



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE CLÍNICO DE LA MUCORMICOSIS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA TEPOX PADRÓN

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

ASESORES

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

MÉXICO, D.F.

JULIO 2014



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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

Tutor de Tesis

Laboratorio de Microbiología Clínica

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

Asesor de Tesis.

Director de Medicina

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

Asesor de Tesis

Laboratorio de Microbiología Clínica

Agradecimientos

A mi tutor y a mis asesores por su ayuda,
y a todas las personas que contribuyeron en la realización de ésta tesis

Resumen

Introducción – Justificación: La mucormicosis es una infección emergente a nivel mundial, representa la tercera causa de infecciones fúngicas diseminadas. La mortalidad en los pacientes con mucormicosis excede el 40%, a pesar de administrar el tratamiento adecuado. El conocer las características clínicas y el desenlace de los episodios de mucormicosis es importante para reconocer la población en riesgo y desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas oportunas.

Objetivos: Describir las características clínicas y el desenlace de los pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1987 al 2013.

Métodos: Estudio retrolectivo, observacional y descriptivo.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 36 casos cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad de los pacientes fue de 35 años (RIC 23.5-47.5), siendo mujeres el 61%; las comorbilidades subyacentes principales incluyeron la diabetes mellitus (39%) y las neoplasias hematológicas (33%). El 47% de los pacientes se encontraban en tratamiento con corticoesteroides y el 41% con tratamiento inmunosupresor. El diagnóstico se realizó mayormente mediante histopatología, el principal agente identificado mediante cultivo fue *Rhizopus* sp. El tipo de infección más frecuente fue pulmonar (47%), seguida de la rinoorbitocerebral (42%) y la cutánea (8%). La mortalidad reportada en esta serie fue de 44%. En el análisis bivariado, ningún factor se asoció a muerte, mientras que el cambio de medicamento se encontró como factor protector.

Conclusiones: En este estudio la presentación pulmonar fue la más frecuente, las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron la diabetes mellitus y las neoplasias hematológicas. Ninguno de los factores asociados a mal pronósticos en estudios previos, mostró una correlación significativa con la mortalidad. La mortalidad asociada a esta enfermedad fue de 44.4 % en el presente estudio. Estos hallazgos subrayan la necesidad de implementar estrategias institucionales enfocadas en reducir el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento de la mucormicosis.

Abstract

Introduction-Justification: Mucormycosis is an emerging fungal infection worldwide, it represents the third cause of invasive fungal infection. The mortality associated with mucormycosis exceed 40%, in spite of appropriate treatment. To know the clinical presentation and outcomes of the mucormycosis is important to realize the risk factors and carry out oportune strategies for diagnosis and treatment.

Objectives: To describe the clinical presentation and outcomes of patients with mucormycosis in a tertiary care Hospital in México City from 1987-2013.

Methods: Retrolective, observational and descriptive study.

Results: During the study period, 36 cases fulfilled pre-set criteria for eligibility. The mean age of patients was 35 years (RIC 23.5-47.5), 61% were woman; underlying conditions included diabetes mellitus (39%) and hematological malignancies (33%). The 47% received corticosteroids and 41% were under immunosuppressive treatment. Diagnosis was made principally by histology; *Rhizopus* sp were the most identified. The most common presentation included pulmonary (47%), rhinoorbitocerebral (42%) and soft tissue (8%). The mortality in this series was 44%. On bivariate analysis, no factor was associated with death, while the change in medication was found to be protective.

Conclusions: In this study the most frequent presentation was pulmonary, the underlying conditions included diabetes mellitus and hematological malignancies. Any risk factor associated with poor prognosis, showed correlation with mortality. The mortality associated with mucormycosis in this serie was 44%. These findings put stress on the need to implement institutional strategies centered reduce the diagnosis delayed and time to start the treatment of the mucormycosis.

Contenido

I	MARCO TEÓRICO.....	1
1	Introducción.....	1
2	Antecedentes históricos y taxonomía.....	2
3	Fisiopatología.....	3
4	Epidemiología.....	6
4.1	Factores de riesgo.....	7
5	Manifestaciones clínicas.....	9
6	Diagnóstico clínico y de laboratorio.....	11
7	Tratamiento.....	13
8	Pronóstico.....	15
II	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	17
III	JUSTIFICACIÓN.....	18
IV	OBJETIVO PRIMARIO.....	19
V	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	19
VI	HIPÓTESIS.....	20
VII	METODOLOGÍA.....	21
1	Diseño del estudio.....	21
2	Recolección de datos.....	21
3	Definición de caso.....	21
4	Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación.....	22
5	Análisis estadístico.....	22
VIII	RESULTADOS.....	23
1	Características demográficas y clínicas de los pacientes con mucormicosis.....	23
2	Patrón de infección entres los pacientes con mucormicosis.....	24
3	Identificación del agente causal.....	24
4	Características bioquímicas de los pacientes.....	25
5	Tratamiento administrado.....	25

6 Desenlace de la mucormicosis	26
7 Análisis bivariado de los factores asociados a mortalidad	26
IX DISCUSIÓN.....	27
X CONCLUSION	31
XI BIBLIOGRAFÍA.....	32
XII ANEXOS	38
Anexo 1 Hoja de recolección de datos de mucormicosis	38
Anexo 2 Definición de variables	43
XIV TABLAS	46
Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con mucormicosis	46
Tabla 2 Patrón de infección entre los pacientes con mucormicosis	47
Tabla 3 Hongo aislado en cultivo	48
Tabla 4 Características bioquímicas de los pacientes con mucormicosis.....	49
Tabla 5 Tratamiento administrado a pacientes con mucormicosis.....	50
Tabla 6 Desenlace de la mucormicosis.....	51
Tabla 7 Análisis bivariado de factores asociados a mortalidad	52

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE CLÍNICO DE LA MUCORMICOSIS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO

I MARCO TEÓRICO

1 Introducción

La mucormicosis es una enfermedad potencialmente fatal, que se presenta predominantemente en pacientes inmunocomprometidos, con diabetes mellitus mal controlada con o sin cetoacidosis, en presencia de sobrecarga de hierro y trauma mayor.

Durante las últimas dos décadas, la mucormicosis ha emergido como una infección fúngica importante con una alta mortalidad. Actualmente representa la tercera causa de infecciones fúngicas diseminadas en pacientes inmunocomprometidos. Lo anterior debido al aumento en la población susceptible.

El diagnóstico y tratamiento temprano de la mucormicosis determina en gran medida el desenlace y la supervivencia de los pacientes.

La mortalidad en los pacientes con mucormicosis excede el 40%, a pesar de administrar el tratamiento médico y quirúrgico adecuado. En particular en la forma diseminada se ha informado una mortalidad del 100%.

El conocer las características clínicas de los pacientes y el desenlace de los episodios de mucormicosis es importante para reconocer la población en riesgo y tratar de manera temprana estos casos en el futuro.

2 Antecedentes históricos y taxonomía

El primer caso documentado de la enfermedad causada por miembros de los Mucorales fue publicado en 1885 por el patólogo alemán Paltauf; el cual describió una infección sistémica con involucro gástrico y rinoorbitocerebral, por lo que la llamo “Micosis Mucorina” [1,2].

La mucormicosis se define como la infección ocasionada por hongos del Phylum *Glomeromycota*, subphylum *Mucormycotina* y *Entomophthoromycotina*. Las infecciones documentadas en humanos son ocasionadas por microorganismos que pertenecen a dos ordenes: por un lado los Mucorales, con los géneros: *Rhizopus sp*, *Mucor sp*, *Lichtheimia sp*, *Saksanae sp*, *Rhizomucor sp*, *Apophysomyces sp* y *Cunninghamella sp*, y por el otro, los Entomophthorales con dos géneros: *Basidiobolus sp* y *Conidiobolus sp* [3,4].

