



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Trabajo monográfico para optar al título de especialista en Cirugía Maxilofacial

Experiencia en relación con el comportamiento clínico y abordaje terapéutico de la mucormicosis rino-orbital en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2021.

Autor

Dr. Xavier Alberto Molina Ibarra

Residente de IV año de la especialidad de Cirugía Maxilofacial

Tutor

Dra. Xochilt Lira Olivas

Especialista en Cirugía Maxilofacial

Febrero 2022

DEDICATORIA

Al personal del Hospital Manolo Morales Peralta, que a pesar de la gran cantidad de trabajo que se realiza a diario, siempre se logra la manera de brindar la mejor atención posible. Que este estudio sirva como el inicio de otros estudios a mayor profundidad para el abordaje de la Mucormicosis Rino Orbital.

A las nuevas y emergentes generaciones de Cirujanos Maxilofaciales, que con gran esfuerzo alcanzan sus sueños y metas, alentando a seguir adelante dando lo mejor de cada quien.

Y particularmente, a mi hermano menor (QEPD), quien siempre me refería con admiración y orgullo, quien no logró verme como especialista, ahora te digo hermano: lo logré.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa por mi columna de soporte en todo el proceso de preparacion de estudios superiores,por lidiar con mis momentos de cansancioy estrés, por darme animos cuando parecia imposible tenerlos, por no dejarme solo en este camino de la Residencia.

A mis padres por su incondicional incentivo y apoyo para mi preparacion académica y profesional, por alentarme a siempre seguir adelante con mis sueños y metas.

A mis maestros por ser los guias por excelencia durante el proceso de aprendizaje en mi Residencia, por inculcar valores éticos y personales, forjando de esa manera profesionales de excelencia cada día.

A las autoridades del centro hospitalario, por el apoyo brindado y el reconocimiento al trabajo duro y esfuerzo implementado durante el periodo asistencial, especialmente en tiempos difíciles que se vivieron durante el inicio de la Pandemia del COVID-19, por siempre recordarnos que nuestra razón de ser es la atención al paciente.

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio con el propósito de evaluar la experiencia en la atención y comportamiento de los casos de mucormicosis rinoorbital atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta entre el 2019 y el 2021. En el presente estudio, se revisaron 11 casos, con una mediana de edad de 47 años, predominio del sexo femenino, sin ocupaciones de riesgo. El 90% presentaba diabetes y el 63% HTA. Solo un caso presentó antecedentes de enfermedad maligna. Los pacientes presentaban un mal control metabólico. La TC fue el estudio imagenológico de elección y resultó anormal en todos los casos. Por otro lado el cultivo de secreciones detectó la presencia de levaduras y el análisis histopatológico confirmó la presencia de hifas. En cuanto al abordaje quirúrgico, de los 11 casos, en 2 no se realizaron cirugías, ya sea por fallecimiento o porque el paciente rechazó el procedimiento. Solo en un caso hubo complicación postquirúrgica correspondiendo a un caso de tromboembolismo pulmonar. Los tipos de cirugía más frecuentes fueron los siguientes: Antrostomía maxilar bilateral, etmoidectomía, exenteración ocular, lavado quirúrgico y maxilectomía. Respecto al manejo antibiótico, en 9 de los 11 casos se administró anfotericina B y en todos se agregaron antibióticos de amplio espectro, principalmente dirigido contra cepas multiresistentes. Todos los pacientes presentaron reacciones adversas, principalmente falla renal alguna AKIN I, hipocalcemia y alteraciones hidroelectrolíticas. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 36.4%, la tasa de mortalidad en los 30 días posterior al alta entre sobrevivientes fue de 14.3% y la tasa global de mortalidad fue del 45.4%.

INDICE

| | |
|---|-----|
| Resumen | iii |
| Indice | iv |
| Introducción | 7 |
| Antecedentes | 9 |
| Revisiones sistemáticas y metaanálisis | 9 |
| Estudios en Latino América..... | 10 |
| Estudios en Nicaragua | 13 |
| Justificación | 14 |
| Planteamiento del problema | 16 |
| Objetivos..... | 17 |
| Objetivo general | 17 |
| Objetivos específicos..... | 17 |
| Marco teórico | 18 |
| Epidemiología | 18 |
| Diagnóstico | 20 |
| Diagnóstico clínico..... | 20 |
| Examen microscópico y cultivo..... | 22 |
| Identificación de especies y pruebas de susceptibilidad antifúngica ... | 23 |
| Serología | 24 |
| Ensayos moleculares..... | 25 |
| Tratamiento | 25 |
| Material y método | 33 |
| Área y período de estudio | 33 |

| | |
|--|----|
| Tipo de estudio..... | 33 |
| Enfoque del estudio..... | 33 |
| Unidad de análisis..... | 34 |
| Universo – muestra | 34 |
| Tipo de muestreo | 34 |
| Criterios selección de muestra | 34 |
| Criterios de inclusión | 34 |
| Criterios de exclusión. | 34 |
| Métodos, técnica e instrumentos de recolección de datos..... | 35 |
| Instrumentos de recolección..... | 35 |
| Matriz de contenido | 36 |
| Fuente de información..... | 36 |
| Recolección de datos | 36 |
| Plan de tabulación y análisis estadístico..... | 36 |
| Creación de la base de datos | 36 |
| Estadística descriptiva | 37 |
| Resumen clínico | 37 |
| Sesgo y su control..... | 37 |
| Consideraciones éticas | 37 |
| Resultados..... | 39 |
| Descripción general | 39 |
| Presentación de casos | 41 |
| Análisis de resultados (Discusión) | 44 |
| Conclusiones | 50 |
| Recomendaciones | 52 |

| | |
|--------------------------|----|
| Anexos..... | 58 |
| Cuadros y gráficos | 58 |

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección fúngica emergente poco frecuente, con alta morbilidad y mortalidad. Los mucormicetos pertenecen al orden Mucorales, subfilo Mucoromycotina (Ak & Gupta, 2022). Estas infecciones agresivas y altamente destructivas ocurren predominantemente en huéspedes inmunocomprometidos, especialmente en pacientes con neoplasias malignas hematológicas o aquellos que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas, en pacientes diabéticos mal controlados o con complicaciones agudas tipo cetoacidosis y pacientes con sobrecarga de hierro transfusional/diseritropoyética (Binder, Maurer, & Lass-Flörl, 2014; Cornely et al., 2019). Recientemente la mucormicosis ha sido asociada a la ocurrencia de la COVID-19 en distintas partes del mundo (Mahalaxmi et al., 2021; Mehta & Pandey, 2020).

Las dificultades en el diagnóstico y posterior tratamiento antifúngico, en parte debido a una alta resistencia intrínseca a muchos de los fármacos antifúngicos de uso común, aún conducen a altas tasas de mortalidad (Vaughan, Bartolo, Vallabh, & Leong, 2018). El tratamiento incluye agentes antimicóticos en combinación con intervención quirúrgica. El único agente nuevo con actividad contra Mucorales es el isavuconazol, pero no parece ofrecer ventajas significativas sobre la terapia de primera línea histórica de fármacos basados en anfotericina B o posaconazol (Lewis & Kontoyiannis, 2013; Pilmis, Alanio, Lortholary, & Lanternier, 2018; Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018).

Debido a la baja incidencia de la enfermedad, es casi imposible realizar grandes ensayos clínicos aleatorizados, y la mayoría de los datos disponibles sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento provienen de informes de casos y series de casos. Roden llevó a cabo uno de los primeros esfuerzos por analizar toda la literatura disponible sobre micormicosis (Roden et al., 2005). Algunas investigaciones han tratado de hacer análisis epidemiológicos relativamente

amplios de carácter nacional (Lanternier et al., 2012; Seidel et al., 2022) o en pacientes con enfermedades subyacentes seleccionadas, por ejemplo, trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) (Hammond, Baden, & Marty, 2011).

Los registros son otra fuente de información valiosa, a pesar de sus limitaciones inherentes. El Grupo de Trabajo sobre Zygomycosis de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) y la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM) construyeron dicho registro que funciona desde el 2004 (www.zygomycosis.net) (Cornely et al., 2019).

En América la información es limitada (Rodríguez-Morales et al., 2021; Sifuentes-Osorio, Corzo-León, & Ponce-de-León, 2012) y hasta la fecha en Nicaragua no existe ningún estudio que sistematice la experiencia de manejo de los casos de micormicosis a nivel hospitalario.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue examinar la experiencia en relación al comportamiento clínico y abordaje terapéutico de la micormicosis rino-orbital en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2021.

ANTECEDENTES

Revisiones sistemáticas y metanálisis

Vaughan et al (2018) publicaron una revisión sistemática y metanálisis de los factores de supervivencia en la mucormicosis rino-orbital-cerebral, revisando informes de casos publicados entre 1994 y 2015. Los autores identificaron 210 casos publicados a partir de la revisión de la literatura, de los cuales 175 pacientes de 140 artículos se incluyeron en esta revisión. Cincuenta y cinco eran mujeres, con una edad media global de 43 años. Las tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica habían mejorado, del 19 % al 52 %, y en pacientes con leucemia (del 13 % al 50 %). La necrosis facial y la hemiplejía siguieron siendo indicadores de mal pronóstico (tasas de supervivencia del 33 % y 39 %, respectivamente). El inicio temprano del tratamiento médico se relacionó con mejores resultados de supervivencia (61 % si se inició dentro de los primeros 12 días de la presentación, en comparación con 33 % si se inició después de los 13 días). El momento de la cirugía tuvo un efecto menor sobre la supervivencia general. Sin embargo, en 28 casos que no recibieron ningún tratamiento quirúrgico, la supervivencia fue solo del 21%. Los autores concluyeron que aunque las tasas de supervivencia global no han mejorado, la supervivencia en pacientes con enfermedad renal fue mejor, posiblemente debido a la introducción de la anfotericina B liposomal, que es menos nefrotóxica (Vaughan et al., 2018).

