



# Experiencia de mucormicosis en el Hospital Juárez de México

Luz Adrián Castillo García\*

## RESUMEN

La mucormicosis es una infección producida por un hongo, del género *Rhizomucor*, patógeno que, bajo condiciones de inmunocompromiso como diabetes y SIDA, produce enfermedad. Existen varias formas de presentación clínica: rinocerebral, pulmonar, mucocutánea, gastrointestinal y diseminada. La presentación rinocerebral es frecuentemente fatal, con una morbimortalidad de 85-100% a pesar del uso de la anfotericina B, terapia hiperbárica y resección quirúrgica agresiva.

**Palabras clave:** Mucormicosis, rinocerebral, *Rhizopus*, anfotericina B.

## ABSTRACT

Mucormycosis embraces an infection group caused by a fungus of the *Rhizomucor* genus, which is pathogenic under conditions of immunodeficiency, such as in diabetes and AIDS. There are several forms of clinical presentations, including rhinocerebral, pulmonary, mucocutaneous, gastrointestinal and disseminated ones. The rhinocerebral type is rare and very aggressive, with morbimortality rates of 85-100% at one year despite the use of multiroute amphotericin B and hyperbaric therapy.

**Key words:** Mucormycosis, rhinocerebral, *Rhizopus*, amphotericin B.

## INTRODUCCIÓN

Los hongos son organismos eucarióticos, unicelulares o filamentosos que carecen de clorofila y cuyas paredes celulares son quitinosas; tienen reproducción sexual, asexual o de ambos tipos.<sup>1</sup>

Sólo una pequeña proporción de las especies fúngicas que existen en nuestro medio son capaces de producir enfermedad, que es denominada micosis. La posibilidad de invadir los tejidos del organismo y producir por tanto enfermedad depende de la virulencia de la partícula infectante, de la cantidad, la vía de infección, la inmunidad del huésped, el órgano afectado y la coexistencia con otras infecciones o enfermedades.<sup>1</sup>

Para que un hongo actúe como patógeno se precisa que posea los siguientes atributos:<sup>2</sup>

1. Que se adhiera al estrato córneo o a las superficies mucosas.
2. Que tenga capacidad de penetración de los tejidos del huésped para facilitar el acceso a los órganos o líquidos corporales "diana".
3. Que posea facilidad para multiplicarse "in vivo" (requiere del hongo para multiplicarse a las condiciones físico-químicas del huésped).
4. Que sea capaz de eludir los mecanismos de defensa del huésped.
5. Aunque se hayan cumplido todas las premisas previas, un hongo no puede considerarse patógeno si no produce *daño tisular*.

Ningún tipo de daño tisular parece ser enteramente característico o patognomónico de las micosis, estos cambios pueden incluir supuración de variable grado, presencia de macrófagos y células gigantes, necrosis caseosa y fibrosis. La supuración crónica y la fibrosis es el cambio tisular más habitual en las micosis profundas y la infiltración neutrofílica la primera reacción celular; sin embargo, a veces el primer efecto se manifiesta con la aparición de macrófagos o de células gigantes.<sup>1</sup>

Los factores responsables de dichos cambios tisulares en las micosis son:<sup>1</sup>

1. El tamaño grande del organismo (esférulas del *Coccidioides immitis*) o su variable tamaño y gruesa cápsula (*Cryptococcus neoformans*).

\* Residente de 4o. año de Medicina Interna. Médico Internista y Cardiólogo Egresado del Hospital Juárez de México.

2. La localización del hongo, en tejido superficial o profundo.
3. La producción de endotoxinas y la constitución química del organismo.
4. El desarrollo de la hipersensibilidad al hongo.
5. La cronicidad del proceso.

### ASPECTOS HISTÓRICOS

La sinusitis fúngica se describió por primera vez en 1791.<sup>3</sup>

En 1855, Kurchenmeister comunicó el primer caso de mucormicosis en un paciente con cáncer pulmonar. Llamó al microorganismo mucor y dibujó en su descripción las hifas cenocíticas y los esporangios.<sup>4</sup>

En 1884, Lichteim aisló los mucorales del pan. Estudió la enfermedad experimental en conejos y acuñó los términos de *Mucor corymbifera* y *Mucor rhizopodiformis*.<sup>4</sup>

En 1885, Paltauf creó el término de mucormicosis, describió el primer caso rinocerebral sin obtener el cultivo denominó al hongo *Mucor corymbifera* (hoy *Absidia corymbifera*).<sup>4</sup>

En la literatura médica francesa la mucormicosis fue descrita en 1885.<sup>5</sup>

En 1886, Lindt describió *Mucor pusillus* y *Mucor racemosus* en seres humanos y en animales.<sup>1</sup>

En 1895, Herla aisló *Mucor sp.* en una caverna pulmonar de una mujer que murió de cáncer hepático.<sup>1</sup>

En 1992 y 1929, Christiansen describió la primera infección en animales.

Gregory, en 1943, reportó tres casos de mucormicosis en pacientes posmortem.<sup>2</sup>

En 1943 aparecen los primeros reportes de mucormicosis cerebral en la literatura médica inglesa.<sup>6</sup>

Harris, en 1955, diagnosticó la probabilidad de mucormicosis en cinco casos posmortem de tipo rinorbitaria.<sup>7</sup>

En 1956, Emmons creó el término de ficomicosis para las enfermedades por hongo tradicionalmente colocados en la clase Phycomyces, e incluía infecciones por mucorales y entomophthorales.

En 1957, Baker retomó el término de mucormicosis y reunió una decena de casos en 75 años.<sup>1</sup>

Chick, en 1958,<sup>8,9</sup> demuestra que la anfotericina B es efectiva en el tratamiento de la mucormicosis.<sup>7</sup>

En 1962, Roberts informó la forma de mucormicosis cutánea.

En 1968, Betty M. Clark propuso seguir usando el término de mucormicosis para las infecciones por mucorales, y creó el de *Entomofthora micosis*.