Las especies patógenas clasificadas en los ordenes Mucorales y Entomophthorales difieren respecto a su nicho ecológico, epidemiología, morfología y características clínico-patológicas. Las especies de Mucorales causan infecciones primarias agudas con angioinvasión en individuos inmunocomprometidos y los Entomophthorales

producen infecciones subcutáneas crónicas principalmente en pacientes inmunocompetentes [1].

El tamaño y la morfología de las hifas de las dos ordenes en muestras de tejido del hospedero son indistinguibles; los Entomophthorales tienen una cubierta eosinofílica recubriendo las hifas, lo que permite diferenciarlos de los Mucorales; sin embargo esto no siempre es posible [1,3].

Los hongos *Rhizopus sp*, *Mucor sp* y *Lichtheimia sp*, son los que con mayor frecuencia causan infecciones, encontrándose en 70-80% de todos los casos; mientras que *Cunninghamella sp*, *Apophysomyces sp*, *Saksenaea sp*, *Rhizomucor sp*, *Cokeromyces sp*, *Actinomucor sp* y *Syncephalastrum sp* son responsables de menos del 5% de los casos reportados [5,6].

3 Fisiopatología

Los Mucorales son organismos ubicuos, termo-tolerantes y se encuentran generalmente en materiales orgánicos en descomposición. La mayoría de las infecciones en humanos resultan de la inhalación de esporangiosporas liberadas al medio ambiente o por inoculación directa de estos organismos cuando existe pérdida de la continuidad de piel y mucosas. [4,7]

El principal sitio de entrada de los Mucorales es el tracto respiratorio. Las esporangiosporas liberadas (diámetro 3-11µm) son fácilmente aerosolizadas y

dispersadas a través del medio ambiente. Estas son inhaladas y depuradas mediante el transporte mucociliar; la siguiente línea de defensa son los macrófagos alveolares que pueden fagocitar y destruir las esporangiosporas antes de que se conviertan en hifas [4,7]

En pacientes sin factores de riesgo, está bien estudiado que los Mucorales son incapaces de penetrar la piel intacta; sin embargo las quemaduras, los traumas y la maceración persistente permiten que los organismos penetren hasta tejidos profundos con lo cual generan el daño, con la posibilidad de una diseminación secundaria [8,9].

La respuesta inmune innata del hospedero contra los hongos filamentosos es mediada por los neutrófilos polimorfonucleares, las células mononucleares y los macrófagos, particularmente los macrófagos alveolares. Lo anterior a través de receptores tipo Toll, entre otros, los cuales reconocen patrones fúngicos y transducen señales intracitoplasmáticas. Sin embargo, en el caso de los Mucorales, el reconocimiento de antígenos por parte del sistema inmune innato no es eficaz [4,10,11].

También existen diferencias respecto a la susceptibilidad al daño citotóxico de la respuesta celular. Algunos miembros del género *Rhizopus sp* sufren menor daño en sus hifas debido al ataque de los neutrófilos y estimulan reacciones oxidativas menos intensas cuando se comparan con *Lichtheimia sp*. *Cunninghamella bertholletiae* ha mostrado un aumento en la resistencia al daño inducido por macrófagos *in vitro* y una

mayor virulencia en modelos experimentales de mucormicosis pulmonar *in vivo*, cuando se compara con *Rhizopus sp* [11].

Se conoce que los individuos con ausencia de macrófagos o con alteraciones en la fagocitosis presentan mayor riesgo de desarrollar mucormicosis; esto se ve reflejado en pacientes con hiperglucemia y pH bajo considerados con alto riesgo para desarrollar esta enfermedad, en los cuales la fagocitosis, la quimiotáxis y los mecanismos de muerte intracelular por vía oxidativa y no oxidativa se encuentran alterados. A pesar de lo anterior, el mecanismo por el cual la fagocitosis se encuentra disminuida en pacientes con cetoacidosis, diabetes mellitus y uso de corticoesteroides no ha sido definida [8,12].

Los Mucorales poseen factores de virulencia que les permite causar la enfermedad; uno de estos es su capacidad de adquirir hierro del hospedero. El hierro es un elemento esencial para el crecimiento y desarrollo celular debido a que contribuye en procesos vitales para las células. Se considera que cualquier situación en la que aumente la disponibilidad del hierro en forma libre aumenta el riesgo de desarrollar mucormicosis. En el caso de los pacientes con diabetes, la glicosilación excesiva de transferrina y ferritina, o bien la modificación del pH sanguíneo producto de la cetoacidosis, disminuyen la afinidad de estas proteínas por el hierro, lo cual aumenta las concentraciones libres de este elemento en los tejidos, siendo aprovechado por los Mucorales. Algunas otras circunstancias que aumentan los depósitos de hierro como son las transfusiones múltiples ocasionan el mismo efecto. Pacientes tratados con

deferoxamina, son particularmente susceptibles a padecer infecciones por Mucorales, debido a que esta sustancia actúa como xenosideróforo [3,8,12].

Finalmente, una característica importante en la patogenicidad de los Mucorales es la extensa angioinvasión que causan, la cual termina en trombosis y necrosis tisular, con lo que la penetración de las células de defensa y de los antifúngicos se ve gravemente disminuida [3,11].

4 Epidemiología

Actualmente la mucormicosis representa la tercera causa de infecciones fúngicas diseminadas en pacientes inmunocomprometidos, sólo después de las ocasionadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*. Se ha informado un aumento de 70% en el número de casos de mucormicosis en las últimas décadas, representando entre 8.3-17% de todas la infecciones fúngicas diagnosticadas mediante autopsia [13,14,15].

En países en desarrollo predomina la infección en pacientes con diabetes mal controlada y trauma, mientras que en los desarrollados se presenta principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o son tratados mediante trasplante de células progenitoras hematopoyéticas[6,11].

4.1 Factores de riesgo

Dentro de las condiciones predisponentes para padecer mucormicosis, se encuentran las enfermedades hematológicas malignas con o sin trasplante de células hematopoyéticas, la neutropenia grave y prolongada, la diabetes mellitus mal controlada con o sin cetoacidosis, sobrecarga de hierro, trauma mayor, uso prolongado de corticoesteroides, uso de drogas intravenosas y malnutrición. Además el uso de antifúngicos sin actividad contra los Mucorales, como el voriconazol y la caspofungina en pacientes neutropénicos, se ha asociado al desarrollo de esta infección. A parte de los factores relacionados con el hospedero, algunos casos de mucormicosis nosocomial se han asociado al menos de manera parcial a la alta carga fúngica del aire, y a una variedad de procedimientos y artículos asociados con los cuidados de la salud [7,16,17,18].

Neoplasias hematológicas y trasplante de células hematopoyéticas. Los pacientes con leucemia mieloide aguda, son los que tienen mayor riesgo de padecer mucormicosis, con una incidencia entre 1-8%. En pacientes con trasplante de células hematopoyéticas tanto autólogos como alogénicos, la frecuencia es menor, llegando a presentarse hasta en 0.9-2% de los casos, con la mayor incidencia observada en pacientes con enfermedad de injerto contra hospedero [19,20,21,22].

Neoplasias de órgano sólido y trasplante de órgano sólido. La mucormicosis representa una proporción pequeña de infecciones fúngicas invasivas en este grupo, sin embargo la mortalidad es muy alta. La incidencia es de 0.4-1.6%, siendo los

pacientes con trasplante hepático la población más susceptible. El principal factor de riesgo en estos pacientes es el uso crónico de inmunosupresores, predominantemente las dosis altas de corticoesteroides. La diseminación generalmente ocurre después de los episodios de rechazo y su tratamiento [16,19,20].

Diabetes mellitus y cetoacidosis. La diabetes es un factor predisponente en 36-88% de los casos. Los pacientes con hiperglucemia mal controlada, particularmente aquellos con cetoacidosis son los más susceptibles. En países en desarrollo el 83% de los pacientes con mucormicosis rinoorbitocerebral son diabéticos y de estos el 41% no se conocía con este diagnóstico [9,16,19].

Uso de corticoesteroides. El uso crónico de estos medicamentos causa alteraciones en la función de los macrófagos y neutrófilos, además de diabetes inducida por corticoesteroides[15,19,22].