Jeong et al (2019) condujeron una revisión sistemática con el propósito de examinar la epidemiología contemporánea, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y los patógenos causantes de la mucormicosis, a partir de una búsqueda en las bases de Ovid MEDLINE y Ovid EMBASE de enero de 2000 a enero de 2017, incluyendo Informes de casos/series publicados de mucormicosis comprobada/probable en pacientes ≥ 18 años. Las búsquedas iniciales en la base de datos identificaron 3619 artículos de los cuales 600 (851 casos de pacientes individuales) se incluyeron en el análisis final. La diabetes mellitus fue la afección

subyacente más frecuente (340/851, 40 %) y fue un riesgo independiente de mucormicosis rinoorbitario-cerebral (odds ratio (OR) 2,49; IC del 95 %: 1,77-3,54; $p < 0,001$). La neoplasia maligna hematológica subyacente se asoció con infección diseminada (OR 3,86; IC 95 % 1,78-8,37; $p < 0,001$), mientras que el trasplante de órgano sólido previo se asoció con infección pulmonar (OR 3,19; IC 95 % 1,50-6,82; $p < 0,003$), gastrointestinal (OR 4,47; IC 95% 1,69-11,80; $p < 0,003$), o mucormicosis diseminada (OR 4,20; IC 95% 1,68-10,46; $p < 0,002$). Se identificaron ocho géneros (24 especies) de organismos Mucorales en 447/851 casos (53%), de los cuales *Rhizopus* spp. (213/447, 48%) fue el más común. En comparación con otros géneros, *Rhizopus* spp. se observó predominantemente en pacientes con mucormicosis rinoorbitario-cerebral (75/213, 35 % frente a 34/234, 15 %; $p < 0,001$). Se informó la muerte en 389/851 pacientes (46%). La mortalidad asociada con las infecciones por *Cunninghamella* fue significativamente mayor que las causadas por otros Mucorales (23/30, 71 % versus 185/417, 44 %; $p < 0,001$). Sin embargo, *Cunninghamella* spp. se aislaron principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar (17/30, 57%) o diseminada (10/30, 33%) (Jeong et al., 2019).

Estudios en Latino América

Rahal et al (2008) publicaron un informe en relación al manejo de casos de mucormicosis del Hospital Barros Luco Trudeau en 12 años. Se analizó a 16 pacientes atendidos entre 1993 y 2004, de los cuales un paciente era inmunocompetente. El síntoma más frecuente fue dolor facial y el hallazgo más frecuente al examen físico, fue la presencia de una escara negra o grisácea en la mucosa nasal. El estudio micológico directo fue positivo en 11 casos, mientras que el cultivo de hongos resultó positivo sólo en 10 pacientes. Del total de pacientes, 15 recibieron tratamiento combinado de cirugía y terapia antifúngica intravenosa (anfotericina B). Once pacientes fueron debridados por medio de una cirugía abierta (8 maxilectomías parciales y 3 totales). Cuatro pacientes fueron debridados

mediante una técnica endoscópica y todos ellos necesitaron más de un procedimiento. La sobrevida general de la serie fue de 62,5% (Rahal, Moreno, & Villa, 2008).

Cermeño et al (2008) publicó una revisión de casos que tuvo por objetivo presentar los casos de zigomicosis registrados en un período de 23 años en el hospital de referencia del estado Bolívar en Venezuela. Se realizó una investigación retrospectiva de las historias clínicas de pacientes en el hospital de referencia del estado Bolívar. Todos los pacientes a quienes se les realizó diagnóstico de zigomicosis por biopsia entre enero 1984 y enero 2007 fueron incluidos en este estudio. Se identificaron 6 casos de pacientes con zigomicosis. Todos los casos tuvieron como factor predisponente la diabetes mellitus. Tres casos correspondieron a la forma rinosinusal, de los cuales uno tuvo complicación cerebral y los otros 3 casos presentaron compromiso cutáneo. Hubo 2 casos de mortalidad. El tratamiento agresivo de la enfermedad localmente invasiva es importante para prevenir la diseminación rápida y fatal de esta micosis. Los pacientes con diabetes mellitus descompensada están en riesgo de desarrollarla (Cermeño, Cermeño, & Mujica, 2008).

Corzo et al (2018) publicaron una revisión sistemática de la epidemiología, las manifestaciones clínicas y la evolución de los casos de mucormicosis en México. Los autores llevaron a cabo una búsqueda de literatura publicada en revistas encontradas en las bases de datos disponibles y tesis publicadas en línea en el sitio web de la biblioteca de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) que reportan casos clínicos o series de casos clínicos de mucormicosis y entomoforomicosis ocurridos en México entre 1982 y 2016. De los 418 casos identificados, el 72% eran pacientes diabéticos y la sinusitis representó el 75% de los casos notificados. La diabetes mellitus no fue un factor de riesgo para la entomoforomicosis. La tasa de mortalidad fue del 51% (125/244). Las especies de *Rhizopus* fueron los aislamientos más frecuentes (59%, 148/250). El desoxicolato de anfotericina B se utilizó en el 89% de los casos (204/227), mientras que la cirugía y el manejo antifúngico como tratamiento combinado se utilizó en el 90%

(172/191). En personas diabéticas, este enfoque de tratamiento combinado se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia (95 % frente a 66 %, OR = 0,1, IC del 95 %, 0,02– 0,43' P = 0,002). Las complicaciones más comunes se asociaron con nefrotoxicidad y hospitalización prolongada debido a la terapia antifúngica IV. Se propone un algoritmo para establecer un diagnóstico temprano de mucormicosis cerebral rinoorbitaria (ROC) basado en la identificación estandarizada de signos y síntomas de alarma y la realización de un examen microbiológico directo temprano y la identificación histopatológica a través de un equipo médico y quirúrgico multidisciplinario. En resumen, la diabetes mellitus fue el factor de riesgo más frecuente de mucormicosis en México; la terapia antimicótica combinada y la cirugía en la mucormicosis ROC mejoraron significativamente la supervivencia (Corzo-León, Chora-Hernández, Rodríguez-Zulueta, & Walsh, 2018).

Nucci et al (2019) publicaron los resultados de una revisión de la literatura de 143 casos de mucormicosis notificados en América del Sur entre 1960 y 2018. El número de casos notificados ha aumentado por década, de 6 en la década de 1960 a 51 en la década de 2010. Las condiciones subyacentes más comunes asociadas con mucormicosis en América del Sur fueron diabetes mellitus (42,0%) y traumatismos penetrantes/quemaduras (20,0%). Las condiciones subyacentes que involucran inmunosupresión, incluido el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de órganos sólidos y el uso de corticosteroides, también representaron una gran proporción de casos (45,5 %). Entre 1960 y 2018, los casos de mucormicosis asociada a condiciones que implican inmunosupresión representaron la tasa de mortalidad más alta (58,5 %), seguida de diabetes mellitus (45,0 %) y traumatismos penetrantes/quemaduras (37,9 %). La mortalidad general disminuyó del 100 % al 39,4 % durante este período, principalmente debido a la creciente disponibilidad y uso de terapias antimicóticas e intervención quirúrgica. Los autores enfatizan que estos tratamientos aún no se utilizan universalmente en la región para el tratamiento de la mucormicosis y que es probable que los esfuerzos para mejorar la disponibilidad de tratamientos efectivos mejoren los resultados (Nucci, Engelhardt, & Hamed, 2019).

Bonifaz et al (2021) reportaron la experiencia de mucormicosis observada en un hospital de tercer nivel en México durante 35 años, a través de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional sobre mucormicosis en un hospital de tercer nivel en México desde enero de 1985 hasta diciembre de 2019. Se seleccionaron datos demográficos, clínicos y registros micológicos e histopatológicos. Se incluyeron 214 casos comprobados de mucormicosis durante 35 años en un hospital de tercer nivel en México. La mayoría de los casos fueron pacientes masculinos con una mediana de edad de 45 años. Las dos enfermedades de base más asociadas fueron la diabetes mellitus (76,6%) y la neoplasia maligna hematológica (15,4%). Las tres formas clínicas primarias fueron las siguientes: mucormicosis rino-órbito-cerebral (75,9%), cutánea (8,41%) y pulmonar (7,47%). Los agentes más aislados fueron *Rhizopus arrhizus* (58,4%) y *Lichtheimia corymbifera* (12,3%). La respuesta terapéutica global fue del 58,5%, y la mejor respuesta se observó con anfotericina B desoxicolato y desbridamiento quirúrgico (Bonifaz et al., 2021).

Estudios en Nicaragua

Hasta la fecha no se encontró ninguna publicación sobre mucormicosis rino-orbitaria en Nicaragua.

JUSTIFICACIÓN

La sospecha de mucormicosis requiere una intervención médico – quirúrgica urgente, debido a la naturaleza rápidamente progresiva y destructiva de la infección (Gupta, Goyal, & Kaore, 2020; A. Skiada et al., 2018). El inicio tardío de la terapia se asocia con una mayor mortalidad (Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

Maximizar las tasas de supervivencia requiere una intervención diagnóstica y terapéutica rápida, incluida la participación inmediata de un equipo médico multidisciplinario que incluya elementos quirúrgicos, radiológicos y de laboratorio (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Cornely et al., 2019; Gupta et al., 2020).

