de los síntomas hasta la evaluación Clasificación en grupos de tiempo, como < 1 semana, 1-2 semanas, > 2 semanas
Uso de antifúngico sistémico	Indica si los pacientes han recibido tratamiento con medicamentos	La documentación de la administración previa de	Cualitativa nominal y cualitativa nominal dicotómica	Antifúngico sistémico previo (Sí/No) Tipo de antifúngico

	antifúngicos sistémicos antes de la toma de biopsia.	medicamentos antifúngicos sistémicos en los registros médicos del paciente antes de su inclusión en el estudio.		(anfotericina liposomal o anfotericina deoxicolato) B B
Glucosa sérica	Es el nivel de glucosa presente en la sangre de los pacientes y se utiliza como un indicador de los niveles de azúcar en la sangre.	Se mide operacionalmente como el nivel de glucosa en sangre, expresado en unidades de medida (por ejemplo, miligramos por decilitro, mg/dL), obtenido mediante análisis de laboratorio a partir de una muestra de sangre del paciente.	Cuantitativa continua	Nivel de glucosa en sangre en mg/dL
Sitio de toma de biopsia	Se refiere al lugar específico del cuerpo donde se realiza la biopsia para obtener muestras de tejido para su análisis histopatológico.	Ubicación anatómica específica de donde se extrae la biopsia, como mucosa septal, mucosa turbinal, piel, tejido celular subcutáneo, mucosa oral, seno maxilar, seno frontal, etmoides, etc.	Cualitativa nominal	Sitio de toma de biopsia:  Mucosa nasal Mucosa oral Piel Tejido celular subcutáneo Músculo Seno maxilar Seno frontal Seno etmoides Seno esfenoidal

#### PROCEDIMIENTOS

Se seleccionaron los pacientes de acuerdo con los pacientes adultos diagnosticados con rinosinusitis fúngica invasiva aguda a partir de 2018, la recopilación de datos clínicos fue por revisión de los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados y se registró información relevante, como la edad, género, comorbilidades, síntomas clínicos presentes, hallazgos radiológicos y resultados de laboratorio pertinentes. Se recopilaron de acuerdo con la base de datos los expedientes con los reportes de las muestras histopatológicas de los pacientes y se analizó para determinar el grado de angioinvasión y presencia de trombosis. Se usó la escala de severidad clínica de la rinosinusitis

fúngica invasiva aguda a través de la revisión de la base de datos con los expedientes de los pacientes. Una vez recopilados todos los datos, se realizó un análisis estadístico para evaluar la asociación del puntaje de histopatología y la severidad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos. Se analizó los resultados obtenidos y se interpretarán en el contexto de la literatura existente. Se discutieron las implicaciones clínicas de la asociación entre la angioinvasión, la trombosis y la severidad de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos.

## PROCESAMIENTO DE DATOS

Los resultados de cada una de las determinaciones se registraron en la hoja de recolección de datos. Después se concentró la información en una hoja de cálculo (Excel 2000, Microsoft, Palo Alto) para efectuar su análisis estadístico mediante el programa computado SPSS (Statsoft, Tulsa).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó primero para identificar la distribución de datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con un nivel de significancia estadística de 0.05, y de acuerdo a los resultados se utilizaron las siguientes pruebas: estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de los datos, para el análisis estadístico con estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión) y analítica (Spearman) considerando un nivel de significancia estadística de 0.05.

Se utilizó la fórmula general del tamaño de la muestra para el coeficiente de correlación lineal de Pearson estableciendo un valor de coeficiente de correlación ( $\rho$ ) de 0.6, así como probabilidad alfa ( $\alpha$ ) de 0.05, probabilidad beta ( $\beta$ ) de 0.2 estableciendo por lo tanto una potencia del contraste de  $1-\beta = 0,8$ .