En 1976, Allejo aisló a *Saksenaes vasiformis* a partir de un paciente que recibió glucocorticoides.<sup>1</sup>

### ETIOLOGÍA

La mucormicosis es una infección causada por un hongo de la clase de *Zygomycetes* y del orden de mucorales (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, etc.). Existen múltiples reportes que mencionan que *Rhizopus* es el más comúnmente aislado; el Dr. Chin Lee Wu reportó que los cultivos de los tejidos de biopsia en su estudio fueron mayores para *Rhizopus* como causa de mucormicosis. Otros agentes menos frecuentes incluyen *Absidia*, *Corymbifera*, *Cunninghamella bertholletiae* y *Rhizomucor pusillus*.<sup>10-13</sup> En 90% de los casos se aísla *Rhizopus arrhizus*, 60% *R. rhizopodiformis*, 10-15% *A. corymbifera* y *R. pusillus*; el restante 10% se origina de otras especies.<sup>14</sup>

La mucormicosis ha incrementado su frecuencia debido a que también han aumentado los estados de inmunosupresión como: el uso de esteroides, el tratamiento de enfermedades hematológicas con inmunosupresores, la aparición del virus de inmunodeficiencia humana, etc.<sup>11</sup>

Existen algunos mucorales en los que su virulencia es muy alta y otros menos infectantes, sin embargo, se han descrito factores que contribuyen al desarrollo de la mucormicosis invasiva como: desórdenes hematológicos, desórdenes metabólicos que cursen, con estados de acidosis y la administración de antibióticos, etc.<sup>15</sup>

Es un hongo saprófito, su invasión se demuestra por la presencia de hifas en los vasos sanguíneos, presencia de vasculitis con trombosis, hemorragia e infarto del tejido. La invasión vascular por el hongo responsable de la invasión al cerebro incluye la invasión a las arterias carótidas y sinusoides cavernosos. La respuesta inflamatoria produce reacción necrotizante, con mínima inflamación, trombosis, aneurisma micótico e infarto isquémico del tejido.<sup>16</sup> *Mucor* es un hongo saprófito que pertenece a la clase de *Zygomycetes* que suele habitar el suelo húmedo con alto contenido de nitrógeno, alimentos como el pan, vegetales en descomposición, materia orgánica en putrefacción y en el aire, es aerobio y filamentoso. Las esporas de zigomicetos son ubicuas, termotolerantes, cenocíticas y no ramificadas. El ser humano se infecta por la inhalación de esporas. Sin embargo, la función normal de macrófagos y neutrófilos brindan protección inmune, ya que tienden a neutralizar la infección. Sin embargo, existen múltiples factores que cursan con disfunción de estas células favoreciendo el crecimiento del hongo.<sup>4,10,13</sup> Actúan como oportunistas en los pacientes con anomalías fisiológicas y disminución de la fagocitosis, pero que conservan cierto grado de inmunocompetencia como ya se



describió.<sup>17</sup> *Rhizopus arrizus* tiene predilección por pacientes diabéticos que cursan con cetoacidosis diabética, pues presentan crecimiento óptimo a 39 °C en pH ácido, en medio de alto contenido de glucosa y tiene un activo sistema enzimático ceto-reductasa.<sup>17</sup>

## DEFINICIÓN

Enfermedad de seres humanos y animales ocasionadas por hongos oportunistas, presentes en la naturaleza de la clase *Zygomycetes*, que comprenden dos grupos del orden de *Mucorales* y *Entomophthorales*, los cuales dan lugar a mucormicosis y entomofotoromicosis, respectivamente.<sup>4</sup>

Taxonomía de agentes de zigomicosis:

Reino: Fungi.

División: Eumycota.

Subdivisión: Zygomycotina.

Clase: Zygomycetes.

Orden: Mucorales.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es una infección cosmopolita, siendo el agente más frecuente *Rhizopus*. En Estados Unidos se calculan 40 casos por año y se considera la infección por hongos más frecuente en inmunocomprometidos. En México, los casos son esporádicos y se diagnostican en hospitales de 3er nivel, de hecho sólo existe en la literatura mexicana un caso reportado por el Hospital 20 de Noviembre. Afecta a ambos sexos, predomina en niños y adultos jóvenes. No muestra vínculo con la ocupación ni transmisión de una persona a otra.<sup>4</sup>

La principal forma de adquisición es por la inhalación de las esporas del aire, las cuales se depositan en los senos paranasales y el pulmón. Es menos frecuente que se adquieran por ingestión o inoculación directa en la piel. Los principales factores de riesgo incluyen la diabetes mellitus, acidosis metabólica de otra etiología, inmunosupresión, tratamiento prolongado con deferoxamine, quemaduras, desnutrición, etc.<sup>13</sup> Se ha reportado en diferentes series que la forma clínica más frecuente es la rinocerebral y en términos generales presenta una mortalidad de 90-100% aun con tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.<sup>18</sup>

## CLASIFICACIÓN

Se ha reportado la afección de la mucormicosis en los cinco órganos siguientes:

1. Tracto sinonasal.
2. Pulmón.
3. Gastrointestinal.
4. Sistema nervioso central.
5. Piel.

Al ser la mucormicosis rinocerebral la forma más frecuente de presentación a nivel mundial, la evidencia de enfermedad sinonasal es usualmente detectada por examinación con nasofaringaringoscopia.<sup>11</sup> Algunas otras lesiones son demostradas por tomografía computarizada axial (TAC), como lesiones erosivas, afección oculta de senos paranasales, pero además nos ayuda a demostrar la extensión y progresión de la enfermedad.<sup>19</sup>

La mucormicosis se ha clasificado en seis formas:<sup>15</sup>

1. Rinorbitaria.
2. Pulmonar.
3. Gastrointestinal
4. Cutánea.
5. Lesiones de localizaciones miceláneas.
6. Enfermedad diseminada.

## HISTOLOGÍA

Histológicamente la mucormicosis se caracteriza por la presencia de hifas cenocíticas (no tabicadas) anchas de 10 a 20 micras, con ramas en ángulo recto e informes de reacción inflamatoria, infiltración de polimorfonucleares, células plasmáticas y eosinófilos, siendo la característica más peculiar la invasión de la capa elástica de los vasos.