Es importante contar con una guía disponible para garantizar un diagnóstico y tratamiento eficiente, para favorecer el pronóstico del paciente. El manejo óptimo, a su vez, depende del reconocimiento de los patrones de la enfermedad y las opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles, que difieren entre las regiones del mundo.

Las guías actualmente disponibles están limitadas a grupos específicos de pacientes en hematología, o una región geográfica específica, o requieren una actualización. Además, las guías anteriores no incluían imágenes clínicas y radiológicas integrales, hallazgos patológicos e histológicos, ni proporcionaban detalles sobre la cirugía como elemento central del manejo de la mucormicosis (Pilmis et al., 2018; A. Skiada et al., 2018).

Debido a las limitaciones respecto al manejo protocolizado de los casos de mucormicosis rino-orbital y la ausencia de dichos protocolos en Nicaragua, es necesario dar los primeros pasos para abordar esta condición patológica tan devastadora, mas aún en tiempos de la COVID-19 durante la cual se han incrementado los casos en todo el mundo (Mahalaxmi et al., 2021; Pilmis et al., 2018).

Es fundamental hacer una revisión de la experiencia en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta en el manejo de los casos de mucormicosis rino-orbital, ya que el hospital es el centro de referencia nacional para enfermedades infecciosas y cirugía maxilofacial.

A partir de la revisión de dicha experiencia se deben identificar los elementos claves que deben ser tomados en cuenta para mejorar los resultados clínicos en los pacientes y comenzar a construir manejos multidisciplinarios y estandarizados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Formulación del problema

¿Cómo es la experiencia en relación al comportamiento clínico y abordaje terapéutico de la mucormicosis rino-orbital en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2021?

Preguntas de sistematización

1. ¿Cuáles son las características generales de los pacientes en estudios, antecedentes patológicos y presencia de factores de riesgo conocidos de mucormicosis, en el grupo en estudio.
2. ¿Cuál es la presentación clínica de los casos en estudio.
3. ¿Cuál fue el abordaje diagnóstico por imagen, cultivo y patología, en los casos en estudio.
4. ¿Cuál fue el abordaje terapéutico, quirúrgico y farmacológico, en los pacientes investigados.
5. ¿Cuál fue la evolución y la tasa de supervivencia, de los pacientes en estudio?

OBJETIVOS

Objetivo general

Examinar la experiencia en relación al comportamiento clínico y abordaje terapéutico de la mucormicosis rino-orbital en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2021.

Objetivos específicos

6. Identificar las características generales de los pacientes en estudios, antecedentes patológicos y presencia de factores de riesgo conocidos de mucormicosis, en el grupo en estudio.
7. Describir la presentación clínica de los casos en estudio.
8. Caracterizar el abordaje diagnóstico por imagen, cultivo y patología, en los casos en estudio.
9. Establecer el abordaje terapéutico, quirúrgico y farmacológico, en los pacientes investigados.
10. Determinar la evolución y la tasa de supervivencia, de los pacientes en estudio.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

Los agentes más comunes de mucormicosis son *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. y *Lichtheimia* (anteriormente *Absidia* y *Mycocladius*) spp. Los géneros de otros Mucorales, como *Rhizomucor*, *Saksenaea*, *Cunninghamella* y *Apophysomyces*, son menos comunes. La etiología de la mucormicosis varía considerablemente en diferentes países. Por ejemplo, *Rhizopus* spp. (34%), *Mucor* spp. (19%) y *Lichtheimia* spp. (19%) se identificaron con mayor frecuencia en pacientes con mucormicosis en Europa. En India, aunque las especies de *Rhizopus* son la causa más común de la enfermedad, *Apophysomyces elegans*, *A.variabilis* y *Rhizopus homothallicus* son especies emergentes y agentes poco comunes como *Mucor Irregularis*. y *Thamnostylum Lucknowense* también están siendo reportadas. Otra nueva especie de *Apophysomyces*, conocida también como *A. Mexicanus*, ha sido reportada en México (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Jeong et al., 2019).

La mayoría de los casos de mucormicosis resultan de la inhalación de esporangiosporas fúngicas que se han liberado en el aire o de la inoculación directa de organismos en la piel lesionada o en la mucosa del tracto gastrointestinal. Las variaciones estacionales afectan la incidencia de mucormicosis, y la mayoría de las infecciones ocurren de agosto a noviembre. En un estudio reciente, que presenta la epidemiología de la mucormicosis en Australia, los pacientes con traumatismos se infectaron con mayor frecuencia con especies poco comunes que no son *Rhizopus*. En su lugar los pacientes infectados con *Apophysomyces* spp. o *Saksenaea* spp., siendo inmunocompetentes, habían adquirido la infección predominantemente a través de traumatismos y la infección se localizaba con frecuencia en la piel, los tejidos blandos y los huesos. También se han informado fascitis necrosante debida a *Apophysomyces variabilis* o *A.Elegans* y *Saksenaea Erythrospora*, después de inyecciones intramusculares. La infección por *Cunninghamella* se ha asociado a peores resultados (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Jeong et al., 2019).

La incidencia de mucormicosis ha ido en aumento en las últimas décadas, principalmente debido al crecimiento del número de pacientes severamente inmunocomprometidos. Actualmente se están reportando casos de mucormicosis en todo el mundo, pero parecen existir diferencias en la epidemiología entre países desarrollados y subdesarrollados. En los países desarrollados, la enfermedad sigue siendo poco común y se observa principalmente en pacientes con Neoplasias Malignas Hematológicas (HM). En cambio, en los países en vías de desarrollo, especialmente en la India, la mucormicosis es más frecuente y los casos se presentan, principalmente, en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) no controlada o traumatizados. Así, la prevalencia de mucormicosis varía de 0,01 a 0,2 por 100 000 habitantes en Europa y los Estados Unidos de América, y es mayor en la India (14 por 100 000 habitantes) (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Jeong et al., 2019).

Las presentaciones clínicas más comunes de la mucormicosis son rino-órbito-cerebral, pulmonar, cutánea y diseminada. Los porcentajes informados en la revisión de Jeong et al. (2019) fueron del 34, 21, 20 y 14 %, respectivamente, mientras que en el estudio europeo del Working Group on Zygomycosis los números correspondientes fueron del 27, 30, 26 y 15 %. En pacientes con HM, la principal forma clínica de la enfermedad es la pulmonar. En la India, la presentación rino-órbito-cerebral asociada con DM no controlada fue la característica predominante, y la mucormicosis renal aislada ha surgido como una nueva entidad clínica. En un estudio realizado en México, en el cual se revisaron 418 casos, la DM fue la enfermedad de base en el 72% de los pacientes, y la mucormicosis se asoció mayormente a sinusitis. En el grupo de pacientes con neoplasias malignas subyacentes, las presentaciones pulmonar y sinusal fueron similares (Jeong et al., 2019).

Las infecciones por Mucorales suelen ser rápidamente progresivas. Sin embargo, un hongo oportunista emergente, *Mucor Irregularis* (anteriormente *Rhizomucor Variabilis*) reportado inicialmente en agricultores de China, es la causa de una infección con una epidemiología y presentación clínica

completamente diferentes. La infección es crónica, persiste durante años, ocurre en pacientes inmunocompetentes, sin factores de riesgo aparentes y afecta la piel y los tejidos subcutáneos, conduciendo finalmente a una desfiguración severa (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Jeong et al., 2019).

La mucormicosis en niños se analizó recientemente en casos extraídos de dos registros mundiales. Los aislamientos fúngicos incluyeron *Rhizopus* spp. (39,7%), *Lichtheimia* sp. (17,5%), *Mucor* spp. (12,7 %), *Cunninghamella bertholletiae* (6,3 %) y especies no especificadas (23,8 %). Las condiciones subyacentes fueron HM (46 %), otras neoplasias malignas (6,3 %), TCMH (15,9 %), trasplante de órganos sólidos, trauma/cirugía y DM (4,8 % cada uno) y una variedad de otras enfermedades (7,9 %); en el 9,5% no se encontró ninguna afección médica subyacente. Se registró neutropenia en el 46 % de los pacientes. Los principales sitios de infección fueron los pulmones (19 %), la piel y tejidos subcutáneos (19 %), la región orbito – sinusal (15,8 %) y la región rinocerebral (7,9 %). La infección diseminada estuvo presente en el 38,1 %, así como la mortalidad del 33,3%. En adultos, la mortalidad reportada oscila entre el 20, 22.23 y el 100 %, según los factores de riesgos subyacentes, el sitio de infección y el tratamiento (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Jeong et al., 2019).

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Los elementos clave a tomar en cuenta para el diagnóstico de mucormicosis son: el reconocimiento de los factores del huésped y detección precoz de manifestaciones clínicas sospechosas. La diplopía, por ejemplo, en un paciente con diabetes o dolor pleurítico en un huésped neutropénico puede ser un signo de esta infección y debe conducir al uso rápido de modalidades de imagen y la subsiguiente adquisición de muestras para análisis por histología, microbiología y métodos moleculares avanzados (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; A. Skiada et al., 2018).