Sobrecarga de hierro y uso de quelantes de hierro como deferoxamina. El uso de deferoxamina es un factor de riesgo para mucormicosis angioinvasiva, por lo que la presentación mas común en los pacientes que reciben este tratamiento es la forma diseminada (44%), asociada a una mortalidad de hasta 80%. [9,16,19].

Pacientes sin enfermedades subyacentes. Estos pacientes típicamente presentan formas cutáneas asociadas a trauma o quemaduras [9,16,19].

5 Manifestaciones clínicas

Los sitios mas comúnmente afectados en la mucormicosis invasiva son los senos paranasales (39%), los pulmones (24%) y piel (19%). Hasta un 23% de los pacientes desarrollan enfermedad diseminada [8,9,16].

Basados en la presentación clínica y el sitio anatómico, la mucormicosis invasiva se clasifica en una de las siguientes formas clínicas: 1) rinoorbitocerebral, 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) gastrointestinal, 5) diseminada y 6) formas poco comunes [3,6,7].

Mucormicosis pulmonar. Se presenta principalmente en pacientes neutropénicos, pacientes con neoplasias sólidas, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y pacientes con enfermedad de injerto contra hospedero. La mortalidad global es de 76%. Las manifestaciones clínicas no son específicas de esta enfermedad, se presentan con fiebre elevada y persistente que no responde a antibióticos de amplio espectro, además de tos no productiva. Los signos de mucormicosis pulmonar son indistinguibles de los que se presentan en la aspergilosis pulmonar; los más frecuentes son el signo de halo inverso, infiltración, consolidación, nódulos, cavitaciones, atelectasias, derrame, estenosis traqueal, linfadenopatías hiliares o mediastinales e incluso se pueden encontrar normales [3,6,7].

Mucormicosis rinoorbitocerebral. Es la forma mas común en pacientes con diabetes mellitus; esta infección se desarrolla después de la inhalación de esporangiosporas que pasan a los senos paranasales, con la posterior invasión al cráneo, por medio de la

cavidad orbitaria o de la lámina cribosa del etmoides. Ocasionalmente la invasión de la vasculatura cerebral puede ocasionar diseminación hematológica. Los signos y síntomas incluyen parálisis de múltiples nervios craneales, dolor periorbitario unilateral, inflamación orbitaria, edema palpebral, blefaroptosis, proptosis, alteraciones en la movilidad del globo ocular, pérdida súbita de la agudeza visual y cefalea. La presencia de escaras necróticas son hallazgos fundamentales para sospechar en mucormicosis. En los diferentes estudios de imagen se pueden encontrar edema de la mucosa, ocupación de senos paranasales, destrucción del tejido periorbitario e involucro óseo [9,16,19].

Mucormicosis cutánea. Esta infección generalmente resulta de la inoculación directa de las esporas en la piel, lo cual ocasiona enfermedad diseminada secundaria. La presentación típica es la escara necrótica acompañada de edema e induración perilesional [3,9,19].

Mucormicosis gastrointestinal. Es una infección poco frecuente, sin embargo se asocia a una alta mortalidad, esta se adquiere por la ingestión del patógeno por medio de alimentos como leche fermentada y pan húmedo; afecta cualquier sitio del aparato gastrointestinal, principalmente el estómago, seguido del colon e íleon. El hongo puede llegar a invadir la pared del intestino y los vasos sanguíneos, lo que ocasiona perforación y hemorragia gastrointestinal masiva, siendo esta la principal causa de muerte [3,6,9,19].

Mucormicosis diseminada. Se desarrolla principalmente después del inicio de infecciones pulmonares, cerebrales o cutáneas en las cuales existe angioinvasión, clínicamente se presenta con síntomas constitutivos, lo que dificulta el diagnóstico [3].

Formas poco comunes de mucormicosis. Éstas incluyen endocarditis, osteomielitis, peritonitis y pielonefritis [9,16,19].

Mucormicosis asociada a cuidados de la salud. Se presenta en paciente sometidos a procedimientos médicos como colocación de prótesis, catéteres, cirugías y procedimientos diagnóstico-terapéuticos invasivos. Los sitios anatómicos afectados son la piel hasta en 57%, el tracto gastrointestinal en 15% y los pulmones hasta en 8%; en algunos reportes de casos se han encontrado implicados el uso de telas adhesivas, bolsas de estomas y abatelenguas. El común denominador de esta enfermedad es la presencia de ruptura de la barrera de la piel, por lo tanto la población afectada es la de pacientes previamente sanos [5,23].

6 Diagnóstico clínico y de laboratorio

El diagnóstico temprano de la mucormicosis es importante, ya que disminuye el tiempo de inicio de las intervenciones terapéuticas, con esto se previene la invasión tisular y sus secuelas. Estas secuelas incluyen: 1) angioinvasión y daño tisular directo del tracto respiratorio, 2) extensión directa desde el pulmón a los grandes vasos, 3) invasión desde los senos paranasales hasta la órbita y el cerebro y 4) diseminación hematogena. Además el diagnóstico temprano de la mucormicosis disminuye la

necesidad de resecciones quirúrgicas cruentas y desfigurantes. Finalmente el diagnóstico temprano mejora el desenlace y supervivencia de los pacientes [24].

Algunas manifestaciones clínicas tienen un valor predictivo positivo alto, dentro de las que se encuentran la diplopía, la presencia de lesiones necróticas y dolor pleurítico. Ningún estudio de imagen es útil para el diagnóstico, ya que detectan lesiones que se asocian a múltiples hongos filamentosos angioinvasivos, estos hallazgos incluyen la presencia de nódulos pulmonares, signo del halo, signo del halo inverso, cavitaciones o derrame pleural. El punto clave en el diagnóstico de esta infección es tener un alto índice de sospecha e identificar los factores predisponentes [24,25,26].

El diagnóstico definitivo requiere la identificación directa de las hifas o el aislamiento del organismo en cultivos de muestras obtenidas de sitios estériles. La identificación por género y especie de estos organismos continúa realizándose por las características morfológicas de las colonias; la mayoría de estos hongos son termo-tolerantes y crecen rápidamente a temperaturas mayores a 37°C. Hasta el 52% de los cultivos realizados en autopsias son positivos y solo el 30% de las muestras obtenidas quirúrgicamente resultan positivas mediante examen directo; por otro lado un cultivo positivo no siempre se traduce en infección, ya que estos hongos se encuentran comúnmente en el ambiente o en sitios corporales no estériles [3,26,27].

Las características histológicas de la mucormicosis son específicas y establecen de manera confiable el diagnóstico hasta en el 60% de los casos; sin embargo la obtención

del material de biopsia de sitios profundos generalmente resulta difícil. Histopatológicamente las hifas de los Mucorales son anchas (diámetro 6-16µm), irregulares, no septadas, con ramas no dicotómicas en ángulo recto de 90º y en forma de cordón. Sin embargo, en pacientes que han recibido tratamiento previo con antifúngicos, estas características pueden ser atípicas, lo que disminuye la posibilidad de identificación. Histopatológicamente la enfermedad invasiva se caracteriza por infartos (94%), angioinvasión (100%) e invasión perineural (90%). A pesar de que se realice el diagnóstico histopatológico de mucormicosis, los cultivos resultan positivos sólo en el 50% de los casos, debido a la naturaleza friable de las hifas [3,24,28].

Actualmente ninguno de los biomarcadores utilizados en el contexto de otras infecciones fúngicas son útiles en la identificación y diagnóstico de mucormicosis. Por lo anterior, las técnicas de biología molecular se han convertido en una estrategia útil para el diagnóstico, teniendo una sensibilidad de hasta el 89%. Estas técnicas pueden evaluar unidades ribosomales (18S, 28S) y separadores de transcripción interna (ITS), así como blancos de DNA (como el gen de permeasa de hierro de alta afinidad-1 FTRI o el citocromo b). Éstas técnicas tienen un gran potencial debido a que permiten identificar de manera rápida y con alto grado de certeza los agentes etiológicos; sin embargo no están disponibles en todos los hospitales. [27,29,30,31,32,33,48].