$\alpha$  = probabilidad de error de tipo 1  $\rightarrow$  0.05

$\beta$  = probabilidad de error de tipo 2  $\rightarrow$  0.2

$\rho = 0.6$

Siendo contraste bilateral y posteriormente aplicando la fórmula:

$$n = \left( \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+\rho}{1-\rho} \right)} \right)^2 + 3$$

Se usó la prueba de prueba de correlación Spearman para evaluar la asociación la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda. Estas pruebas son apropiadas para el análisis de datos categóricos y se aplicaron para determinar si existe una asociación significativa entre las variables. Se estableció el nivel de significancia deseado para el análisis. Como consideración adicional se tuvieron en cuenta posibles factores de confusión o variables generales que puedan influir en la asociación investigada. Asimismo, se consideró una pérdida de la muestra total de 20%.

<b>Coefficiente de correlación</b>	<b>Significancia estadística</b>	<b>Potencia del contraste</b>	<b>Pérdida de la muestra</b>	<b>n</b>
0.6	0.05	0.8	0.2	21

Hipótesis nula: La escala de grado de severidad histopatológica no se asocia encontrando una correlación menor a 0.60 con respecto a la gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva en pacientes adultos.

Hipótesis alternativa: La escala de grado de severidad histopatológica se asocia encontrando una correlación igual o mayor a 0.60 con respecto a la gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva en pacientes adultos.

## FACTIBILIDAD

El estudio fue factible debido a que en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza, cuenta con las condiciones físicas, estructurales y organizacionales necesarias para llevar a cabo el presente protocolo, además de que no requirió recursos adicionales a los habituales ya que nuestra intervención consistió en revisar expedientes de pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis fúngica invasiva con reporte histopatológico, contando con todos los datos necesarios para la investigación en el archivo clínico físico y electrónico del hospital, se cuenta con al menos 8 pacientes anuales con estas características.

## ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación con número de registro F-2023-3502-171, se apegó a las consideraciones éticas vigentes contenidas en el Código de Núremberg, el Informe de Belmont, la Declaración de Helsinki promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza (Brasil 2013); además de las Pautas Internacionales para la Investigación Médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres humanos.

El protocolo de investigación fue evaluado por la Comisión de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. La propuesta y la ejecución del estudio se efectuarán respetando la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud y la Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. En México, cumple con lo establecido por el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales, así como la NOM 012-SSA3-2012. No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, el presente protocolo se clasifica como Categoría I (Investigación sin riesgo), que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos como es el caso del presente protocolo.

La Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, hace referencia a que la “Carta de Consentimiento Informado” es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto



o protocolo de investigación, pero que en los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo la “Carta de Consentimiento Informado” por escrito no será requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación, pudiéndose dispensar al investigador de su obtención por escrito; lo anterior previa autorización del Comité Local de Ética en Investigación.

Se obtuvo la aprobación por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, El estudio se realizó por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad de los participantes, garantizando su bienestar, prevaleciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad, confidencialidad y protección de sus derechos. No se incluyó población vulnerable, no se recabaron datos personales y/o sensibles de la conducta, además de que no conllevó riesgos; hubo un beneficio en los resultados, ya que al ser un estudio que compara los hallazgos histopatológicos de inflamación, angioinvasión y trombosis con la severidad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva, se pudo agregar un método diagnóstico que describa la severidad de la enfermedad, por lo que los pacientes con este diagnóstico se beneficiarían al aplicar los resultados de esta propuesta.

## RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron 32 expedientes de pacientes, de los cuales se excluyeron 8 por no contar con el estudio histopatológico para su documentación, se analizaron 24 pacientes en los que se evaluó la escala de gravedad histopatológica con la escala de gravedad clínica, asimismo, se recolectaron variables de interés en donde se encontraron los siguientes resultados de relevancia: 11 pacientes mujeres y 13 pacientes hombres, correspondiente al 46 y 54% respectivamente, con una media de edad de 54 años siendo el paciente más joven de 28 años y el mayor de 81 años. El principal comórbido asociado fue diabetes mellitus tipo 2 encontrándose en 16 pacientes, en