Como ya se mencionó, las presentaciones clínicas más comunes de la infección por Mucorales son enfermedad rinocerebral, pulmonar, de tejidos blandos y diseminada; sin embargo, prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. La necrosis tisular es el sello distintivo de la mucormicosis, pero la presentación y el enfoque del diagnóstico orientado al síndrome carecen de sensibilidad y especificidad (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; A. Skiada et al., 2018). Otros hongos, como *Aspergillus* o *Fusarium*, pueden producir los mismos signos clínicos. Además, en países donde la tuberculosis es endémica, las dos infecciones pueden coexistir, por ejemplo, como se reportó en un paciente diabético. Corzo-Leon et al. (2018) propusieron un algoritmo para el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral en pacientes diabéticos.

La lista de signos y síntomas que se deben considerar como “banderas rojas” incluye parálisis de nervios craneales, diplopía, dolor en los senos paranasales, proptosis ocular, inflamación periorbitaria, síndrome del vértice orbitario y úlceras del paladar.¹⁸ Radiológicamente, múltiples (≥ 10) nódulos y derrame pleural son más comunes en la mucormicosis. Otro hallazgo en la tomografía computarizada (TC), que parece indicar la presencia de mucormicosis, es el signo del halo inverso (RHS) (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; A. Skiada et al., 2018).

En un estudio publicado por Legouge et al. (2014), se realizaron tomografías computarizadas en pacientes leucémicos con neutropenia, se observó el signo de halo invertido en 15 de 16 pacientes (94%) durante la primera semana de la enfermedad, mientras que otros hallazgos radiológicos, como nódulos múltiples, aparecieron más tarde. Los autores concluyeron que en el contexto particular de los pacientes leucémicos neutropénicos con infección pulmonar, la presencia del RHS en la TC era un fuerte indicador de mucormicosis pulmonar (Legouge et al., 2014). En otro estudio publicado por Jung et al (2015), las TC de 24 pacientes con mucormicosis pulmonar se compararon con las de 96 pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva. El RHS fue más común en pacientes con mucormicosis (54 %) que en aquellos con aspergilosis (6 %, $P < 0,001$), mientras

Comentado [User1]: Indicar nombre de autores

Comentado [User2]: No hay referencia

que algunas características invasivas de las vías respiratorias, como grupos de nódulos centrolobulillares, consolidaciones peribronquiales y engrosamiento de la pared bronquial, fueron más comunes en pacientes con aspergilosis (Jung et al., 2015). Si bien estos hallazgos no son concluyentes, pueden usarse como indicadores para iniciar pruebas de laboratorio diagnósticas agresivas. Otra técnica de imagen emergente, que eventualmente puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis, es la Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones (PET/CT) con [18F]-Fluorodesoxiglucosa (FDG).²⁸ Cuando sea factible, la aspiración con aguja fina guiada por ecografía endobronquial también es una herramienta de diagnóstico útil.

Comentado [User3]: Poner en superíndice

Examen microscópico y cultivo

La microscopía (directa e histopatológica) y el cultivo de diversas muestras clínicas son las piedras angulares del diagnóstico de mucormicosis (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Cornely et al., 2019; Pilmis et al., 2018).

La microscopía directa de muestras clínicas, preferiblemente con blanqueadores ópticos como Blankophor y Calcofluor White, permite un rápido diagnóstico presuntivo de mucormicosis. Las hifas de Mucorales tienen un ancho variable (6 a 25 μm), son no septadas o pauciseptadas y muestran una apariencia irregular, similar a una cinta. El ángulo de ramificación es variable e incluye bifurcaciones de gran angular (90°). Los elementos fúngicos se pueden ver fácilmente en las secciones de hematoxilina y eosina; la tinción con ácido peryódico de Schiff o con metenammina de plata de Grocott-Gomori se utiliza para resaltar las hifas fúngicas y, por lo tanto, para evaluar la morfología con más detalle. La histopatología tisular está dominada por la inflamación, que puede ser neutrofílica o granulomatosa; la inflamación parece estar ausente en algunos casos, particularmente en pacientes inmunosuprimidos. La enfermedad invasiva se caracteriza por infartos prominentes y angioinvasión. En los casos en que las estructuras nerviosas están involucradas, puede haber una invasión perineural. Los pacientes neutropénicos muestran una angioinvasión más extensa en

comparación con los pacientes no neutropénicos. Es posible que el examen histopatológico de muestras de tejido no siempre permita una diferenciación confiable entre hifas de *Aspergillus* u hongos morfológicamente relacionados e hifas de Mucorales. Sin embargo, la identificación de tejidos es una herramienta diagnóstica muy importante, ya que distingue la presencia del hongo como patógeno en la muestra de un cultivo contaminante. Todos los Mucorales crecen rápidamente (de 3 a 7 días) en la mayoría de los medios de cultivo de hongos, como el agar Sabouraud y el agar papa dextrosa incubados entre 25 °C y 30 °C.³⁵ Para algunas especies, un ambiente microaerófilo mejora el rendimiento del cultivo (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Cornely et al., 2019; Pilmis et al., 2018).

Paradójicamente, incluso cuando se observan hifas fúngicas en el análisis histopatológico, los cultivos fúngicos solo son positivos en el 50% de los casos. Las hifas son de naturaleza friable y, por lo tanto, pueden dañarse durante la manipulación del tejido (se recomienda evitar la homogeneización excesiva del tejido) (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Cornely et al., 2019; Pilmis et al., 2018).

Se ha empleado un anticuerpo anti-Rhizomucor monoclonal de ratón específico para el análisis inmunohistoquímico (www.dako.com); sin embargo, se demostró previamente que esta prueba reacciona con otros Mucorales y Entomophthorales. El uso de hibridación in situ dirigida a secuencias de ARN ribosómico 5S y 18S40 sigue en fase de investigación (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Cornely et al., 2019; Pilmis et al., 2018).

Identificación de especies y pruebas de susceptibilidad antifúngica

La identificación de especies es de interés para una mejor comprensión epidemiológica de la mucormicosis y puede ser valiosa para las investigaciones de brotes. Los hongos mucorales se pueden diferenciar fácilmente de los hongos *Aspergillus* en cultivo (Ak & Gupta, 2022; Binder et al., 2014; Cornely et al., 2019; Pilmis et al., 2018).

Comentado [User4]: Poner en superíndice

Es importante reconocer que las características morfológicas por sí solas, cuando las evalúan personas con experiencia en la identificación de hongos, pueden proporcionar un alto nivel de precisión. Sin embargo, la identificación de especies morfológicas es difícil y puede estar asociada con fallas en la especiación. ID32C kit (bio Merieux, Marcy l'Étoile, Francia) se ha utilizado con éxito para la identificación de *Lichtheimia corymbifera* y *R. pusillus* y API 50CH (bioMerieux) para especies de *Mucor*. *M. circinelloides* y *M. rouxii* no pudieron distinguirse con ninguna de las dos pruebas. ID32C combinado con asimilación positiva de melcitososa detecta *L. ramosa*. La espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF) es una herramienta prometedora, pero aún no está validada para todos los Mucorales.⁴⁵ Otro enfoque confiable es la aplicación de ensayos de base molecular centrados en la región espaciadora transcrita interna (A. Skiada et al., 2018).

M. circinelloides muestra concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) altas contra posaconazol, y *Rhizopus* y *Cunninghamella* contra anfotericina B. Algunos aislamientos de *Apophysomyces* también han aumentado la MIC contra anfotericina B.⁹ El papel de estos datos no está claro para el tratamiento de pacientes, pero es necesario ser analizado más a fondo (A. Skiada et al., 2018).

Comentado [User5]: superíndice

Serología

Los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas, las inmunotransferencias y las pruebas de inmunodifusión se han evaluado con éxito variable. Las células T específicas de Mucorales se detectaron mediante un ensayo de inmunospot ligado a enzimas (ELISpot) en tres pacientes hematológicos que desarrollaron mucormicosis invasiva. Ninguno de los controles tenía células T específicas de Mucorales. El uso de tales células T específicas como marcadores de diagnóstico sustitutos será objeto de estudios adicionales (A. Skiada et al., 2018).

Ensayos moleculares

Los ensayos de base molecular incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), secuenciación de ADN de regiones de genes definidas, y análisis de curva de fusión de productos de PCR. Todos los ensayos descritos anteriormente se puede utilizar para la detección o identificación de Mucorales. La mayoría de los ensayos moleculares tienen como objetivo el espaciador interno transcrito o los genes 18S rRNA. Se han realizado varios estudios utilizando muestras de tejido frescas, incluidas en parafina o fijadas con formalina, pero los resultados han sido diferentes. La sensibilidad (70-100%) y la especificidad (no calculada al 100%) variaron entre los estudios realizados, siendo la mayor desventaja el bajo número de pacientes estudiados. La eficacia de estos ensayos internos no ha sido ampliamente estudiada, carece de una evaluación clínica exhaustiva y, por lo tanto, no puede recomendarse como un enfoque único e independiente en el diagnóstico clínico de rutina. Intentos recientes dirigidos al diagnóstico molecular a partir de sangre y suero han arrojado datos clínicos prometedores. El diagnóstico de base molecular a partir del suero dió como resultado un diagnóstico más temprano en comparación con el cultivo y, en general, casos confirmados por cultivo. En la actualidad, los ensayos de diagnóstico de base molecular se pueden recomendar como valiosas herramientas que complementan los procedimientos de diagnóstico convencionales (A. Skiada et al., 2018).