La imagen determinante es la presencia de trombosis capilar e hifas fúngicas en la luz de los vasos. La necrosis es supurativa con infiltrados inflamatorios de neutrófilos y en ocasiones células epiteloides y gigantes.<sup>4</sup>

## FACTORES PREDISPONENTES

Se han descrito múltiples factores que actúan con predisponentes para el desarrollo y crecimiento de esta entidad nosológica. Todos estos factores tienen en común que tienden a alterar la inmunidad celular y humoral de la respuesta del huésped. A continuación mencionamos todos los factores predisponentes que se han descrito.<sup>1,4,10,11,15,18,20-22</sup>

- Cetoacidosis diabética.
- Enfermedades hematológicas.
- Trasplante de médula ósea.
- Desnutrición.

- Falla renal crónica.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Infección por VIH.
- Hemodiálisis.
- Abuso de drogas intravenosas.
- Hiperglucemia.
- Uremia.
- Cirrosis hepática.
- Estados de acidosis metabólica.
- Quemaduras.
- Diarrea severa.
- Talasemia.
- Medicación con deferroxamine.

Tal vez el factor más frecuentemente relacionado con la presentación y desarrollo de la mucormicosis es la diabetes mellitus, especialmente aquellos casos que se caracterizan por descontrol metabólico con hiperglucemia y acidosis metabólica (cetoacidosis diabética), llegándose a reportar hasta en 70% de los pacientes ;<sup>18</sup> asimismo, se ha reportado que hasta 75% de los pacientes que presentan mucormicosis rinocerebral son diabéticos.<sup>15</sup> Esta asociación se ha explicado porque se ha demostrado que la acidosis metabólica impide la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, disminuye la actividad fagocítica y la respuesta inflamatoria local.<sup>23</sup>

Las enfermedades hematológicas que más se han relacionado con mucormicosis son aquellas que cursan con neutropenia en forma general. En un estudio retrospectivo realizado de junio de 1987 a diciembre de 1995, se demuestra la asociación de esta entidad con trastornos en que se encuentra afectada la inmunidad. Se encontraron 37 pacientes con algún trastorno hematológico maligno y mucormicosis. Se estudiaron un total de 3,148 pacientes, de los cuales 37 tuvieron mucormicosis. Veintiún pacientes presentaron leucemia mieloide aguda, 11 leucemia linfoide aguda, dos cursaron con linfoma, dos con leucemia de células peludas y uno con enfermedad de Hodgkin.<sup>21</sup>

El tratamiento con inmunosupresores por largo tiempo es un factor muy frecuente encontrarlo en los pacientes con mucormicosis. Mencionaremos algunos de los cambios que producen los inmunosupresores incluyendo los esteroides en la inmunidad, que se han descrito como factores predisponentes.<sup>1,4,10,18,20,24</sup>

- Disminución de la formación de anticuerpos.
- Disminución de la función fagocítica de los granulocitos.

- Disminución de la masa de linfocitos, timocitos, granulocitos, con deterioro de la hipersensibilidad retardada.
- Permeabilidad vascular disminuida.

Otro factor es la ingesta de deferroxamina, que es el antídoto para la intoxicación por hierro,<sup>24</sup> derivado del *Streptomyces pilosus* que forma un complejo y actúa como cofactor para el crecimiento de zygometos.<sup>11</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La mucormicosis es una infección causada por un grupo de hongos que adquiere sus esporas a través de su inhalación depositándose principalmente en los senos paranasales y pulmón. Como ya se mencionó, deben existir factores predisponentes para el crecimiento de este hongo como diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, enfermedades hematológicas, falla renal crónica, tratamiento con inmunosupresores, desnutrición, etc.<sup>15,18</sup>

Una de las características muy importantes de estos hongos es que tienen un tropismo vascular, pudiendo invadir las diferentes capas generando una respuesta inflamatoria local intensa produciendo arteritis purulenta, trombosis, infarto y necrosis del tejido, observando en los tejidos las hifas anchas de 10-20 micras de diámetro, no tabicadas y con ramificaciones en ángulo recto.<sup>2,13</sup>

Para el crecimiento de estos hongos, se han descrito múltiples alteraciones de la inmunidad del huésped que a continuación mencionaremos:<sup>1,4,10,18,20,24</sup>

- Disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos.
- Disminución de la actividad fagocítica.
- Disminución de la respuesta inflamatoria local.
- Producción de anticuerpos deprimida.
- Disminución de la formación de linfocitos.
- Disminución de la formación de timocitos.
- Disminución de la permeabilidad vascular.

Una vez depositados en la mucosa nasal, senos paranasales o tejido pulmonar, los hongos pueden diseminarse a través de dos vías: 1). Invasión directa de la lámina cribiforme que sirve como un sistema porta para la invasión hacia el parénquima cerebral a través de las venas y arterias etmoidales y subsecuentemente el tejido cerebral (mucormicosis rinocerebral) y 2). Invasión hematogena a través de las arterias y venas etmoidales pudiendo producir trombosis, infarto de los senos cavernosos y carotídeos.<sup>6,18</sup>

El factor predisponente más frecuente relacionado es la diabetes mellitus y especialmente la cetoacidosis diabética, por lo que se ha investigado cuál es el mecanismo



por el que el estado de acidosis favorece el crecimiento de estos hongos.

Se ha mencionado que la acidosis metabólica impide la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, disminuye la actividad fagocítica y disminuye la actividad inflamatoria local.<sup>23</sup> La acidosis local en el tejido necrótico constituye un medio excelente de cultivo para el crecimiento de mucorales. Así se genera un círculo vicioso: infección-infarto-necrosis-infección, favoreciendo el crecimiento de gérmenes oportunistas.<sup>18,25,26</sup>

### CUADRO CLÍNICO

La mucormicosis puede invadir diferentes sistemas como el pulmón, sistema nervioso central, senos paranasales, sistema gastrointestinal y la piel, siendo sus manifestaciones clínicas de presentación muy variadas. Sin embargo, el estudio del Dr. Pagano Llivino, del Instituto de Semiótica Médica de la Universidad Católica en Roma, Italia, menciona en su estudio que la fiebre, el dolor torácico, la disnea y la tos fueron los signos y síntomas más frecuentes. De los pacientes, 89% tenían neutropenia con una cuenta de neutrófilos menor de 500. El sitio más frecuente de afección fue el pulmón con 87%, el sistema nervioso central 27%, senos paranasales 16%, hígado 16% y espacio rinorbitario 10%.<sup>21</sup> El método diagnóstico fue a través de la realización de lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, biopsia de tejido de los senos paranasales, de la fosa nasal, paladar, etc.