7 Tratamiento

En el caso de la mucormicosis debido a la naturaleza invasiva, la mortalidad excede el 40%, y en ocasiones alcanza el 100% particularmente en la forma diseminada [11,18].

Actualmente el único tratamiento aprobado para la mucormicosis es la anfotericina B deoxicolato, sin embargo esta no penetra de forma adecuada en el sistema nervioso central ni ojos, además se asocia a una alta toxicidad; por lo que se prefieren las presentaciones lipídicas. Sin embargo, se desconoce la dosis y el tiempo de tratamiento óptimos [26,34,35].

La importancia del diagnóstico y tratamiento temprano queda demostrado en múltiples estudios en los que la administración de anfotericina B se ha retrasado por más de 5 días, estos casos resultan en un incremento del doble de la mortalidad a doce semanas comparado con el tratamiento temprano (82.9% vs 48.9%) [34,36,37].

El tratamiento quirúrgico temprano cuando es factible es un componente fundamental del tratamiento [14,26,38].

De acuerdo con lo publicado, en pacientes tratados con antifúngicos la supervivencia global es de 62%, mientras que en aquellos tratados quirúrgicamente es de 50%, en los pacientes tratados con ambas modalidades la supervivencia alcanza el 70%. Al contrario, en los que no reciben tratamiento la supervivencia es sólo de 3% [6,16,37].

Recientemente se han utilizado tratamientos farmacológicos combinados con equinocandinas, deferasirox, oxígeno hiperbárico, lovastatina y corticoesteroides, junto con anfotericina B; algunos de estos estudios han mostrado mejorar la

supervivencia; sin embargo el número y la calidad de estos es limitada, por lo que no su uso no esta recomendado [39,40].

De acuerdo con la ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) y la ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases), se recomienda el uso de pozoconazol 200 mg cuatro veces al día o 400 mg dos veces al día, como tratamiento en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con anfotericina B [2,14,42,43].

8 Pronóstico

Depende de múltiples factores como son: el sitio anatómico de la infección, el estado del sistema inmune del hospedero, el tratamiento médico administrado y la posibilidad de realizar cirugías amplias. [14]

La mortalidad global por esta enfermedad es de 35% en pacientes previamente sanos, 44% en pacientes diabéticos y 66% en pacientes con neoplasias. Siendo influenciada por el sitio de infección, en las formas diseminadas alcanza el 96%, en las gastrointestinales el 85% y en las pulmonares el 76% [10,27,34].

Algunos factores de mal pronóstico son: la monocitopenia y neutropenia persistentes, el consumo de corticoesteroides, el tratamiento previo con voriconazol o caspofungina, la presencia de infección diseminada o gastrointestinal, la presencia de lesión renal y la infección por *Cunninghamella sp*, la falta de inicio de tratamiento oportuno o las resecciones quirúrgicas incompletas [44,45,46,47].

Una característica de los Mucorales al compararse con otros hongos filamentosos, es que estos causan infecciones desproporcionadamente graves, con morbilidad y mortalidad excesivamente altas [5,12,42].

II DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente la mucormicosis es considerada como una infección fúngica emergente con una gran relevancia clínica ya que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad, ocupando el tercer lugar en incidencia dentro de las infecciones fúngicas diseminadas. En América Latina la frecuencia de la enfermedad ha sido escasamente informada.

Generalmente estas infecciones ocurren en paciente con condiciones médicas como diabetes mellitus, pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas, receptores de trasplante de órgano sólido y médula ósea e incluso pacientes sanos con traumatismos y quemaduras. En los últimos veinte años esta población ha mostrado un aumento considerable.

Por lo anterior es prioritario conocer las características clínicas y el desenlace de los pacientes con esta infección en un centro de referencia a nivel nacional.

III JUSTIFICACIÓN

Debido al tipo de población que se atiende en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), es importante determinar las características clínicas y el desenlace de la población con mucormicosis, para así desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas oportunas.

IV OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características clínicas y el desenlace de los pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1987 al 2013.

V OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la proporción de casos comprobados y probables de mucormicosis en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1987 al 2013.
- Describir los métodos diagnósticos empleados de los pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1987 al 2013.
- Describir los tipos de tratamiento empleados en los pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1987 al 2013.

VI HIPÓTESIS

Los casos de mucormicosis en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México, han aumentado con respecto a los reportados previamente, persistiendo con una alta mortalidad.

VII METODOLOGÍA

1 Diseño del estudio

Estudio retrolectivo, observacional y descriptivo.

2 Recolección de datos

Se analizaron las características clínicas de los pacientes diagnosticados con mucormicosis en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de 1987 al 2013, mediante la búsqueda de casos en el archivo clínico y mediante el sistema de laboratorio de microbiología.

Se revisaron los expedientes con el diagnóstico de mucormicosis; se obtuvieron datos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos y desenlace con un formato prediseñado (Anexo 1).

3 Definición de caso

Se utilizaron los criterios EORTC/MSG 2008 para definir los casos comprobados y probables de mucormicosis que serán incluidos en el estudio (Anexo 2) [49].

a. Caso Comprobado: Diagnóstico realizado por histología, citopatología o análisis microscópico directo obtenido de sitios estériles mediante BAAF o biopsia, con

hallazgo de hifas largas no septadas asociadas a daño tisular; resultado de PCR positivo para mucormicosis o cultivo positivo obtenido de un sitio estéril.

b. Caso probable: Se requieren factores de riesgo previamente establecidos asociados con la enfermedad y evidencia clínica y radiológica compatible con mucormicosis además de un cultivo positivo o estudio microscópico proveniente de un sitio no estéril (por ej. lavados bronquiales, expectoración o hisopados).

4 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación

a. Criterios de inclusión. Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de 1987 al 2013, con el diagnóstico comprobado o probable según los criterios EORTC/MSG 2008.

b. Criterios de exclusión. Pacientes con diagnóstico posible de mucormicosis invasiva de acuerdo con los criterios EORTC/MSG.

c. Criterios de eliminación. Falta de información en el expediente clínico.

5 Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, mediante medidas de tendencia central y proporciones, χ^2 o y Kruskal Wallis para datos cuantitativos. Se tomó un valor de $p \leq 0.05$ como significativo. Los datos fueron analizados con el software STATA® 11.2.

VIII RESULTADOS

De las bases de datos analizadas se documentaron 36 casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con mucormicosis

De los 36 casos incluidos en el estudio, la mediana de edad fue de 35.5 años (RIC 23.5-47.5), de los cuales 61% (22/36) fueron mujeres y 39% (14/36) fueron hombres. Las principales comorbilidades asociadas fueron diabetes mellitus en el 39% (14/36), neoplasias hematológicas en el 33% (12/36), lupus eritematoso generalizado en el 11% (4/36), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el 5 % (2/36), cirrosis hepática en el 5% (2/36) y otras condiciones subyacentes en el 5% (2/36). El 47% (17/36) se encontraba recibiendo esteroides y el 42% (15/36) tratamiento inmunosupresor.

El estudio histopatológico se realizó en el 83% (30/36), de los cuales el 72% (26/36) resultó compatible con mucormicosis; el estudio microbiológico se realizó en el 83% (30/36), de los cuales el 41% (15/36) resultó positivo para Mucorales. Sólo en el 14% de los casos (5/36) se pudo realizar el diagnóstico por ambos métodos de estudio (Tabla 1).

2 Patrón de infección entres los pacientes con mucormicosis

La mucormicosis pulmonar se diagnosticó en 47% (17/36), de los cuales el 88% (15/17) presentaron la enfermedad localizada, mientras que en el 12% (2/17) fue diseminada; del total de pacientes con enfermedad pulmonar el 35% (6/17) falleció.