Comentado [User6]: superindice

Tratamiento

El manejo exitoso de la mucormicosis se basa en un enfoque multimodal, que incluye la reversión o interrupción de los factores predisponentes subyacentes (si es posible), la administración temprana de agentes antimicóticos activos en la dosis óptima, la eliminación completa de todos los tejidos infectados y el uso de diversas terapias complementarias (Ak & Gupta, 2022; Pilmis et al., 2018; Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; Steinbrink & Miceli, 2021)

La corrección rápida de las anomalías metabólicas es obligatoria en pacientes con diabetes no controlada y sospecha de mucormicosis. En este sentido, la evidencia experimental sugiere que el uso de bicarbonato de sodio (con insulina) para revertir la cetoacidosis, independientemente de si la acidosis es leve o grave, podría estar asociado con un mejor resultado de la enfermedad debido a la reversión de la capacidad de Mucorales para invadir los tejidos del huésped (Holmes, Hepschke, Jacobson, & Maloof, 2021; Riley, Muzny, Swiatlo, & Legendre, 2016).

Los corticosteroides y otros medicamentos inmunosupresores deben reducirse rápidamente a la dosis más baja posible. El diagnóstico precoz es crucial para iniciar rápidamente las intervenciones terapéuticas necesarias para prevenir la invasión tisular progresiva y sus secuelas devastadoras, minimizando el efecto de la cirugía correctiva desfigurante y mejorando el resultado y la supervivencia (Holmes et al., 2021; Kyvernitakis et al., 2016) (Holmes et al., 2021; Riley et al., 2016).

Es importante señalar que existe evidencia de que retrasar la terapia eficaz basada en anfotericina B en pacientes con neoplasias hematológicas durante más de 5 días resulta en un aumento de aproximadamente el doble en la mortalidad a las 12 semanas (82,9 % en comparación con 48,6 % para aquellos que comienzan tratamiento de inmediato) (Holmes et al., 2021; Kyvernitakis et al., 2016) (Holmes et al., 2021; Riley et al., 2016).

Los hongos mucoráceos son resistentes a la mayoría de los antifúngicos in vitro, incluido el voriconazol. La anfotericina B es el fármaco más activo, excepto para algunos aislados de *Cunninghamella* y *Apophysomyces*. El posaconazol y el isavuconazol también son activos, mientras que el itraconazol y la terbinafina muestran cierta actividad frente a ciertas cepas. Parece haber cierta correlación entre el grado de susceptibilidad de los aislamientos de Mucorales a la anfotericina B y los resultados. (Holmes et al., 2021; Kyvernitakis et al., 2016) (Holmes et al., 2021; Riley et al., 2016). Todavía no hay datos suficientes para hacer una recomendación sólida, pero las directrices de la Sociedad Europea de

Comentado [User7]: Superíndice

Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)/Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) recomiendan pruebas de susceptibilidad para guiar el tratamiento de la mucormicosis y establecer el conocimiento epidemiológico (Cornely et al., 2019).

Los mucorales tienen muchas características comunes con otros mohos, incluidas las puertas de entrada (vías respiratorias, así como barreras mucosas y cutáneas alteradas), defensas innatas del huésped (neutrófilos polimorfonucleares y fagocitos mononucleares, ligandos específicos en esporas fúngicas, como patrones moleculares asociados a patógenos e inmunidad). como los receptores tipo Toll), así como características histopatológicas y clínicas. Sin embargo, *R. Oryzae* y algunos otros Mucorales, incluidos *Lichtheimia*, *Rhizomucor* y *Mortierella* spp, se caracterizan por factores de virulencia distintivos que les permiten infectar a los pacientes con cetoacidosis diabética u otras formas de acidosis, y ejercen interacciones huésped-patógeno únicas en comparación con otros hongos, lo que facilita la evasión del huésped y la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento (Holmes et al., 2021; Kyvernitakis et al., 2016) (Holmes et al., 2021; Riley et al., 2016)

Además, la mucormicosis se caracteriza por una angioinvasión extensa que conduce a la trombosis de los vasos y finalmente a la necrosis tisular. La angioinvasión da como resultado la diseminación hematógena del organismo, mientras que la necrosis de los tejidos afectados impide la penetración de las células inmunitarias y los agentes antifúngicos al foco de la infección. Ciertos Mucorales, como *R. Oryzae*, tienen una susceptibilidad reducida a la defensa innata del huésped en comparación con otros hongos, como *Aspergillus* o *Candida*, lo que los hace más difíciles de tratar y, por lo tanto, se asocia con una mayor mortalidad (Holmes et al., 2021; Kyvernitakis et al., 2016) (Holmes et al., 2021; Riley et al., 2016)

Las recomendaciones de 2016 de la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL-6) (Tissot et al., 2017), así como las guías ESCMID/ECMM (Cornely et al., 2019), recomiendan el uso de una formulación

lipídica de anfotericina B como tratamiento de primera línea para la mucormicosis. La dosis sugerida para la anfotericina B liposomal es de 5 mg/kg/día y hasta 10 mg/kg/día para la infección del sistema nervioso central. En el estudio AmbiZygo, realizado por el French Mycosis Study Group, los pacientes recibieron 10 mg/kg/día de anfotericina B liposomal durante el primer mes de tratamiento, en combinación con cirugía, en su caso. La tasa de respuesta global fue del 36 % en la semana 4 y del 45 % en la semana 12. Se observó deterioro de la función renal, como se muestra por la duplicación del nivel de creatinina sérica, en el 40 % de los pacientes (un aumento transitorio en el 63 %). El estudio fue prospectivo, pero descontrolado, por lo que sus resultados deben servir como base para futuros ensayos.

Las dosis óptimas de agentes antifúngicos siguen siendo un tema de controversia. Esto es cierto para los triazoles, como posaconazol e isavuconazol. ECIL-6 recomienda el uso de posaconazol como terapia de rescate o mantenimiento, mientras que las guías ESCMID/ECMM proponen su uso como tratamiento de primera línea (recomendación moderada) a dosis de 200 mg/6h de suspensión oral. El advenimiento de las formas intravenosa y en tabletas de posaconazol ha llevado a una mayor biodisponibilidad y una mayor exposición al fármaco. Esto puede fortalecer la posición de este triazol en el arsenal antimicótico, especialmente contra la mucormicosis difícil de tratar (Cornely et al., 2019; A. Skiada et al., 2018; Tissot et al., 2017).

El isavuconazol es un triazol desarrollado recientemente, con un amplio espectro de actividad antifúngica que incluye Mucorales. En un ensayo abierto multicéntrico (ensayo VITAL), pacientes con mucormicosis recibieron 200 mg de isavuconazol una vez al día (cuando sea [qd]) (después de seis dosis de 200 mg q8h) como tratamiento primario y se compararon con controles contemporáneos de un registro de enfermedades fúngicas raras, que habían recibido anfotericina B convencional o lipídica en una dosis mediana de 70 o 325–250 mg qd, respectivamente, como tratamiento primario. Los resultados en los dos grupos fueron similares, por lo que se consideró que el isavuconazol era una alternativa a

la anfotericina B, como tratamiento de primera línea de la mucormicosis. Aunque los resultados son alentadores, el estudio tiene algunas limitaciones, es decir, tamaño pequeño y emparejamiento de control externo, que deben tenerse en cuenta (Cornely et al., 2019; A. Skiada et al., 2018; Tissot et al., 2017).

Otra opción de tratamiento de rescate, propuesta por ECIL-6, es la combinación de anfotericina B lipídica y caspofungina o posaconazol. No hay datos que respalden el uso de dos antimicóticos como tratamiento de primera línea (Cornely et al., 2019; A. Skiada et al., 2018; Tissot et al., 2017).

En los últimos años se ha evaluado el impacto de la monoterapia versus la terapia combinada en pacientes con neoplasias malignas hematológicas mediante un análisis de puntaje de propensión, y no se encontró mejor resultado en el grupo que recibió el tratamiento combinado (Kyvernitakis et al., 2016). Por el contrario, un estudio retrospectivo de 41 casos de mucormiocsis rino-orbitario-cerebral mostraron un beneficio en la supervivencia de los pacientes que fueron tratados con una combinación de anfotericina B con caspofungina (Reed et al., 2008; Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

Comentado [User8]: Cita pendiente

Los datos preclínicos mostraron una mayor supervivencia en pacientes que recibieron deferasirox, un quelante de hierro, en combinación con un polieno. Sin embargo, en un estudio clínico prospectivo, aleatorizado (DEFEAT) realizado en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, el grupo de pacientes que recibieron deferasirox tuvo una mayor mortalidad. El estudio tuvo varias limitaciones, pero tanto ECIL-6 como ESCMID/ECMM han recomendado no usar deferasirox en tales pacientes. Sin embargo, el papel beneficioso del deferasirox como terapia adyuvante en pacientes con diabetes se ha demostrado en varios informes de casos, pero aún no se ha confirmado en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (Spellberg et al., 2012). ESCMID/ECMM ha apoyado marginalmente el uso de este quelante de hierro en pacientes diabéticos (Cornely et al., 2019; A. Skiada et al., 2018; Tissot et al., 2017).

Comentado [User9]: Cita pendiente

No se ha determinado la duración del tratamiento con agentes antifúngicos activos. Se prefieren los agentes activos que tienen formulaciones orales como

posaconazol e isavuconazol porque pueden administrarse durante varios meses, si es necesario (A. Skiada et al., 2018).