Se desconoce el periodo de incubación, sin embargo, las manifestaciones y la evolución suelen ser agudas, las manifestaciones clínicas dependen de la vía de entrada del hongo y de la enfermedad predisponente, pero desde el punto de vista morfológico casi siempre se observan datos de isquemia y necrosis.<sup>17</sup>

El tipo de infección ocular que puede presentarse con sintomatología muy variada como blefaritis, celulitis preseptal, celulitis orbitaria, endoftalmitis e incluso trombosis del seno cavernoso.<sup>15</sup> Los pacientes con celulitis orbitaria generalmente tienen la historia de infección de vías respiratorias superiores (senos paranasales), presentándose dolor facial, cefalea, secreción purulenta nasal y al examen físico encontramos eritema, quemosis, proptosis y disminución de la agudeza visual;<sup>15</sup> por otro lado, en otras series se han reportado los síntomas de infección orbitaria micótica con congestión nasal, rinitis, dolor facial, cefalea, crisis convulsivas, hemiplejía, coma, proptosis y oftalmoplejía, cuando existe invasión al tejido cerebral y/o a las arterias oculares, observándose en el fondo de ojo dilatación de la vena retiniana, trombosis arterial e hifas en el humor vítreo.<sup>17</sup>

La forma más común clínicamente es la rinocerebral, siendo el sitio de infección los senos paranasales que posteriormente destruye el piso invadiendo el tejido cerebral.<sup>10</sup> También se ha descrito que la invasión cerebral puede ser a través del sistema porta donde participa la lámina cribiforme o a través de la vía hematogena.<sup>18</sup> El cuadro clínico de la mucormicosis rinocerebral es muy variada; sin embargo, dentro de los síntomas iniciales que se presentan se encuentran: descargas nasales mucosanguinolentas, cefalea nasofrontal, dolor facial y en ocasiones ocular, diplopía, quemosis, lesiones dermatológicas caracterizadas en las fosas nasales de ulceraciones y presencia de tejido necrótico. La invasión del hongo a las arterias y venas oculares puede desarrollar proptosis e infartos retinianos, conforme avanza la enfermedad existe erosión del hueso, produciéndose osteomielitis, incluso puede afectar nervios craneales, manifestándose clínicamente como oftalmoplejía. Por el gran tropismo de estos hongos puede existir trombosis del seno cavernoso sospechándose ante la presencia de oftalmoplejía ocular manifestada por parálisis del III, IV, V y VI par craneal. Otras manifestaciones incluyen alteraciones de las funciones mentales superiores y del estado de alerta manifestado por agresividad, obnubilación, letargo, delirio y estado de coma.<sup>4,10,13,15,17,18,25</sup>

Otra forma menos común es la afección pulmonar, se han reportado series de infección por mucorales demostrando la utilidad del lavado broncoalveolar como método diagnóstico. El diagnóstico de neumonía micótica requiere de la demostración del hongo a través de la biopsia pulmonar, sin embargo, un grupo de investigadores han evaluado la utilidad diagnóstica del lavado broncoalveolar para el diagnóstico de mucormicosis en los casos en que la biopsia está contraindicada como, por ejemplo, en estados de trombocitopenia.<sup>10</sup> La mucormicosis pulmonar consiste en el desarrollo de una neumonía bilateral, rápidamente progresiva como resultado de la inhalación de material infeccioso. Esta forma clínica se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades hematológicas. Sin tratamiento es mortal en el plazo de 2-3 semanas.<sup>13</sup> Esta afección pulmonar puede presentarse como bronquitis, bronconeumonía, embolia pulmonar.<sup>4</sup>

La mucormicosis cutánea aún es más rara, sin embargo, suele presentarse frecuentemente en los pacientes con quemaduras de diferentes grados. La aparición de lesiones necróticas deben hacer sospechar la infección por cigomicetos. La celulitis gangrenosa cigomicótica puede observarse en zonas de inyección de insulina, inserción de catéteres o heridas quirúrgicas en pacientes diabéticos, leucémicos o sometidos a trasplante de órganos.<sup>13</sup>

En la forma abdominal puede haber ulceración y trombosis de la mucosa gástrica, esofágica e intestinal, se manifiesta por dolor abdominal, diarrea, hematemesis y melena.<sup>13</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mucormicosis se establece con un cuadro clínico sugestivo, apoyado con examen directo y estudio histopatológico, el cultivo define el género y la especie del agente causal. El examen directo se efectúa en esputo, mucosa nasal, tejido necrótico o fragmento de piezas quirúrgicas, así como aspirado de senos paranasales. El examen directo se efectúa con solución de lugol o hidróxido de potasio al 30%.<sup>13</sup> Se observan filamentos largos y anchos de 10-20 micras de diámetro, con contornos irregulares y paredes gruesas. El cultivo se realiza obteniendo tejido por debridamiento o biopsia. Se utilizan los medios de cultivo habituales sin cicloheximida y se incuban a temperatura ambiente, para inducir fructificación se utiliza agar líquido, agar papa, extracto de malta y Czapek. El crecimiento es rápido, se observan en 12 a 48 horas, las colonias son elevadas y cubren toda la superficie del medio de cultivo, llenan por completo las cajas de Petri.<sup>13</sup> En el examen microscópico se observan filamentos gruesos sin tabiques (cenocíticos) y ramificaciones onduladas.<sup>4,17</sup> Por lo tanto, el diagnóstico histológico de mucormicosis invasiva requiere la demostración del hongo en el órgano afectado; demostración de hifas cenocíticas, infarto del tejido e invasión vascular por los elementos del hongo.<sup>11,18</sup>

Las imágenes radiológicas de mucormicosis es muy variada reportándose que la mucormicosis pulmonar puede presentarse por imágenes de cavitación hasta en 41%, consolidación lobar 10%, derrame pleural 5%, consolidación multifocal 15%, nódulo pulmonar múltiple y solitario 3%, fístula broncopleural, imágenes sugerentes de infarto pulmonar y pseudoaneurisma pulmonar.<sup>13,27,28</sup> De acuerdo con los estudios publicados, el diagnóstico de mucormicosis pulmonar requiere de la demostración de hifas septadas en el tejido pulmonar. El cultivo positivo por lavado broncoalveolar es sugestivo, pero no es considerado como definitivo. Sin embargo, los pacientes con trastorno hematológico frecuentemente cursan con trombocitopenia, por lo que la obtención del cultivo por biopsia es imposible además se ha utilizado el lavado broncoalveolar como modalidad diagnóstica,<sup>10</sup> observándose resultados hasta en 60% de los casos con este método de diagnóstico.