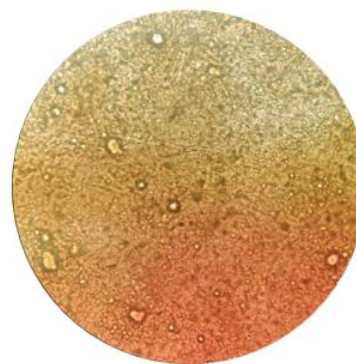


Figura 2. Hifas de *Mucor* spp. en examen en fresco.

algunos casos en conjunto con hipertensión arterial (7 pacientes), en cuanto a otras enfermedades que condicionan inmunosupresión adquirida se encontró 1 paciente con leucemia mieloide aguda, 1 paciente con VIH y 1 paciente con diabetes mellitus tipo 1 (ver tabla 1).

Característica		
Edad (en años)	$\bar{x} = 53$	DE = 12.35
Sexo:		
n=masculino	n=13	56%
n=femenino	n=11	44%
Tiempo de inicio de síntomas:	n=2.17	0.816
n=semanas		
Glucosa sérica:	n=181.7	89.4
n=mg/dL		
Comorbilidades:	n=21	
DM2	n=7	
HAS	n=6	
Otros		
n=total		
DE = desviación estándar, DM2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = Hipertensión arterial sistémica		
Tabla 1. Características generales de la muestra		

En cuanto al momento del diagnóstico en 6 casos se hizo antes de 1 semana, 8 casos entre 1 y 2 semanas y 10 casos después de 2 semanas del inicio de los síntomas. La glucosa sérica al momento del diagnóstico fue de 151 mg/dL, sin embargo, en 10 pacientes la glucosa sérica fue de más de 200 mg/dL. El principal sitio de toma de biopsia para el análisis histopatológico fue mucosa de la fosa nasal en 13 pacientes, el segundo lugar fue mucosa oral con 5 pacientes, de los cuáles 3 fue en combinación con mucosa nasal, y en tercer

Estadio de gravedad clínica	n(%)
1a	0(0)
1b	0(0)
1c	1(4)
1d	1(4)
2a	0(0)
2b	0(0)
2c	2(8)
2d	3(12)
3a	1(4)
3b	2(8)
3c	7(28)
3d	2(8)
4a	1(4)
4b	2(8)
4c	2(8)
4d	0(0)
Total	24(100)

Tabla 2. Resultados de estadio de gravedad clínica

entre la gravedad clínica y el infiltrado neutrofílico (Rho=0.45), asimismo, una correlación negativa (Rho = -0.409) entre la gravedad clínica y la presencia de comorbilidades como neoplasias hematológicas y estados de inmunosupresión adquirida como infección por VIH (P=0.047), hubo correlación moderada estadísticamente significativa (p=0.034) entre gravedad clínica y el sexo femenino (Rho=0.434) y correlación débil entre la gravedad clínica y la edad de los pacientes (p = 0.256, Rho = 0.241).

lugar mucosa de seno maxilar y órbita con 2 pacientes (ver tabla 1 y 4).

La gravedad clínica se concentró de la siguiente forma: Grado 1 se encontraron 2 pacientes, en grado 2 se encontraron 5 pacientes, grado 3 fueron 12 pacientes y, por último, grado 4 se encontraron 5 pacientes. En cuanto a la escala de severidad histopatológica se encontró de la siguiente manera: grado 1, 5 pacientes; grado 2, 8 pacientes; grado 3, 11 pacientes (ver tabla 2).

El 50% de los pacientes tuvo una carga fúngica mayor a 8 campos evaluados, hubo más de 50% de necrosis en el tejido evaluado en 16 pacientes (66%), en 13 pacientes se encontró un grado de angiainvasión mayor a 3 vasos en 10 campos (54%), e infiltrado neutrofílico leve en 13 pacientes (54%), moderado en 5 (20%) y grave en 6 pacientes (25%), dando como resultado absoluto grado I 20%, grado II en 33% y grado III en 41% (Ver tabla 3).