La mucormicosis rinoorbitocerebral se presentó en 42% (15/36), de los cuales en el 60% (9/15) se presentó como sinusitis, 33% (5/15) fue seno-orbitaria y 7% (1/15) se presentó como seno-pulmonar. De los pacientes con afección a senos paranasales el 47% (7/15) falleció.

La mucormicosis cutánea se presentó en 8% de los pacientes (3/36), el 66% (2/3) tuvo infección profunda, mientras que el 33% (1/3) presentó infección diseminada. Del total de pacientes con mucormicosis cutánea el 66% (2/3) fallecieron.

Un paciente se presentó como mucormicosis esplénica (3%), el cual presentó resolución completa de la enfermedad (Tabla 2).

3 Identificación del agente causal

El estudio microbiológico se realizó en el 83% de los pacientes (30/36), de los cuales en el 50% (15/30) resultó positivo para Mucorales. Se identificó *Rhizopus sp* en el 66%

(9/15), *Basidiobolus sp* en el 20% (3/15) y *Mucor sp*, *Cunninghamella sp* y *Conidiobolus sp* en un paciente respectivamente (20%) (Tabla 3).

4 Características bioquímicas de los pacientes

Al momento del diagnóstico se conocieron las siguientes variables en el 100% (36/36): nivel de hemoglobina encontrándose una mediana de 9.6 g/dl (RIC 8.25-12.95); leucocitos con una mediana de 8,850 cel/mm³ (RIC 2.5-11.8), cuenta total de neutrófilos de 6,300 cel/mm³ (RIC 120-11.800); la mediana de la glucosa fue de 156 mg/dl (RIC 111-289); creatinina con una mediana de 0.97 mg/dl (RIC 0.71-1.55); mientras que el CO₂ sólo se encontró disponible en el 86% (31/36) siendo la mediana de 20.4 (RIC 12.6-24); el pH se reportó en el 30% (11/36) con una mediana de 7.35 (RIC 6.95-7.38) (Tabla 4).

5 Tratamiento administrado

La anfotericina B se administró como antifúngico de primera línea en el 92% (33/36). La mediana de tiempo entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento fue de 14.5 días (RIC 4.25-36), la mediana de dosis ponderal fue de 1 mg/kg (RIC 1-1.3). La mediana de duración del tratamiento fue de 28 días (RIC 12-54). El cambio al tratamiento inicial con anfotericina B se realizó en 30% (11/36) de los pacientes, de los cuales fueron: pozaconazol 11% (4/36), voriconazol 11% (4/36) y otros antifúngicos como fluconazol e itraconazol en 8% (3/36).

El tratamiento quirúrgico se realizó en 58% (21/36), mientras que en 53% (19/36) se dio tratamiento conjunto con anfotericina y cirugía. Sólo en un paciente no se dio ningún tratamiento (2.7%) (Tabla 5).

6 Desenlace de la mucormicosis

La mediana del tiempo de resolución de la mucormicosis de acuerdo con la EORTC/MSG fue de 35 días (RIC 12-55). La resolución completa se presentó en 47% (17/36), mientras que la muerte se presentó en el 44.4% (16/36) (Tabla 6).

7 Análisis bivariado de los factores asociados a mortalidad

En el análisis bivariado ninguno alcanzó significancia estadística: sexo tuvo una RM 0.69(IC 95% 0.14-3.27,p=0.59); la edad una $p=0.62$, la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus RM 0.33 (IC 95% 0.05-1.67,p=0.12), la cetoacidosis diabética RM 0.26(IC 95% 0-3.21,p=0.23), las neoplasias hematológicas RM 1.4(IC 95% 0.27-7.02,p=0.63), el uso de esteroides RM 1.92(IC 95% 0.42-8.96,p=0.33), el uso de inmunosupresores RM 1.16 (IC 95% 0.25-5.37,p=0.82), la hemoglobina ($p=0.11$), la glucosa ($p=0.18$), el pH ($p=0.29$). La mortalidad asociada a la región anatómica de presentación tuvo una RM en senos paranasales de 1.85 (IC 95% 0.39-8.7,p=0.36), pulmón de 0.49(IC 95% 0.1-2.25,p=0.29), la presencia de enfermedad diseminada 1.28(IC 95% 0.08-19.68,p=0.81), el tratamiento quirúrgico 0.85(IC 95% 0.18-3.98,p=0.82) y el retraso en el tratamiento 1.07 (IC 95%0.21-5.71,p=0.91). Finalmente el único factor que se encontró estadísticamente significativo fue el cambio de medicamento RM 0.08(IC 95% 0-0.78, $p=0.01$) (Tabla 7).

IX DISCUSIÓN

En este estudio se presentan las características clínicas y desenlace de los 36 pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1987 al 2013.

De acuerdo con el estudio previo realizado en el Instituto, en el que se describen las características clínicas de 15 pacientes, llama la atención el incremento en el número de casos en los últimos 9 años, el cual es de casi 140%; esto debe interpretarse con cautela ya que no se midió el incremento de la población atendida en este mismo periodo de tiempo en el INCMNSZ, sin embargo no se descarta que se deba a un aumento de la población susceptible que se atiende en él actualmente [50].

Al igual que lo reportado por otros autores, la mucormicosis se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos siendo los pacientes con diabetes mellitus y los pacientes con neoplasias hematológicas los principalmente afectados; lo cual se corrobora en nuestro estudio ya que hasta el 39% y el 33% respectivamente de los pacientes presentaban estas enfermedades al momento del diagnóstico. Además hasta el 47% de los pacientes se encontraban en tratamiento con esteroides y el 41% en tratamiento con otro inmunosupresor siendo estos, factores de riesgo bien identificados para presentar mucormicosis. Se buscaron otros factores asociados al desarrollo de esta enfermedad como es el uso de deferoxamina, la sobrecarga de hierro y el uso previo de antifúngicos, pero los datos fueron insuficientes o en algunos casos inexistentes para encontrar esta asociación [3,8,9,16,47].

En cuanto a la presentación clínica, la forma pulmonar fue la más frecuente encontrándose en el 47% de los casos, siendo la infección localizada la predominante hasta en el 88%; algunos autores han relacionado esta forma de presentación con pacientes neutropénicos, en este estudio sólo el 14% (5 pacientes) del grupo de pacientes con neoplasias hematológicas la presentaron. En este subgrupo de pacientes, algunos estudios epidemiológicos han reportado una mortalidad mayor al 70%, mientras que en el estudio actual fue de 35% [7,16,19].

La forma rinoorbitocerebral se encontró en 42% de los pacientes, presentando afectación exclusiva a senos paranasales en el 60% y seno-orbitaria en el 33%. El 60% estos padecía diabetes mellitus, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. En este grupo la mortalidad fue de 47%, siendo incluso mayor que en pacientes con mucormicosis pulmonar [9,16,19].

Del total de pacientes, la forma diseminada se presentó en el 11% y contrastando con la alta mortalidad encontrada en estudios previos, sólo el 50% de los pacientes falleció. Debiendo tomar en cuenta el efecto del tamaño de la muestra en el presente estudio [3,16,19].

El diagnóstico de la mucormicosis se realizó mediante estudio histopatológico en el 72% de las muestras analizadas, siendo éste el principal método diagnóstico; el cultivo resulto positivo sólo en 50% de las muestras analizadas, mientras que el diagnóstico por ambos métodos se realizó sólo en el 14%. Lo anterior apoya la poca sensibilidad

diagnóstica de éstos pruebas. En ninguno de los casos se utilizaron técnicas de biología molecular para llegar al diagnóstico, como la PCR, siendo esta última una opción diagnóstica, reportándose una discrepancia de hasta el 21% entre la identificación histológica y los métodos de biología molecular [24,28,32].

El principal agente identificado mediante cultivo fue *Rhizopus sp* en el 67% de los casos, lo cual concuerda con diversos estudios en los que *Rhizopus sp*, *Mucor sp* y *Lichtheimia sp*, son los causantes del 70-80% de todos los casos [11,26].