En el caso de sospecha de mucormicosis rinocerebral son útiles la TAC de cráneo y la de senos paranasales.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la mucormicosis, en donde por la gran afección sistémica, requiere de un manejo interdisciplinario donde participa el médico internista, el infectólogo, el neurólogo, el otorrinolaringólogo, el intensivista, etc. Sin embargo, el tratamiento estándar consiste en el debridamiento quirúrgico y la administración de anfotericina B.<sup>18</sup> A pesar del tratamiento enérgico la mortalidad aún es muy alta siendo reportada en las diferentes series de 70-100%,<sup>18</sup> por lo que han surgido nuevas rutas de administración de anfotericina B con la finalidad de disminuir los efectos colaterales.<sup>29</sup>

Los mucorales son resistentes a los triazoles y nistatina, por lo que hasta la actualidad el tratamiento farmacológico de elección para las infecciones sistémicas graves causadas por hongos susceptibles como la mucormicosis es la anfotericina B intravenosa.<sup>21,30</sup>

## ANFOTERICINA B

La anfotericina B es un fármaco producido por el *Streptomyces nodosus*,<sup>24</sup> un microorganismo aislado por primera vez en el valle del Río Orinoco, en Venezuela. Es un agente antifúngico poliélico, caracterizado por un anillo de lactona macrocíclico y una serie de uniones dobles conjugadas, un carboxilo libre y una cadena lateral glucosídica. La anfotericina B forma sales solubles en medios ácidos y básicos. Es altamente insoluble en solución acuosa con pH fisiológicos.<sup>24</sup> Por tanto, la forma intravenosa del fármaco es una suspensión coloidal con desoxicolato de sodio como agente dispersor.

La anfotericina B se une a un componente esteroide de las membranas de los hongos de las especies susceptibles, aumenta la permeabilidad de la membrana y causa la salida de componentes intracelulares, llevando a la muerte celular.<sup>24</sup>

Tiene una vida media sérica de 24-48 horas.<sup>31</sup> Sólo 3% del fármaco activo es excretado sin modificar en la orina. Más de 95% se une a las proteínas séricas, sobre todo al colesterol en las betalipoproteínas. En presencia de inflamación el fármaco se distribuye hacia los líquidos pleural, peritoneal y sinovial.<sup>24</sup>

Los efectos adversos comunes que se pueden presentar durante la infusión son cefalea, fiebre, calosfríos, malestar general, artralgias y mialgias, náuseas y vómito e hipotensión arterial, reacción anafiláctica.<sup>24,32</sup>

Algunos autores recomiendan la administración de una dosis previa para descartar la anafilaxia. Se administra 1 mg/kg de peso de anfotericina B diluida en 50-250 mL de glucosada al 5% para pasar en 30 minutos. Se observa cada 30 minutos la presencia de hipertensión,



fiebre, calosfríos durante un periodo de cuatro horas.<sup>30</sup> Para bloquear la fiebre y otros efectos se ha sugerido premedicar con antihistamínicos (difenhidramina 25-50 mg VO o dexclorferinamina 5 mg IM o IV y un antipirético), paracetamol 650 mg VO 30 minutos antes de la infusión; si la fiebre se presenta se puede administrar hidrocortisona 50 mg IV. Otros efectos importantes son la hipocalemia, crisis convulsivas, falla hepática, fibrilación ventricular y otras arritmias, cardíaca, nefrotoxicidad, anemia y tromboflebitis.<sup>24,32</sup>

La toxicidad renal disminuye con un estado de hidratación aceptable. Para controlar la hipocalemia e hipomagnesemia es necesario monitorizar la concentración de potasio y magnesio tres veces por semana y reponer el potasio en las soluciones.<sup>33</sup> El problema autolimitante de la anfotericina B es la nefrotoxicidad y está relacionada con la dosis acumulativa del fármaco. La dosis máxima tolerada es de 0.5 a 1 mg/kg/día.<sup>30</sup> Estos efectos nefrotóxicos son de dos tipos: a) isquemia cortical y b) disminución de la filtración glomerular, daño tubulorrenal, que lleva a la capacidad alterada de manipulación del potasio, magnesio y ácidos.<sup>31</sup>

Se han investigado diferentes métodos para minimizar la nefrotoxicidad de la anfotericina convencional. Se han realizado emulsiones lipídicas, sin embargo, no ha sido eficaz.<sup>34</sup> La encapsulación de la anfotericina B en liposomas formando un complejo lipídico ha mostrado ser útil en la disminución de los efectos adversos conservando la actividad antifúngica,<sup>35</sup> pero siendo mucho más costosa.<sup>36</sup>

Formas de disposición de la anfotericina B:<sup>37</sup>

- Convencional.
- Liposomal.
- Dispersión coloidal.

#### **Ventajas de la anfotericina B liposomal:**

- Menor efecto de nefrotoxicidad.
- Misma respuesta clínica.
- Menores dosis acumulativas.

#### **Desventajas de la anfotericina B liposomal:**

- Su alto costo.

Las dosis de anfotericina B convencional son de 0.5 a 1 mg/kg/día en infusión continua de seis horas, con dosis máxima acumulativa de 30 mg/kg/ o una dosis total de 1.5 a 3 gramos. Con estas dosis los niveles séricos pico son de 1.8 a 3.5 microgramos/mL en una hora, se

mantiene durante seis a ocho horas y disminuye al 50% 20 horas más tarde.<sup>31</sup> La dosis de anfotericina B liposomal y la de complejos lipídicos es de 1.5 mg/kg/día con la ventaja de que se puede incrementar la dosis hasta 10 mg/kg/día.<sup>30</sup>

La administración de anfotericina B se ha utilizado en varias formas:<sup>29,32,37-40</sup>

- Intravenosa
- Intranasal
- Irrigación local
- Intratecal
- Intraventricular
- Impregnación con esponjas del tejido afectado.