En cuanto al objeto de estudio y planteamiento de hipótesis, se encontró una asociación muy leve (p=0.505, Rho = 0.143) entre la escala de gravedad clínica y la escala de grados de severidad histopatológico. Se encontró una correlación moderada clínicamente significativa (p=0.027)

Sitio de toma de biopsia	n(%)
Mucosa nasal	13(52)
Mucosa oral	5(20)
Seno maxilar	2(8)
Órbita	2(8)
Piel y TCS	1(4)
Etmoides anterior	1(4)
Total	24(100)

TCS = tejido celular subcutáneo

Tabla 4. Reporte de sitios de toma de biopsia

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue identificar la asociación de la escala de grados de severidad histopatológica (carga fúngica, inflamación, angiainvasión y trombosis) con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos. La asociación entre la gravedad clínica y el infiltrado neutrofílico apunta hacia la posible implicación de la respuesta inflamatoria en la presentación clínica. Este hallazgo respalda la idea de que la respuesta inmunológica del huésped puede desempeñar un papel crucial en la evolución de la enfermedad.

En cuanto al estudio de Jain K, et al, que se puede considerar como uno de los más similares a lo abordado en esta tesis, se encontró una similitud con la edad de presentación siendo en este último de 46 años y 54 años en nuestra muestra, similitud en la prevalencia de diabetes mellitus de 77% en los resultados de ese artículo, asimismo, resultados parecidos en el grado de angioinvasión y necrosis tisular. No existen más estudios que respalden asociación entre las variables estudiadas.<sup>12</sup>

Una de las principales limitaciones de este estudio radica en la escasa prevalencia de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda. Al ser una enfermedad rara, la disponibilidad de casos fue limitada, lo que podría influir en la generalización de los resultados a poblaciones más amplias. Otra a considerar es la heterogeneidad en la estandarización del sitio de toma de biopsia, la heterogeneidad intrínseca de la anatomía nasal y paranasal podría haber introducido variabilidad en los resultados. La ubicación específica de la biopsia, como la mucosa nasal, mucosa oral, seno maxilar, entre otros, podría afectar la interpretación de los hallazgos histopatológicos. Los posibles factores de confusión a considerar son la presencia de comorbilidades adicionales, tratamientos previos, o agentes etiológicos atípicos. La naturaleza retrospectiva de este estudio puede haber llevado a limitaciones inherentes, como la dependencia de la información disponible en los expedientes médicos.

Sería interesante conocer si la estandarización del sitio de toma de biopsia podría afectar la consistencia de los resultados. Futuros estudios podrían beneficiarse de protocolos más rigurosos en cuanto a la estandarización de los procedimientos de biopsia, lo que permitiría una comparación más precisa entre los casos. Otra hipótesis por considerar de acuerdo con los resultados, se sugiere asociar presencia de alto infiltrado neutrofílico se asocia con mortalidad del paciente.

Es fundamental tener en cuenta que la correlación no implica causalidad, y factores adicionales podrían influir en la relación observada. Se sugiere que investigaciones futuras exploren estos factores adicionales para obtener una comprensión más completa de las complejidades de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda.

A pesar de estas limitaciones, los resultados presentados ofrecen una valiosa contribución al conocimiento existente en el campo. La correlación moderada entre la gravedad clínica y el infiltrado neutrofílico, así como la relación negativa con la presencia de ciertas comorbilidades, sugiere la importancia de considerar estos aspectos en el manejo clínico de pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva aguda.

## CONCLUSIÓN

En este estudio se encontró relación entre los hallazgos histopatológicos y severidad clínica en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva aguda. Hay una correlación directa entre el infiltrado neutrofílico y la gravedad clínica, sugiriendo su utilidad como indicador para la urgencia del tratamiento, por lo tanto, se podría tomar como marcador que indique desbridación quirúrgica extensa.