La cirugía, cuando sea necesaria y posible, debe ser muy agresiva. No sólo deben eliminarse los tejidos necróticos, sino también los tejidos circundantes infectados de aspecto sano, ya que la velocidad de propagación de la infección por las hifas de Mucorales es enorme. La cirugía es particularmente útil en la infección rino-órbito-cerebral y en la infección de tejidos blandos. En casos de lesión pulmonar única localizada, puede ser de ayuda. Obviamente, es imposible en casos de mucormicosis diseminada o cuando existe infección de órganos de difícil acceso (es decir, ciertas partes del cerebro o parénquima pulmonar cerca de los grandes vasos). En los casos con un resultado exitoso, se utilizará la cirugía plástica y reconstructiva para corregir las áreas corporales desfiguradas (Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

El manejo quirúrgico puede resumirse de la siguiente manera. El desbridamiento quirúrgico incluye una resección extensa de los tejidos infectados y necróticos como parte del control de la fuente y la reducción de la carga fúngica. El desbridamiento también proporciona especímenes de biopsia de tejido adecuados para una confirmación histopatológica definitiva. La disección suele continuar hasta que se alcanza un tejido sangrante normal y bien perfundido, ya que es menos probable que los tejidos mucormicóticos sangren debido a la trombosis extensa de los vasos. La extirpación del paladar, el cartílago de la nariz y la órbita provocaría una desfiguración significativa. La afectación orbitaria puede necesitar descompresión o exenteración orbitaria. El papel de la exenteración orbitaria de rutina o el momento de la exenteración actualmente no está claro, y los casos con afectación orbitaria también se han manejado con éxito sin exenteración (Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

Otras terapias complementarias son el uso de oxígeno hiperbárico en un intento de crear un entorno celular más enriquecido con oxígeno y la administración de citocinas al mismo tiempo que la terapia antimicótica. Hay datos

in vitro y algunos datos preclínicos que muestran que el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y/o el interferón- γ pueden mejorar la respuesta inmunitaria contra ciertos Mucorales y, por lo tanto, ayudar potencialmente a tratar la infección.^{89,90} Sin embargo, como no existen datos clínicos con su uso, estas terapias deben usarse con precaución (Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

Finalmente, el fármaco en investigación VT-1161, un inhibidor con actividad selectiva contra el CYP51 fúngico, tiene actividad in vitro contra Mucorales, incluidos *R. oryzae*, *Lichtheimia* y *Cunninghamella*. Se demostró que VT-1161 prolonga la supervivencia de ratones neutropénicos con mucormicosis debida a *R. oryzae* cuando se administra terapéuticamente o profilácticamente. Aunque se requieren estudios adicionales para establecer la eficacia de VT-1161 frente a otros Mucorales (se observaron valores de MIC más altos frente a *R. delemar*), este inhibidor de la síntesis de ergosterol podría resultar un activo adicional en nuestro armamento contra la mucormicosis (Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

La mucormicosis, aunque relativamente rara, supone una carga importante para los pacientes inmunocomprometidos, debido a su alta mortalidad persistente. El desarrollo de medicamentos inmunosupresores más nuevos y efectivos se ha asociado con un aumento de su incidencia. Los diabéticos también son susceptibles a esta enfermedad potencialmente letal, especialmente en los países en desarrollo. Hay varios estudios sobre su patogenia, pero aún quedan muchas preguntas por responder. El diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis sigue siendo un desafío. La presentación clínica es inespecífica y, cuando se hace evidente que el paciente tiene probablemente mucormicosis, a menudo es demasiado tarde para administrar un tratamiento eficaz. Por lo tanto, el diagnóstico precoz es crucial y es el objetivo principal de la investigación actual. El examen directo, el cultivo y la histopatología son las piedras angulares del diagnóstico de la mucormicosis, pero consumen mucho tiempo y carecen de sensibilidad. Las técnicas de diagnóstico molecular más nuevas, como la

hibridación in situ y la PCR, ofrecen una alternativa que puede conducir a un diagnóstico más temprano y un inicio rápido del tratamiento. El tratamiento de la mucormicosis es multimodal e incluye la reversión de los factores de riesgo subyacentes, la administración de agentes antimicóticos, la intervención quirúrgica y diversas terapias complementarias. Es necesaria una terapia antimicótica oportuna y adecuadamente dosificada. La anfotericina B y el posaconazol son los medicamentos más utilizados. El isavuconazol es un triazol nuevo, con actividad contra los agentes de la mucormicosis, pero no parece ofrecer una mayor probabilidad de supervivencia, en comparación con los tratamientos más antiguos. El abordaje quirúrgico multimodal precoz y eficaz sugiere un mejor pronóstico para el paciente con el menor impacto estético – funcional (Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021).

MATERIAL Y MÉTODO

Área y período de estudio

El área de estudio de la presente investigación corresponde al Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta. Los pacientes fueron manejados de forma multidisciplinaria por los servicios de Cirugía Maxilofacial, Medicina Interna, Infectología y según correspondiera por Oftamología y Otorrinolaringología. El período de estudio corresponde entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2021. La información se recolectó de forma retrospectiva entre los meses de enero y febrero del 2022.

Tipo de estudio

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es **observacional** y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es **descriptivo** (Piura, 2006). De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista (2014), el tipo de estudio es **no correlacional**. De acuerdo con el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es **retrospectivo**. De acuerdo a la secuencia y número de mediciones de las variables de interés del estudio es **longitudinal** (Canales, Alvarado y Pineda, 1996). Debido al número de pacientes disponibles es clasificado como un estudio de **serie de casos**.

Enfoque del estudio

Esta tesis monográfica se realizó mediante la aplicación de un enfoque mixto de investigación, considerando el uso de datos cuantitativos y cualitativos, y su análisis, así como su integración holística-sistémica.

Unidad de análisis

Tomando como referencia los objetivos del estudio y su alcance, la unidad de análisis de la presente investigación corresponde a la persona o sujeto de estudio, es decir el o la paciente con diagnóstico de mucormicosis rino-orbitaria.

Universo – muestra

El universo estuvo constituido por el total de pacientes con diagnóstico de mucormicosis rino-orbitaria, atendidos en el Hospital Manolo Morales Peralta durante el periodo de estudio, correspondiendo a 12 casos.

Debido a que es una enfermedad poco frecuente se incluyeron a todos los pacientes que cumplieren los criterios de selección durante el periodo de la investigación, para una muestra final de 11 casos.

Tipo de muestreo

El tipo de muestreo que se utilizó fue no probabilístico por conveniencia. Posteriormente a la identificación de los casos se procedió a solicitar al departamento de estadística los expedientes de todos los casos seleccionados y estos fueron revisados de forma retrospectiva.

Criterios selección de muestra

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de mucormicosis rino-orbitaria por clínica, cultivo o por biopsia.
- Atendido durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión.

- Expediente incompleto
- Expediente no disponible

Métodos, técnica e instrumentos de recolección de datos

A partir de la integración metodológica antes descrita se aplicaron:

- Técnica cuantitativa: llenado de una guía o formulario (ficha de recolección estructurada y previamente diseñada) a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los casos en estudio. Lo anterior permitió estadísticas descriptivas.
- Técnica cualitativa: revisión de casos a profundidad. Se elaboraron matrices de contenido para una descripción narrativa de los casos.

Instrumentos de recolección

Guía de revisión de expediente

Para la elaboración de la ficha de información se hizo una revisión de la literatura y se consultaron médicos con experiencia en el tema, se elaboró una ficha preliminar (piloto) y esta fué validada con 5 expedientes. Una vez revisada e integrados los hallazgos de la validación se diseñó una versión final. El instrumento estructurado incluyó las siguientes variables:

- I. Datos generales de identificación
- II. Características sociodemográficas
- III. Antecedentes patológicos
- IV. Historia y presentación clínica
- V. Hallazgos de laboratorio e imagen
- VI. Abordaje terapéutico (médico y quirúrgico)
- VII. Evolución y complicaciones
- VIII. Egreso

Matriz de contenido

Se elaboró una matriz de contenido a partir de las siguientes categorías:

- Presentación del caso
- Abordaje diagnóstico
- Abordaje terapéutico
- Seguimiento
- Resultados

Estas categorías permitieron elaborar un resumen clínico de cada caso estudiado.

Fuente de información

La fuente de información es de tipo secundaria, correspondiente al expediente clínico.

Recolección de datos

Previa autorización de las autoridades del Hospital (dirección y docencia) se solicitó acceso a los expedientes, para el llenado de la ficha de recolección. Los datos fueron recolectados en los meses de enero y febrero del 2022.

Plan de tabulación y análisis estadístico

Creación de la base de datos

Basados en el instrumento de recolección se creó una plantilla para captura de datos y cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS versión 24 (IMB Statistic 2018).

Estadística descriptiva

Las variables y resultados correspondientes a los objetivos se describen dependiendo de la naturaleza de las variables: cuantitativa o cualitativa.

- Las variables cuantitativas son descritas en términos de media, desviación estándar, mediana, cuartiles y rango que son descritas en tablas descriptivas y en texto en la sección de “Resultados”. Los datos son ilustrados en forma de histograma y agregados en la sección de anexos.
- Las variables cualitativas o categóricas son descritas en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos son presentados en forma de tablas de salidas que son descritas en texto en sección de “Resultados”. En la sección de anexos se agregan gráficos de barras y pasteles para las variables categóricas.

Resumen clínico

Para la elaboración de los resúmenes clínicos y reporte de casos, se siguieron las recomendaciones de las Guías STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales.

Sesgo y su control

El sesgo de selección fue evitado a través de la inclusión de todos los casos disponibles y el sesgo de información fue evitado a través de una revisión estandarizada de los expedientes y por las mismas personas.