Recientemente se ha demostrado en diferentes estudios el beneficio del oxígeno hiperbárico en infecciones severas de los tejidos blandos. En 1998 se reportó un caso de terapia con oxígeno hiperbárico, demostrándose previamente que *Rhizopus* es susceptible a la hiperoxia *in vitro*. Se ha descrito que el mecanismo de acción del oxígeno que se forma produce daño a las membranas e inactivación de las enzimas antioxidantes.<sup>28</sup> La adición de cambios del oxígeno hiperbárico y su acción bactericida sobre los polimorfonucleares se ha sugerido por el incremento de la tensión de oxígeno en el tejido infectado, favoreciendo incluso la neovascularización.<sup>41</sup>

El tratamiento farmacológico con anfotericina B ha demostrado su beneficio en la mucormicosis, así como otras infecciones por micosis profunda, sin embargo, es de gran importancia la debridación del tejido necrótico para contrarrestar la enfermedad.

El propósito de este estudio es dar a conocer los casos encontrados en nuestro hospital durante los últimos cinco años de una enfermedad de la cual hay poco escrito y, asimismo establecer que nuestra casuística es una de las más grandes reportadas a nivel mundial.

### **DELIMITACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Se reporta en la literatura mundial que la mucormicosis es una entidad rara, con casos aislados reportados en la literatura mundial y con un alta mortalidad. Sin embargo, tal vez se han reportado muy pocos casos de esta entidad, ya que se requiere del cultivo o del estudio del examen directo para la confirmación diagnóstica y no en todos los hospitales se cuenta con dichos métodos diagnósticos, por lo que creemos que se ha subestimado su frecuencia real de esta entidad nosológica.

### Objetivo general

Investigar los casos de mucormicosis demostrados por cultivo o por examen directo durante los últimos cinco años en el Hospital Juárez de México.

### Diseño del estudio

Retrospectivo, no experimental, clínico y original.

### Criterios de inclusión

Se incluyó a todos los pacientes que tenían el diagnóstico confirmado por examen directo o por aislamiento del hongo, independientemente del tiempo de evolución y de la región anatómica afectada, así como su evolución y tratamiento recibido.

### Criterios de exclusión

Se excluyó a todos aquellos pacientes que no se encontró el expediente clínico a pesar de haberse confirmado el diagnóstico en el Servicio de Micología.

### Material y métodos

Se realizó una investigación retrospectiva de los casos clínicos sospechosos de mucormicosis durante los últimos cinco años. Se acudió al laboratorio de micología para recabar los casos que por estudio histológico o examen directo confirmaban el diagnóstico de mucormicosis. Se logró recabar un total de 13 casos confirmatorios de mucormicosis, posteriormente se solicitó el expediente al archivo clínico para recolectar las variables a estudiar.

## RESULTADOS

Durante la investigación retrospectiva se encontraron 13 casos de mucormicosis confirmatoria por examen directo o por cultivo. De los 13 pacientes, ocho eran del sexo masculino (61.5%) y cinco del sexo femenino (28.4%), la edad promedio fue de 55 años. Siete radicaban en el Estado de México (53%), seis del Distrito Federal (46%) y uno del estado de Veracruz (7%). Los 13 pacientes tenían diabetes mellitus, de los cuales sólo dos eran diabéticos tipo 1 (15%) (Fig. 1). Al momento del ingreso de estos pacientes todos cursaban con alguna complicación de descompensación metabólica: cetoacidosis diabética en 10 pacientes (76%) y tres con estados hiperosmolar no

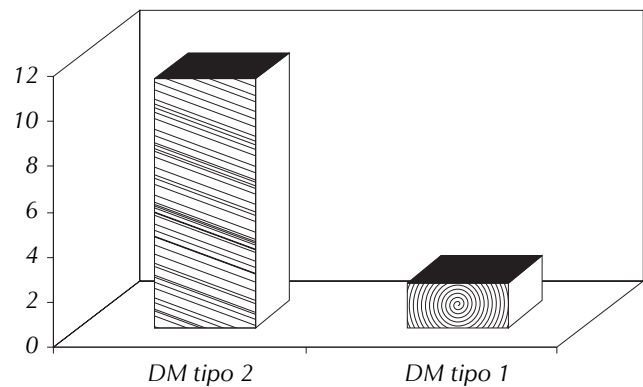


Figura 1. Tipo de diabetes mellitus.

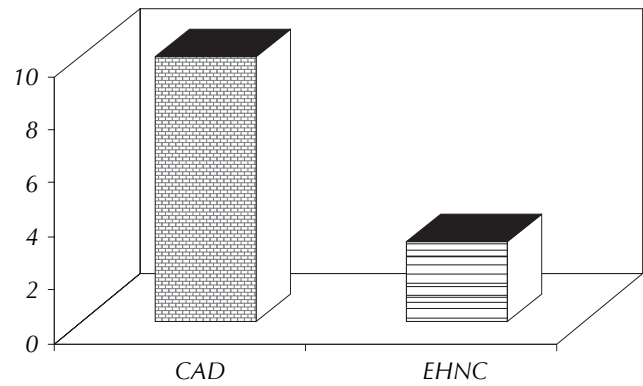


Figura 2. Descompensación metabólica

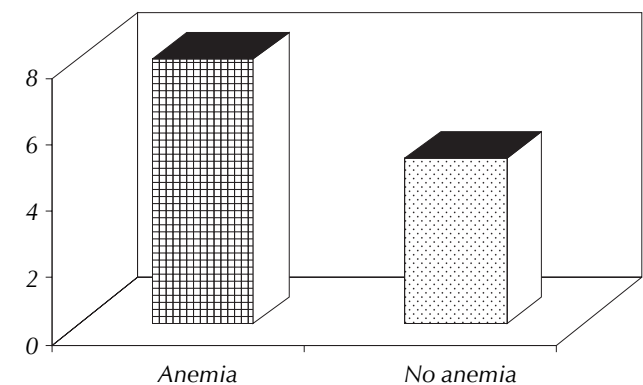


Figura 3. Biometría hemática

cetótico (24%) (Fig. 2). Se estudiaron algunas variables de laboratorio al momento del ingreso de estos pacientes encontrando algunos factores ya descritos que favorecen el crecimiento de este hongo. A continuación mencionaremos los resultados hallados en los parámetros bioquímicos. En cuanto a la biometría hemática, se encontró



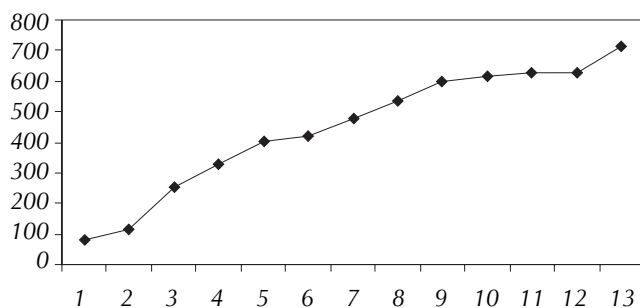


Figura 4. Niveles de glucosa.