## REFERENCIAS

1. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20:5–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12371>
2. Ergun O, Tahir E, Kuscu O, Ozgen B, Yilmaz T. Acute invasive fungal rhinosinusitis: Presentation of 19 cases, review of the literature, and a new classification system. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(4):767.e1-767.e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.11.004>
3. Barnes L, editor. *Surgical pathology of the head and neck*. Londres, Inglaterra: Informa Healthcare; 2019.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005;41(5):634–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/432579>
5. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, Araiza J, Kassack JJ, Angel-Arenas T, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses* [Internet]. 2021;64(4):372–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13222>
6. Suankratay C, Kanitcharaskul P, Arunyingmongkol K. Galactomannan antigenemia for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematological disorders. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(11):1851–8.
7. Salehi M, Mahmoudi S, Reza Hosseini O, Hashemi SJ, Ahmadikia K, Aala F, et al. The epidemiological, clinical, mycological, and pathological features of rhino-cerebral mucormycosis: A systematic review. *Iran J Pathol* [Internet]. 2022;17(2):112–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30699/ijp.2022.538690.2721>
8. Sachdev SS, Chettiankandy TJ, Sardar MA, Ramaswamy E, Shah AM, Yaduwanshi K. A comprehensive review of pathogenesis of mucormycosis with implications of COVID-19: Indian perspective. *Journal of Global Oral Health* [Internet]. 2021;4(116):116–22. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.25259/jgoh\\_18\\_2021](http://dx.doi.org/10.25259/jgoh_18_2021)
9. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63(4):e1–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw326>
10. Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* [Internet]. 1996;106(10):1292–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199610000-00024>
11. Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R, Kim U, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021;69(7):1670–92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1565\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21)
12. Jain K, Surana A, Choudhary TS, Vaidya S, Nandedkar S, Purohit M. Clinical and histology features as predictor of severity of mucormycosis in post-COVID-19 patients: An experience from a rural tertiary setting in Central India. *SAGE Open Med* [Internet]. 2022;10:205031212210747. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/20503121221074785>

13. Tamgadge A, Mengi R, Tamgadge S, Bhalerao S. Chronic invasive aspergillosis of paranasal sinuses: A case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2012;16(3):460. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029x.102522>
14. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008;61(Supplement 1):i35–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm429>
15. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B–based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;47(4):503–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/590004>
16. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood* [Internet]. 2011;118(5):1216–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-316430>
17. Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, Lewis RE, Lortholary O, Petrikos G, et al. Combination therapy for mucormycosis: Why, what, and how? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;54(suppl\_1):S73–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir885>
18. Lakshmi IS, Kumari BS, Jyothi Ch, Devojee M, Malini KP, Sunethri P, et al. Histopathological study of mucormycosis in post covid-19 patients and factors affecting it in a tertiary care hospital. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2023; 31(1):56-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/10668969221099626>

### **Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado**

Este protocolo es retrospectivo por lo que la carta de consentimiento informado puede ser dispensada por el Comité de Ética, por lo que se adjunta la siguiente carta solicitud para esta dispensa:

Por medio de la presente se solicita para el protocolo “Asociación de la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos” dispensa de carta de consentimiento informado por parte del Comité de Ética. El motivo de solicitud es que la recolección de datos en expediente clínico será retrospectiva.

Fecha: 16 de agosto de 2023

#### **SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las Disposiciones Legales Nacionales en Materia de Investigación en Salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General Centro Médico la Raza que apruebe la excepción de la Carta de Consentimiento Informado debido a que el protocolo de investigación “Asociación de la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos”, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Reporte histopatológico
- b) Estudios de imagen
- c) Edad
- d) Género
- e) Comorbilidades
- f) Tiempo de inicio de síntomas
- g) Uso de antifúngico
- h) Glucosa sérica
- i) Sitio de toma de biopsia



## MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar sólo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “Asociación de la escala de grados de severidad histopatológica con la escala de gravedad clínica de la rinosinusitis fúngica invasiva aguda en pacientes adultos” cuyo propósito es producto comprometido redacción de tesis y presentación de cartel para la titulación de la especialidad Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente  
Bertha Beatriz Montaña Velázquez  
Categoría contractual: Médico no familiar  
Investigadora responsable