Consideraciones éticas

Durante el diseño y ejecución del trabajo investigativo, así como durante el análisis de la información, se siguieron los principios y recomendaciones de la

Declaración de Helsinki para el desarrollo de investigaciones biomédicas. Por otro lado se siguieron las recomendaciones éticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se contó con la autorización de las autoridades docentes del hospital y del servicio. Siendo esta una investigación con fines académicos se tomaron los datos a través del expediente clínico como fuente de información, no se requirió contactar, interactuar o realizar ninguna gestión o procedimiento con el paciente, solamente se hizo referencia al documento firmado por el paciente al momento de su atención médica.

RESULTADOS

Descripción general

En el presente estudio, se revisaron 11 casos, de los cuales en dos no se realizó intervención quirúrgica. La edad de los pacientes varió entre 24 y 73 años, con una mediana de 47 años (ver cuadro 1) y un predominio evidente del sexo femenino con un 82% (Ver cuadro 2). Los pacientes procedían principalmente del departamento de Managua del área urbana (Ver cuadro 2).

De forma general, 10 de los 11 casos padecía diabetes, correspondiendo (91%) y 7 casos HTA (63%). Solo se observó un caso con historia de cáncer (9%). (Ver cuadro 3).

Por lo general los síntomas típicos, consistieron en congestión nasal, rinorrea, cefalea en hemicara, mal sabor de boca y fetidez oral, y en ocasiones disminución o pérdida de la agudeza visual, entre otros síntomas. (Ver cuadro 4). En los casos en estudio se pudieron observar los siguientes hallazgos al examen físico, mucosas hiperplásicas, celulitis periorbitaria, proptosis de glóbulos oculares, presencia de comunicación oronasal, úlcera necrótica en paladar, edentulismo, edema facial, entre muchos otros signos. (Ver cuadro 4).

La TC fue el estudio imagenológico de elección y resultó anormal en todos los casos. Hubo evidencia de sinusitis maxilar, etmoidal y esfenoidal, datos de procesos infecciosos, engrosamiento mucosos, síndrome de ápex orbitario, en pocos casos hubo evidencia de lesiones líticas, etc. Por otro lado, en todos los pacientes se observó compromiso extrasinusal (Ver cuadro 5).

Los pacientes en estudio en general presentaban un inadecuado control glicémico, con niveles de glicemia elevados significativamente, acompañado de leucocitosis con predominio de segmentados. Algunos de los pacientes incluso presentaban bajos niveles de hemoglobina. (Ver cuadro 6).

Del total de pacientes estudiados, en 4 no se realizó cultivo. En aquellos si hubo cultivo disponible, se confirmó en todos presencia de levadura más presencia de

otras bacterias tales como cocos gram positivos, E. Coli, Klebsiella Pneumoniae, A. Baumannii, e incluso Pseudomonas aeruginosa. El examen histopatológico confirmó en todos los pacientes presencia de hifas. (Ver cuadro 6).

En cuanto al abordaje quirúrgico, de los 11 casos, en 2 no se realizaron cirugía, ya sea por fallecimiento o porque paciente rechazó procedimiento. De los 9 casos en que si se realizó algún procedimiento, la media de procedimientos realizados fue 3 con un rango de 1 a 5 procedimientos. Solo en un caso hubo complicación postquirúrgica correspondiendo a un caso de tromboembolismo pulmonar. Los tipos de cirugía más frecuentes fueron los siguientes: Antrostomía maxilar bilateral, etmoidectomía, exenteración ocular, lavado quirúrgico y maxilectomía. (Ver cuadro 7).

Respecto al manejo antibiótico, en 9 de los 11 casos se administró anfotericina B y en todos se agregaron antibióticos de amplio espectro, principalmente dirigido contra cepas multiresistentes. Por otro lado, en dos casos se sustituyó la anfotericina B por Posaconazol. En el total de paciente se presentaron reacciones adversas relacionadas con los fármacos administrados, principalmente falla renal alguna AKIN I, hipocalcemia y alteraciones hidroelectrolíticas. (Ver cuadro 8).

De forma global se observó que la mediana de tiempo entre el diagnóstico y el momento de la cirugía fue de 5 días (rango de 1 a 14 días). La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 36.4% (4 de 11), la tasa de mortalidad en los 30 días posterior al alta entre sobrevivientes fue de 14.3% (1 de 7) y la tasa global de mortalidad fue del 45.4% (5 de 11). (Ver cuadro 9 y 10).

Con respecto a las características de los pacientes que fallecieron, se puede notar que todos eran femeninos con excepción de un caso masculino. Todos eran diabéticos que al momento del estudio tenía un pobre control glucémico. (Ver cuadro 11)

Presentación de casos

- **Caso 1:** Paciente femenino de 40 años de edad, se intervino 14 días después del diagnóstico, con un tiempo estancia intrahospitalaria postoperatoria de 31 días. La paciente no presentaba comorbilidades inmunocomprometedoras al momento del diagnóstico. Se realizó manejo en conjunto con ORL y egresa viva.
- **Caso 2:** Paciente masculino de 61 años de edad, se intervino 11 días después del diagnóstico, con un tiempo de estancia intrahospitalaria postquirúrgica de 27 días. Se realizó un solo procedimiento quirúrgico en conjunto con ORL y Oftalmología. Paciente egresó vivo.
- **Caso 3:** Paciente femenino de 49 años de edad, se intervino 6 días después del diagnóstico, con una estancia postoperatoria de 41 días. Desde el diagnóstico se indicó iniciar anfotericina B sin embargo hubo un lapso de los primeros 7 días que no cumplió medicación debido a que no había disponibilidad en farmacia del medicamento. Se dio seguimiento por 25 meses, posterior al alta hospitalaria, por presentar sinusitis crónica con biopsia negativa para mucormicosis, hasta resolución del cuadro y alta definitiva, egresando viva.
- **Caso 4:** Paciente femenino de 42 años de edad, se intervino 4 días después del diagnóstico, con una estancia postquirúrgica de 40 días. La paciente cursó con neumonía nosocomial e IVU paralelo a la mucormicosis, las cuales resolvieron previo al alta, paciente egresa viva.
- **Caso 5:** Paciente femenino de 56 años de edad, se intervino 1 día después del diagnóstico, con una estancia postquirúrgica de 14 días. La paciente fue manejada en primera instancia en otra unidad de salud por sospecha de cáncer en ojo derecho, luego trasladada al hospital Manolo Morales en mal estado general, cursando con falla multiorgánica desde el ingreso. Se brindó

alta consensuada con los familiares y servicio de infectología por mal pronóstico. Paciente egreso viva.

- **Caso 6:** Paciente femenino de 44 años, fue intervenido dos días después del diagnóstico, con una estancia postquirúrgica de 42 días. La paciente fue trasladada de otra unidad hospitalaria con 2 semanas de evolución al momento del traslado. La paciente rehusó enucleación ocular izquierda. Paciente egresa viva.
- **Caso 7:** Paciente femenino de 24 años de edad, Se indicó iniciar tratamiento con anfotericina B sin embargo no hubo disponibilidad en farmacia. No se indicó tratamiento quirúrgico por parte de oftalmología ni ORL. No se interconsultó con servicio de cirugía maxilofacial. Paciente falleció.
- **Caso 8:** Paciente femenino de 47 años, Paciente es intervenido 3 días, con una estancia postoperatoria de 30 días. La paciente ingreso con cuadro de pie diabético paralelo al de mucormicosis. Posteriormente cursó con neumonía nosocomial por *A. Baumannii*. Fue manejada en UCI con falla multiorgánica, shock séptico refractario, hasta fallecer.
- **Caso 9:** Paciente femenino de 60 años de edad. La paciente cursó con absceso pulmonar el cual complicó su cuadro culminando en insuficiencia respiratoria. No aceptó ningún procedimiento quirúrgico durante su estancia intrahospitalaria. Falleció con SDMO (falla renal, hepática, respiratoria)
- **Caso 10:** Paciente masculino de 73 años de edad, intervenido 12 días después del diagnóstico, con una estancia postoperatoria de 19 días. La paciente fue estudiada por probable cáncer de seno maxilar derecho vs osteomielitis bacteriana, fue diagnosticada con mucormicosis por biopsia 13 días posterior a su ingreso hospitalario. El paciente fallece por hipokalemia severa.
- **Caso 11: Paciente femenino de 42 años de edad.** La paciente fue trasladada de un hospital privado habiéndole realizado diagnóstico, tratamiento médico y primeras 2 cirugías en ese hospital, luego se realizó una cirugía en el hospital

Manolo Morales y se egresó. Luego reingresó por agravamiento del cuadro y se realizaron 2 cirugías más, falleciendo por un TEP postquirúrgico en sala de recuperación. Al ser trasladada del hospital privado se diagnosticó con neumonía atípica sospechosa de COVID mediante TACAR, por lo que se realizó primera cirugía e inmediatamente se trasladó al Hospital Alemán para tratamiento, y retorna al Manolo 10 días después. Paciente en un primer momento egresa viva, luego reingresa dentro de los 30 días posteriores al alta y fallece.

ANÁLISIS DE RESULTADOS (DISCUSIÓN)

En el presente estudio las pruebas de cultivo y análisis de biopsia permitió identificar presencia de levaduras en los cultivos e hifas en el análisis histopatológico. Debido a que no cuenta con los medios para realizar un análisis microbiológico más amplio no se pudo determinar la cepa. Sin embargo se sabe de acuerdo a lo publicado en la literatura, que los hongos de la clase Zygomycetes se dividen en dos órdenes, Mucorales y Entomophthorales. Los miembros de la orden Mucorales producen Infecciones angioinvasivas en pacientes inmunocomprometidos, mientras que los Entomophthorales son causantes de Infecciones subcutáneas en pacientes inmunocompetentes. Si bien los términos "ficomicosis" y "zigomicosis" son aceptados, el término "mucormicosis" debiera usarse para las Infecciones producidas por los mucorales debido a su patrón clínico característico y pronóstico ominoso (Ak & Gupta, 2022; Steinbrink & Miceli, 2021).