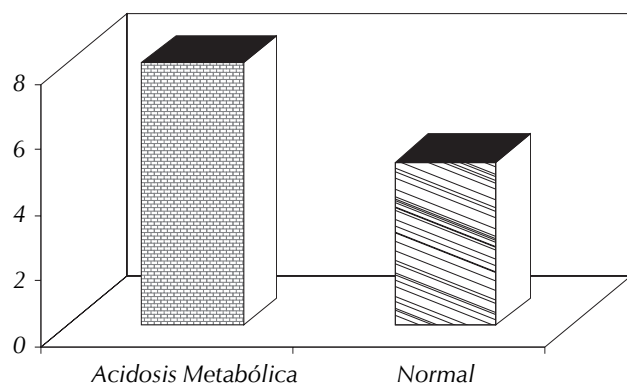


Figura 5. Gasometría arterial.

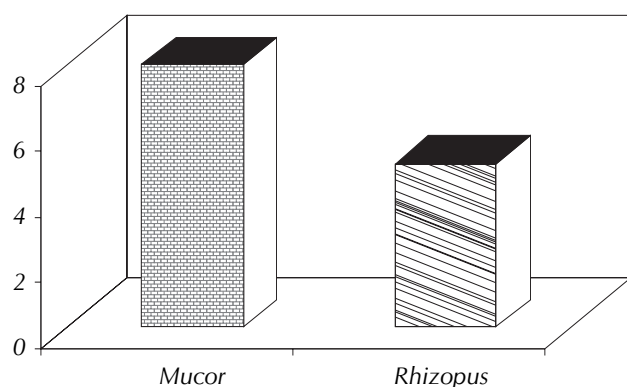


Figura 6. Diagnóstico micológico.

que ocho pacientes de los 13 tenían algún grado de anemia (61%), con un promedio de 10 g/dL (Fig. 3). Los niveles de glucosa oscilaron entre 82 mg/dL y 714 mg/dL con un promedio de 398 mg/dL (Fig. 4). El nivel de creatinina promedio fue de 2.5 mg/dL, y el de urea de 82 mg/dL, lo cual demuestra que la insuficiencia renal aguda o crónica es un factor predisponente para el crecimiento de estos hongos. Por otro lado, en la gasometría arterial de ingreso

se encontró que ocho paciente cursaban con acidosis metabólica (61%), nueve pacientes con hiponatremia y nueve con hipocalcemia con 69% (Fig. 5). A todos los pacientes se realiza estudio para descartar infección por el virus de inmunodeficiencia humana, en todos siendo negativo. El hongo más frecuentemente aislado fue *Mucor* con siete casos (53%) y en cinco casos *Rhizopus* (38%) (Fig. 6). En cuanto al diagnóstico nosológico encontramos lo siguiente: afección rinocerebral nueve casos (69%), peneana un caso (7.6%), rinomaxilar dos casos (15.3%) y un caso de localización orbitaria (7.6%) (Fig. 7). Todos los pacientes fueron llevados a tratamiento quirúrgico donde se realizaron diferentes procedimientos quirúrgicos dentro de los cuales mencionaremos: maxilectomía radical y total, exenteración de órbita, penectomía, cirugía de Cadwell luc, etmoidectomía, implantes de órbita, drenaje de abscesos cerebrales, esfenoidectomía y enucleación. La mortalidad del primer ingreso fue la siguiente: alta hospitalaria cinco (38.4%), finados ocho (61.6%). Es de importancia comentar que la mortalidad es más baja que la reportada a nivel mundial (Fig. 8).

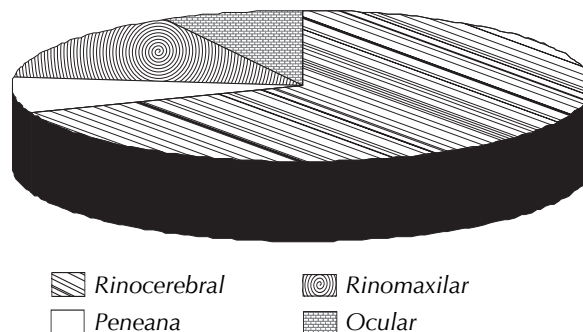


Figura 7. Diagnóstico anatómico.

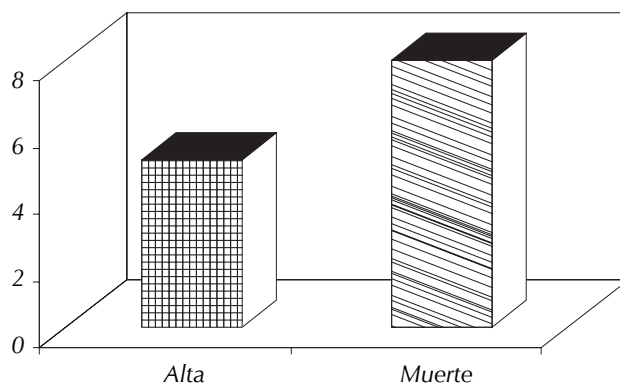


Figura 8. Mortalidad.

## CONCLUSIONES

Si bien es cierto, nuestro trabajo es retrospectivo, ya que realmente no encontramos en nuestras variables estudiadas factores nuevos que condicionen el crecimiento de este grupo de hongos, sin embargo, es importante recalcar que tenemos el primer lugar de casos reportados en nuestro país y uno de los más grandes a nivel mundial, de igual forma es importante mencionar que la mortalidad es menor con 61% a diferencia de lo reportado a nivel mundial que va de 85 a 100% y creemos que dicho resultado es producto del trabajo multidisciplinario en el diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico, ya que se pudo contar con la intervención de los servicios de: urgencias, oftalmología, radiología, neurocirugía, terapia intensiva, infectología, medicina interna, micología, maxilofacial, anatomía patológica, laboratorio, etc.