Ninguno de los estudios de laboratorio, incluyendo hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, creatinina sérica, glucosa sérica y pH sanguíneo se relacionaron con el desenlace de los pacientes, lo cual puede deberse al tamaño de la muestra; por otro lado este estudio no cuenta con los datos suficientes para realizar un análisis entre la sobrecarga de hierro y la mortalidad [3,47].

Coincidiendo con las recomendaciones actuales, se administró la anfotericina B como primera línea de tratamiento en el 92% de los casos. A pesar del desconocimiento de la dosis óptima y el tiempo de tratamiento óptimos; en el presente estudio se utilizaron dosis ponderales de 1 mg/kg y una duración promedio de 28 días respectivamente. Llama la atención el tiempo entre el inicio de la sintomatología y la administración del tratamiento, siendo este en promedio de 14.5 días; ya que como se expuso previamente el retraso en el tratamiento es un factor adverso al desenlace, sin que esto se comprobara en este estudio [19,45,46,47].

El 58% de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico, mientras que el 52% recibió tratamiento combinado (antifúngico y cirugía), alcanzando una supervivencia aproximada del 69%, concordando con lo mostrado en estudios previos [6,16,37].

En el análisis bivariado de los factores comúnmente asociados a un incremento de la mortalidad como son: uso de esteroides, uso de inmunosupresores, comorbilidades como neutropenia, acidosis, infección diseminada, descontrol glucémico y retraso en la administración del antifúngico no resultaron estadísticamente significativos. Sin embargo esta conclusión está limitada por el tamaño de la muestra [44,45,46,47].

Dentro de los factores de mal pronóstico en pacientes con mucormicosis, se ha descrito el uso de antifúngicos distintos a la anfotericina B. Sin embargo, contrario a esto en el subgrupo de pacientes en los que se realizó el cambio de medicamento antifúngico, se presentó una menor mortalidad, siendo estadísticamente significativa ($p=0.01$); entre las posibles explicaciones, se encuentra la dificultad en la identificación morfológica de otros hongos filamentosos que pudieran ser susceptibles a los antifúngicos empleados, ya que en ninguno de estos casos se obtuvo aislamiento microbiológico [45,46,47].

X CONCLUSION

La mucormicosis es una infección altamente mortal, con un aumento importante en el número de casos en nuestro Instituto en las últimas décadas. En este estudio la presentación pulmonar fue la más frecuente, seguida de la rinoorbitocerebral; mientras que las comorbilidades asociadas más frecuentemente fueron la diabetes mellitus y las neoplasias hematológicas. La mayoría de los casos fueron diagnosticados mediante estudio histopatológico, mientras que el diagnóstico microbiológico mostró poca sensibilidad. Ninguno de los factores asociados a mal pronósticos en estudios previos, mostró una correlación significativa con la mortalidad. El tratamiento antifúngico recomendado como primera línea se dio en el 92% de los casos, administrándose en promedio 14 días después del inicio de la sintomatología; ésta demora del inicio del tratamiento médico puede deberse entre otras cosas a la baja sospecha diagnóstica, a la falta de pericia en la identificación de las manifestaciones clínicas, al retraso y baja sensibilidad del diagnóstico histopatológico y/o microbiológico. La mortalidad asociada a esta enfermedad fue de 44.4 % en el presente estudio. Estos hallazgos subrayan la necesidad de implementar estrategias institucionales enfocadas en reducir el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento de la mucormicosis.

XI BIBLIOGRAFÍA

1. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoramycesis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012; 54:8-15.
2. Cornely O, Arıkan-Akdagli S, et al. ESCMID and ECMM Joint Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 3:5-26.
3. Binder U, Maurer E. Mucormycosis-from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect* 2014; 6:60-66.
4. Bitar D, Van Cauteren D, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1395-1401.
5. Petrikos G, Skiada A. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2014; 6:67-73.
6. Chakrabarti A, Chatterjee S, et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. *Postgrad Med J* 2009; 85:573-581.
7. Petrikos G, Skiada A, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:23-34.
8. Ibrahim AS, Spellberg B. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:16-22.
9. Skiada A, Pagano L, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1859-1867.

10. Roilides E, Kontoyiannis DP, et al. Host defenses against zygomycetes. *Clin Infect Dis* 2012; 54:61-66.
11. Katragkou A, Walsh TJ, et al. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? *Clin Microbiol Infect* 2013; 6 :74-81.
12. Ibrahim AS, Kontoyiannis DP, et al. Update on mucormycosis pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:508-515.
13. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, et al. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6:23-34.
14. Skiada A, Lanternier F, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013; 98:492-504.
15. Lewis R, Cahyame-Zuniga L, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* 2013; 56:638-645.
16. Roden MM, Zaoutis TE, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634-653.
17. Ascoglu S, Rex JH, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
18. Rüping M, Heinz W, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:296-302.
19. Lanternier F, Dannaoui E, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis* 2012;54:S35-43.

20. Neofytos D, Treadway S, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10 years, single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2013; 15:233-242.
21. Hammond S, Baden L, Marty F. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001-2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5018-5021.
22. Pagano L, Offidani M. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89:207-214.
23. Rammaert B, Lanternier F, et al. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:44-54.
24. Walsh TJ, Gamaletsou MN, et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis* 2012; 54:55-60.
25. Legouge C, Caillot D, et al. The Reversed Halo Sign: Pathognomonic Pattern of Pulmonary Mucormycosis in Leukemic Patients With Neutropenia? *Clin Infect Dis* 2014; 58:672-678.
26. Kontoyiannis D, Lewis R. How I treat mucormycosis. *Blood* 2011; 118:1216-1224.
27. Muñoz-Cadavid C, Rudd S, et al. Improving molecular detection of fungal DNA in formalin-fixed paraffin-embedded tissues: comparison of five tissue DNA extraction methods using panfungal PCR. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2147-2153.
28. Kara I, Tasova Y, et al. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Int J Clin Pract* 2009; 63:134-139.

29. Bernal-Martínez L, Buitrago MJ, et al. Development of a single tube multiplex real-time PCR to detect the most clinically relevant Mucormycetes species. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:1-7.
30. Hammond SP, Bialek R, et al. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2151-2153.
31. Bialek R, Konrad FJ, et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *Clin Pathol* 2005;58:1180-1184.
32. Millon L, Larosa F, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2013; 56:95-101.
33. Machouart M, Larché J, et al. Genetic identification of the main opportunistic Mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol* 2006; 44:805-810.
34. Lewis RE, Lortholary O, et al. How does antifungal pharmacology differ for mucormycosis versus aspergillosis?. *Clin Infect Dis* 2012; 54:67-72.
35. Vitale R, Sybren de Hoog G, et al. Antifungal susceptibility and phylogeny of opportunistic members of the order Mucorales. *J Clin Microbiol* 2012; 50:66-75.
36. Leroux S, Ullman J. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:1115-1121.
37. Chamilos G, Lewis R, Kontoyiannis D. Delaying Amphotericin B-Based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503-509.

38. Mitchell T, Hardin M, et al. Mucormycosis attributed mortality: A seven-year review of surgical and medical management. *Burns* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.013>.
39. Spellberg B, Ibrahim A, et al. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how?. *Clin Infect Dis* 2012; 54:73-78.
40. Pagano L, Cornely O, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic disease: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica* 2013; 98:127-130.
41. Dai Y, Walker J, et al. Mucormycosis in two community hospitals and the role of infectious disease consultation: a case series. *Int J Gen Med* 2013; 6:833-838.
42. Vehreschild JJ, Birtel A. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 2013; 39:310-324.
43. Enoch D, Aliyu S, et al. Posaconazole for the treatment of mucormycosis. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:465-473.
44. Kontoyiannis DP, Lewis RE, et al. Future directions in mucormycosis research. *Clin Infect Dis* 2012; 54:79-85.
45. Hong HL, Lee YM, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother* 2013; 45:292-298.
46. Spellberg B, Kontoyiannis D. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Medical Mycology* 2012; 50:611-618.
47. Van Drogen JJM, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003; 17:2257-2317.