## REFERENCIAS

- Collins DM, Dillard TA, Grathwohl KW et al. Bronchial mucormycosis with progressive air trapping. *Mayo Clinic Proceedings* 1999; 74(7): 698-701.
- Gregory JE, Golden A, Haymaker E. Mucormycosis of the central nervous system: report of three cases. *Bull Johns Hopkins* 1943; 73: 405-19.
- Plaignaud M. Observation sur fungus de sinus maxillaire. *J Chir* 1791; 1: 111-16.
- Arenas R. *Micología médica*. 1a. Ed. Ed. Interamericana; 1993, p. 241-53.
- Platauf A. Mycosis mucorina. *Virchow Arch* 1885; 102: 543-64.
- Baker RD. Mucormycosis: a new disease? *JAMA* 1957; 163: 805-8.
- Harris JS. Mucormycosis: a report of a case. *Pediatrics* 1955; 16: 857-67.
- Chick EW, Evans J, Baker RD. The inhibitory effect of amphotericin B on localized *Rhizopus oryzae* infection utilizing pneumoderma pouch of rat. *Antibiot Chemother* 1958; 8: 506-10.
- Chick EW, Evans J, Baker RD. Treatment of mucormycosis in rabbits with amphotericin B. *Antibiot Chemother* 1958; 8: 394-7.
- Glazer, Mendel, Nusair et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1999 ; 117: 279-82.
- Wall SJ, Lee KH, Alvarez JD. Quiz case 1. *Archives of Otorrhyn-Head and Neck Surgery*. 126: 236-239
- Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: Evolution of the disease and treatment option. *Laryngoscope* 1997; 107: 855-62.
- Rubin SA, Chaljub G, Winer-Muram HT, Flicker S. Pulmonary zymomucosis: a radiographic and clinical spectrum. *J Thorac Imaging* 192; 7: 85-90.
- Adam RD, Hunter G. Mucormycosis: Emerging prominence of cutaneous infections. *Clinic Infect Disease* 1994; 125: 67-70.
- Kellei MA, Wu Chin L. Weekly clinicopathological exercises: cases 22. 1999: a 68 year old woman with multiple myeloma, diabetes mellitus and an inflamed eye. *New Eng J Med* 1999; 241: 265-73.
- deShazo, Richard D, O'Brien M, Chapin K, et al. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Archives of Otolaryngology-Head Neck Surgery*; 123: 1181-8.
- Heinz TP, Schell W. Soft-tissue fungal infections: Surgical management of 12 immunocompromised patients. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 1391.
- Alder DE, Milhorat TH, John I. Treatment of rhinocerebral mucormycosis with intravenous, interstitial, and cerebrospinal fluid administration of amphotericin B: case report. *Neurosurgery* 1998; 42: 644-9.
- Greenberg MR, Lippman SM, Grinnel VS, Colman MF. Computed tomographic findings in orbital mucor. *West J Med* 1985; 143: 102-3.
- Anand VK, Alemar G, Griswold JA. Intracranial complications of mucormycosis: An experimental model and clinical review. *Laryngoscope* 1992; 102: 656-62.
- Pagano L, Ricci P, Tonso A, Nasari A, et al. Mucormycosis in patient with hematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *B J Haematol* 1997; 99: 331-6.
- Sanchez MR, Ponge WI. Zygomycosis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1999; 30: 904-8.
- Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infection. *Clinic Infect Dis* 1992; 16: 1-9.
- Smith CM. *Farmacología*. 1a. Ed. Editorial Panamericana; 1996, p. 839-40.
- Cuadrado LM, Guerrero A, Asenjo JLG, Martín F. Cerebral mucormycosis in two cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1998; 45: 109-11.
- Masucci EF, Fabara JA, Saini N, Kurtzke JF. Cerebral mucormycosis in a heroin addict. *Arch Neurol* 1982; 39: 304-6.
- Murphy RA, Miller WT Jr. Pulmonary mucormycosis. *Semin Roentgenol* 1996; 31: 83-7.
- McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1541-8.
- Kucers A, Bennett N, Kemp RJ. The use of antibiotics: A comprehensive review with clinical emphasis. Philadelphia, J.B. Lippincott; 1987, p. 1449-50.
- Robert HJ, Chesterman AT. Ampotericina B vía intravenosa. Indicaciones dús i criteris d'utilitzacióen les infeccions fúngiques sistemiques. *Butlleti del medicament* 1999; 1: 1231-6.
- Cohen J. Antifungal chemotherapy. *Lancet* 1982; 2: 532-5.
- Bell WE. Treatment of fungal infection of the central nervous system. *Ann Neurol* 1981; 9: 417-22.
- Martindale CA. *The complete drug reference XXXII*. Londres: The Pharmaceutical Press; 1999, p. 372-5.



34. Schoffski P. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumoniae or fever of unknown origin: randomized study. *Brist J Med*, 1998; 317: 379-84.
35. Walsh TJ. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl Med* 1999; 340: 764-71.
36. Tollemar J, Rengden O. Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? *Drugs Safety* 1995; 13: 207-18.
37. Leenders AC. The use of lipid formulations of amphotericin B for systemic fungal infections. *Leukemia* 1996; 10: 1570-5.
38. Hamill R, Oney LA, Cranel LR. Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain abscesses. *Arch Intern Med* 1983; 141: 581-3.
39. Langmayr JJ, Schwarz A, Buchberger W, Hochleitner W. Local amphotericin for fungal brain abscess. *Lancet* 1993; 342: 123-7.
40. Jeffrey DM, Beear ME, Ikram RB. Intranasal amphotericin B reduce the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Am J Med* 1991; 90: 685-92.
41. Bentur, Yedidia Shupak. Hyperbaric oxygen therapy for cutaneous/soft-tissue zygomycosis complicating diabetes mellitus. *Plast Recons Surg* 1998; 102:

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. Luz Adrián Castillo García  
Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160  
Col. Magdalena de las Salinas.  
Deleg. Gustavo A. Madero. C.P. 07760  
México, D.F. Tel.: 5747-7560.