48. Segal BH, Herbrecht R, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008;47:674-683.
49. Rodríguez Osorio, Carlos. Tesis Mucormicosis: Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". UNAM: Octubre 2004; P.p 74.

XII ANEXOS

Anexo 1 Hoja de recolección de datos de mucormicosis

IDENTIFICACIÓN

Nombre				Edad	
Sexo		Registro		Ocupación	
Lugar de residencia al momento del diagnóstico					

CONDICIÓN AL MOMENTO DE LA INFECCIÓN

Sano	S/N			
Diabetes Evolucion (año de dx):	S/N	Tipo	Año de Dx	CAD (S/N)
Neoplasias hematológicas	S/N	Tipo	Fecha de Dx	Neutropenia (S/N) Neutrofilos totales No.
Neoplasias sólidas	S/N	Tipo	Fecha de Dx	Neutropenia (S/N) Neutrofilos totales No.
Trasplante	S/N	Tipo	Fecha de Trs	Tipo
VIH/SIDA	S/N	Tipo	Fecha de Dx	CD4s
Traumatismo	S/N	Tipo	Fecha de Trauma	Localizacion
Quemaduras	S/N	Tipo	Fecha de Dx	Localizacion

TRATAMIENTO AL MOMENTO DE LA INFECCIÓN

Uso de Esteroides	S/N	¿Cuál?
		Fecha de inicio
		Fecha de termino
Inmunosupresores	S/N	¿Cuál?
		Fecha de inicio
		Fecha de termino
Antifúngicos	S/N	¿Cuál?
		Fecha de inicio
		Fecha de termino

INFECCIÓN DOCUMENTADA

	Diagnóstico	Descripción	Diagnóstico	Descripción
Histología	S/N	Necrosis Angioinvasión	S/N	Necrosis Angioinvasión
	Sitio	Hifas Ángulo	Sitio	Hifas Ángulo
	Fecha	Trombosis	Fecha	Trombosis
PCR	S/N	Resultado	S/N	Resultado
Cultivo	S/N		S/N	
	Sitio		Sitio	
	Fecha		Fecha	
Cultivo	S/N		S/N	
	Sitio		Sitio	

	Fecha		Fecha	
Dx Posmortem	S/N		S/N	
	Fecha		Fecha	

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA INFECCIÓN

Sitio primario

Cutánea _____ Pulmonar _____ Senos paranasales _____
 Cerebral _____ Otra _____ ¿Cuál? _____

Cutánea

Región anatómica			
Localizada (hasta T. subcutáneo)		Profunda (músculo/tendón/hueso)	Diseminada (> 2 sitios no contiguos)
Imagen ¿Cuál?		Descripción	

Región anatómica			
Localizada (hasta T. subcutáneo)		Profunda (músculo/tendón/hueso)	Diseminada (> 2 sitios no contiguos)
Imagen ¿Cuál?		Descripción	

Pulmonar

Región anatómica		
Característica (Nódulo, absceso, neumonía lobar, NFM, cavitaciones)		
Localizada (pulmón) Profunda (pared torácica, arterias, corazón) Diseminada (> 2 sitios no contiguos)		
Imagen ¿Cuál?		Descripción
Imagen ¿Cuál?		Descripción

Región anatómica		
Característica (Nódulo, absceso, neumonía lobar, NFM, cavitaciones)		
Localizada (pulmón) Profunda (pared torácica, arterias, corazón) Diseminada (> 2 sitios no contiguos)		
Imagen ¿Cuál?		Descripción
Imagen ¿Cuál?		Descripción

Senos paranasales/subcategoría

Región anatómica			
Sinusitis (confinada a SPN)			
Seno-orbitaria			
Rinocerebral			
Seno-pumonar			
Osteomielitis	S/N	Afección de pares	S/N ¿Cuál?
Imagen ¿Cuál?	Fecha	Descripción	
Imagen ¿Cuál?	Fecha	Descripción	

Región anatómica			
Sinusitis (confinada a SPN)			
Seno-orbitaria			
Rinocerebral			
Seno-pumonar			
Osteomielitis	S/N	Afección de pares	S/N ¿Cuál?
Imagen ¿Cuál?	Fecha	Descripción	
Imagen ¿Cuál?	Fecha	Descripción	

Cerebral

Región anatómica			
Trombosis	S/N	PL/LCR	S/N
Sitio			
Meninges ¿Cuál?	S/N		
Imagen ¿Cuál?		Descripción	

Región anatómica			
Trombosis	S/N	PL/LCR	S/N
Sitio			
Meninges ¿Cuál?	S/N		
Imagen ¿Cuál?		Descripción	

ESTUDIOS DE LABORATORIO (AL MOMENTO DEL DIANÓSTICO)

Estudio	Fecha	Resultado
---------	-------	-----------

Biometría hemática		Hb___ Lcc___ Neutrófilos totales _____
Niveles de hierro		
Ferritina		
Glucosa		
Creatinina		
CO2		
pH		

INTERVENCIÓN TERAPEUTICA

Temporalidad

Fecha de inicio de los síntomas		Fecha de diagnóstico	
Fecha de inicio de tratamiento		Tiempo de resolución (según los criterios EORTC/MSG)	

Antifúngicos

S/N		Dosis	
¿Cuál?			
Fecha de inicio		Duración del tratamiento	
Fecha de término			
Cambio de medicamento	S/N	¿Cuál?	
S/N		Dosis	
¿Cuál?			
Fecha de inicio		Duración del tratamiento	
Fecha de término			
Cambio de medicamento	S/N	¿Cuál?	
S/N		Dosis	
¿Cuál?			
Fecha de inicio		Duración del tratamiento	
Fecha de término			
Cambio de medicamento	S/N	¿Cuál?	

Cirugía

S/N		Número de cirugías	
¿Cuál?			
¿Cuál?			

Otros tratamientos

S/N	
¿Cuál?	

DESENLAZADO SEGÚN CRITERIOS EORTC/MSG 2008

Curación	S/N	FECHA
Resolución Parcial		
Resolución Completa		
Enfermedad estable		

Enfermedad Progresiva		
Muerte (Y causa)		

Anexo 2 Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Diabetes	Si esta consignado en el expediente al momento del dx de mucor.	0= No 1= Si	Catagórica
Sano	No se encontró comorbilidades consignadas en el expediente al momento del dx de mucor.	0=No 1=Si	Catagórica
Acidosis	Consignados en el expediente en el momento del dx, definida como pH 7.3-6.88	pH	Cuantitativa
CD4s	Consignados en el expediente en el momento del dx de mucor y hasta 2 meses antes	Numero de células CD4s	Cuantitativa
Neutropenia	Consignados en el expediente en el momento del diagnóstico, menos de 500 células por mas de diez días	0=No 1=Si	Catagórica
Inmunosupresores	Consignados en el expediente en el momento del diagnóstico y hasta por 90 días previos	0=No 1=Si	Catagórica
Esteroides	Consignados en el expediente en el momento del diagnóstico y hasta por 60 días previos, dosis >0.3 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.	0=No 1=Si	Catagórica
Mucormicosis probada	Diagnóstico realizado por histología, citopatología o análisis microscópico directo obtenido de sitios estériles mediante BAAF o biopsia, con hallazgo de hifas largas no septadas asociadas a daño tisular; resultado de PCR positivo para mucormicosis o cultivo positivo obtenido de un sitio estéril o de un sitio clínica o radiográficamente anormal.	0=No 1=Si	Catagórica
Mucormicosis probable	Se requieren factores de riesgo asociados con la enfermedad y evidencia clínica y radiológica compatible con mucormicosis además de un cultivo positivo o estudio microscópico proveniente de un sitio no estéril (por ej. Lavados bronquiales, expectoración o hisopados).	0=No 1=Si	Catagórica

Infección diseminada	Infección en ≥ 2 sitios no contiguos.	0=No 1=Si	Catagórica
Infección generalizada	Pacientes con infección diseminada al momento del diagnóstico, en los cuales el sitio de infección primaria no fue posible identificar.	0=No 1=Si	Catagórica
Infección cutánea localizada	Confinada al tejido cutáneo y subcutáneo	0=No 1=Si	Catagórica
Infección cutánea profunda	Invasión al músculo, tendón y hueso.	0=No 1=Si	Catagórica
Infección cutánea diseminada	Involucro a sitios no contiguos	0=No 1=Si	Catagórica
Infección pulmonar localizada	Infección confinada al pulmón	0=No 1=Si	Catagórica
Infección pulmonar profunda	Involucro a la pared torácica, arterias aorta, pulmonar o corazón	0=No 1=Si	Catagórica
Infección pulmonar diseminada	Involucro a sitios no contiguos	0=No 1=Si	Catagórica
Sinusitis	Infección confinada a senos paranasales	0=No 1=Si	Catagórica
Seno-orbitaria	Infección en senos paranasales con infiltración a órbita	0=No 1=Si	Catagórica
Rinoorbitocerebral	Infección de senos paranasales y cerebral	0=No 1=Si	Catagórica
Senopulmonar	Enfermedad en senos paranasales y pulmón	0=No 1=Si	Catagórica
Respuesta completa	Supervivencia en un periodo de observación preespecificado, resolución de todos los signos y síntomas atribuibles a la enfermedad, así como de las anomalías radiológicas y evidencia micológica de erradicación de la enfermedad	0=No 1=Si	Catagórica
Respuesta parcial	Supervivencia en un periodo de observación preespecificado, mejoría de signos y síntomas atribuibles a la enfermedad, al menos un 25% de reducción en el diámetro de las lesiones radiológicas y evidencia micológica de	0=No 1=Si	Catagórica

	reducción de la carga fúngica o negativización de los cultivos, evaluado mediante marcadores de laboratorio cuantitativos y validados.; o estabilización radiológica (0-25% de reducción en el diámetro de la lesión) con resolución de signos y síntomas o biopsia del sitio infectado sin evidencia de hifas o cultivo negativo.		
Respuesta estable	Supervivencia en un periodo de observación preespecificado, sin mejoría o leve mejoría de la enfermedad, sin evidencia de progresión, más estabilización radiológica o persistencia de aislamiento del hongo o persistencia histológica de invasión en el sitio afectado.	0=No 1=Si	Categórica
Enfermedad progresiva	Evidencia de progresión de la infección fúngica con empeoramiento de signos y síntomas, nuevos sitios de enfermedad o empeoramiento radiológico de las lesiones existentes o persistencia del aislamiento en sitios infectados.	0=No 1=Si	Categórica
Muerte	Muerte durante el periodo de evaluación preespecificado	0=No 1=Si	Categórica

XIV TABLAS

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con mucormicosis

Característica	Mediana n/N (%)	RIC (25%-75%) (%)
Edad (años)	35.5	23.5-47.5
Sexo		
Mujeres	22/36	61.1
Hombres	14/36	38.8
Condición subyacente al momento de la infección		
- Diabetes mellitus	14/36	38.8
- Neoplasias hematológicas	12/36	33.3
- Trasplante		
- Lupus eritematoso sistémico	2/36 4/36	5.5 11.1
- Cirrosis hepática		
- Otras	2/36 2/36	5.5 5.5
Uso de esteroides al momento del diagnóstico	17/36	47.2
Uso de inmunosupresores	15/36	41.6
Diagnóstico histopatológico	26/36	72.2
Diagnóstico por cultivo	15/36	41.6
Diagnóstico histopatológico y por cultivo	5/36	13.8

Tabla 2 Patrón de infección entre los pacientes con mucormicosis

Tipo de infección por región anatómica	Proporción de todos los pacientes n/N (%)	No. de pacientes con la infección que murieron/No. total con la infección (%)
Pulmonar		
- Total	17/36 (47.2)	6/17 (35.2)
- Localizada	15/17 (88.2)	
- Profunda	0/17 (0)	
- Diseminada	2/17 (11.7)	
Senos paranasales		
- Total	15/36 (41.6)	7/15 (46.6)
- Sinusitis	9/15 (60)	
- Rinoorbitocerebral	0/15 (0)	
- Seno-orbitaria	5/15 (33.3)	
- Seno-pulmonar	1/15 (6.6)	
Cutánea		
- Total	3/36 (8.3)	2/3 (66.6)
- Localizada	0/3 (0)	
- Profunda	2/3 (66.6)	
Diseminada	1/3 (33.3)	
Otra		
- Esplénica	1/36 (2.7)	0/1 (0)
Enfermedad diseminada	4/36 (11.1)	2/4 (50)

Tabla 3 Hongo aislado en cultivo

Hongo aislado	No. de pacientes n/N (%)
<i>Rhizopus sp</i>	9/15 (66.6)
<i>Mucor sp</i>	1/15 (6.6)
<i>Basidiobolus sp</i>	3/15 (20)
<i>Cunninghamella sp</i>	1/15 (6.6)
<i>Conidiobolus sp</i>	1/15 (6.6)

Tabla 4 Características bioquímicas de los pacientes con mucormicosis

Característica	Mediana	RIC (25%-75%)
Hemoglobina (g/dl) n=36/36	9.6	8.25-12.95
Leucocitos (cel/mm ³) n=36/36	8.85	2.5-11.8
Neutrófilos (cel/mm ³) n=36/36	6.31	0.12-11.8
Glucosa (mg/dl)	156	111-289
Creatinina (mg/dl)	0.97	0.71-1.55
CO ₂ (mEq/l) n/N=31/36	20.4	12.6-24
pH n/N=11/36	7.35	6.95-7.38

Tabla 5 Tratamiento administrado a pacientes con mucormicosis

Tratamiento	No. de pacientes n/N (%)
Anfotericina B	33/36 (91.6)
Posaconazol	4/36 (11.1)
Voriconazol	4/36 (11.1)
Otro antifúngico	3/36 (8.3)
Ningún antifúngico	3/36 (8.3)
Cirugía	21/36 (58.3)
Cirugía y antifúngico	19/36 (52.7)
Ninguno	1/36 (2.7)

Tabla 6 Desenlace de la mucormicosis

Desenlace	No. de pacientes n/N (%)
Resolución parcial	1/36 (2.7)
Resolución completa	17/36 (47.2)
Enfermedad estable	0/36 (0)
Enfermedad progresiva	2/36 (5.5)
Muerte	16/36 (44.4)

Tabla 7 Análisis bivariado de factores asociados a mortalidad

Característica	No muerto n/N	Muerto n/N	RM (IC 95%) RIC (25-75%)	P
Sexo				
-Mujer	13/20	7/16	0.69 (0.14-3.27)	0.59
-Hombre	7/20	9/16		
Edad, años (Mediana)	38	29	(21-62)	0.62
Enfermedad				
- Diabetes mellitus	14/20	22/16	0.33 (0.05-1.67)	0.12
- DM ₂ + CAD	4/20	1/16	0.26 (0.00-3.21)	0.23
- Neoplasia hematológica	6/20	6/16	1.4 (0.27-7.02)	0.63
Tratamiento quirúrgico	12/20	9/16	0.85 (0.18-3.98)	0.82
Uso de esteroides	8/20	9/16	1.92 (0.42-8.96)	0.33
Uso de inmunosupresores	8/20	7/16	1.16 (0.25-5.37)	0.82
Hemoglobina, mg/dl (Mediana)	11.3	8.9	(6.9-12.7)	0.11
pH (Mediana)	7.22	7.37	(7-7.39)	0.29
Glucosa mg/dl (Mediana)	188	143	(108-232)	0.18
Región anatómica				
- Senos paranasales	7/20	8/16	1.85 (0.39-8.7)	0.36
- Pulmonar				
- Diseminada	11/20	6/16	0.49 (0.10-2.25)	0.29
	2/20	2/66	1.28 (0.08-19.68)	0.81
Cambio de medicamento	9/20	1/16	0.08 (0.00-0.78)	0.01
Retraso de tratamiento	13/36	10/36	1.07 (0.21-5.71)	0.91