Después de la aspergillosis y la candidiasis, la mucormicosis es la tercera micosis Invasiva en frecuencia. Existen cinco formas clínicas aceptadas de esta enfermedad: Rino-órbito-cerebral (44%-49%), cutánea (10%-16%), Pulmonar (10%-11%), diseminada (6%-11,6%), gastrointestinal (2%-11%). Nuestro estudio se enfocó en la presentación rino-orbital. El componente cerebral no fue confirmado debido a la necesidad de implementar una serie de procedimientos diagnósticos de mayor profundidad no disponibles en este momento (Reid, Lynch, Fishbein, & Clark, 2020; Anna Skiada, Pavleas, & Drogari-Apiranthitou, 2020).

Es importante destacar que la mucormicosis es considerada una enfermedad de rara, pero en los últimos años ha aumentado su aparición especialmente en población de diabéticos y en los dos últimos años su ocurrencia se ha asociado a la pandemia de la COVID-19 (Mahalaxmi et al., 2021; Rodriguez-Morales et al., 2021).

En nuestro estudio, 10 de los 11 casos presentaban diabetes, y de acuerdo a los resultados de laboratorio, las y los pacientes tenían un mal control glicémico.

De acuerdo a múltiples investigaciones, la tendencia al alza de la mucormicosis asociada con la diabetes se observa comúnmente en la DM no controlada y tiene una tasa de mortalidad que oscila entre el 32 y el 57% (Jeong et al., 2019). En la revisión más grande de la literatura sobre mucormicosis disponible hasta la fecha, el 36% (n = 337) de los 929 casos probados o probables también tenían DM. Más de la mitad de estos (n = 187/337) tenían diabetes tipo 2 y el 34 % tenía cetoacidosis documentada. Entre estos últimos pacientes, la mucormicosis reveló diabetes tipo 2 no reconocida previamente en el 43% (Jeong et al., 2019).

La asociación entre la DM y la afectación de la cavidad sinusal se ha descrito ampliamente en la literatura, pero su patogenia no se ha caracterizado tan bien. Básicamente, los factores del huésped y probablemente los factores relacionados con los patógenos son complejos (Corzo-León et al., 2018; Rammaert, Lanternier, Poirée, Kania, & Lortholary, 2012; Shinde, Karande, Mohite, & Patil, 2013). Podría haber un fuerte vínculo entre la DM, la afectación de los senos paranasales y *Rhizopus* spp.

De hecho, la afectación de los senos paranasales es el sitio preferencial en pacientes diabéticos expuestos a *Rhizopus* spp, lo que conduce con mayor frecuencia a afectación rino-órbito-cerebral. La afectación rino-órbito-cerebral es el sitio primario de la mucormicosis, pero la escasez de signos puede ser una causa de retraso en el diagnóstico. Por lo tanto, cualquier caso de sinusitis no bacteriológica documentada en pacientes diabéticos, incluso sin cetoacidosis, debe hacer sospechar el diagnóstico de mucormicosis (Corzo-León et al., 2018; Rammaert et al., 2012; Shinde et al., 2013)

De regla, los mucorales tienden a producir angioinvasión en el contexto de cualquier condición de inmunodepresión, sin embargo existen dos elementos que claramente predisponen a la enfermedad: la presencia de acidosis metabólica y déficit en la función de neutrófilos o monocitos. La acidosis metabólica interfiere en

la capacidad de la transferrina de unirse al hierro, generando un alza tisular del elemento, lo que favorece el crecimiento micótico. Por otro lado, se ha demostrado una menor actividad de macrófagos y una reducida adhesión de neutrófilos a hifas en pacientes diabéticos (Bakshi, 2017; Rammaert et al., 2012).

Otro aspecto que es clave destacar, es el hecho de que se han incrementado los casos de mucormicosis asociada a la COVID-19. En nuestra serie de casos, solo en una paciente se confirmó la presencia de la COVID-19. Sin embargo en los dos últimos años se ha reportado un incremento de los casos en varias partes del mundo, y en muchos casos asociados a la COVID-19. Un estudio de 2021 encontró que se informaron más de 47,000 casos de micormicosis asociadas a la COVID-18 en solo tres meses en India (Singh, Singh, Joshi, & Misra, 2021) y con la aparición y esparcimiento de nuevas variantes, la mayoría de expertos considera que la cantidad de casos probablemente sea mucho mayor.

Las enfermedades hematológicas malignas son un factor de riesgo mayor para el desarrollo de esta infección, especialmente cuando están asociadas a neutropenia. Aunque las neoplasias hematológicas eran infrecuentes en los primeros reportes de la enfermedad, en los últimos años se ha descrito un aumento en la incidencia de mucormicosis en este grupo de pacientes (Reid et al., 2020). En nuestra serie de casos solo una paciente tenía el antecedente de enfermedad maligna y aplasia medular.

En cuanto a la presentación clínica, de acuerdo a la literatura el cuadro clínico incluye signos y síntomas progresivos nasales y orbitarios unilaterales, dolor facial y fiebre; se puede observar rinorrea, con aparición subsecuente de áreas necróticas en la mucosa nasal y tejidos adyacentes. Por otro lado, la necrosis nasosinusal y facial es debida a trombosis de las ramas de la arteria esfenopalatina en la fosa pterigopalatina (Anna Skiada et al., 2020). Los hallazgos de nuestra casuística son consistente con lo reportado por la literatura.

Por otro lado, la enfermedad comienza en la cavidad nasal y se extiende rápidamente a los senos paranasales, continuando su progresión por extensión directa o hematogena a otras estructuras por varias rutas, particularmente por

invasión a través de la fisura pterigomaxilar, donde se localizan nervios y vasos sanguíneos importantes para la irrigación nasosinusal, hacia el paladar y a órbita a través de la fisura orbitaria; la extensión hacia el seno cavernoso y cerebro es vía el ápex orbitario. Posterior a la invasión a la fosa pterigopalatina y a la fisura orbitaria inferior, ocurre trombosis vascular regional, que resulta en edema de los párpados, quemosis y proptosis; la oftalmoplejia puede suceder secundaria a infiltración a órbita a través de la fisura (Anna Skiada et al., 2020; Steinbrink & Miceli, 2021).

El hallazgo más consistente al examen físico de estos pacientes es un cambio en el aspecto de de la mucosa nasal, típicamente, la presencia de una escara nasal negra o grisácea o ulcera (Cornely et al., 2019; A. Skiada et al., 2018). Todos nuestros pacientes presentaron este signo, localizado preferentemente a nivel del paladar, hecho concordante con lo reportado en la literatura. Es importante consignar que la ausencia de la lesión no descarta en absoluto el diagnóstico, ya que también se ha descrito como un elemento tardío en el curso de la enfermedad.

Ante la sospecha clínica de un caso de mucormicosis, el estudio histopatológico es determinante para confirmar el diagnóstico. En nuestro centro, ante un caso sospechoso, enviamos rutinariamente muestras de KOH y para biopsia rápida y diferida con el fin de acelerar el inicio del tratamiento. La histología confirmó la presencia de hifas en la submucosa en todos los casos, con distintos grados de angioinvasión y necrosis. Aunque no muy sensible, el estudio micológico directo es útil, ya que un resultado positivo es suficiente para iniciar tratamiento médico mientras se completa el estudio.

Los estudios de Imágenes son fundamentales para evaluar la extensión de la enfermedad. Inicialmente la TC demuestra un engrosamiento inespecífico de la mucosa para luego dar paso a los hallazgos más característicos, entre los que destacan: erosión ósea, ausencia de nivel hidroaéreo y ausencia de contraste de la vena oftálmica superior y arteria oftálmica. El único elemento específico que nosotros encontramos fue osteólisis. La TC fue útil para identificar la extensión y

progresión de la enfermedad. El compromiso orbitario es usualmente sobre el 66%, y en ciertas series llega hasta el 100%. Los síntomas de presentación son: proptosis, eritema, dolor, midriasis y signos neurológicos como la anestesia corneal o compromiso de los nervios craneales segundo, tercero, cuarto y sexto.

El compromiso palatino se ha descrito en hasta el 39% de los casos publicados, y se ha asociado a una mayor mortalidad (Gupta et al., 2020; Holmes et al., 2021; Jeong et al., 2019). En nuestro caso fue el más frecuente. No pudimos establecer una relación entre compromiso palatino y sobrevida. Existen series recientes donde éste fue un hallazgo frecuente y tampoco empeoró el pronóstico.

Los pilares del tratamiento de la MROC son revertir la inmunodepresión, uso de anfotericina B sistémica y debridamiento quirúrgico (Pilmis et al., 2018; Ruiz Camps & Salavert Lletí, 2018; A. Skiada et al., 2018). La nefrotoxicidad es uno de los efectos secundarios más comunes de la anfotericina B, pudiendo presentarse hasta en el 80% de los pacientes. Existen varios mecanismos que explican este fenómeno, incluyendo vasoconstricción directa en la arteriola aferente, y la acción lítica en membranas de células tubulares renales. Usualmente la falla renal es reversible, sin embargo, se ha documentado daño permanente con dosis acumulativas menores a 1 gramo (A. Skiada et al., 2018). En nuestra serie todos los pacientes presentaron reacciones adversas, especialmente falla renal aguda AKIN I y AKIN II.

Existe extensa evidencia en la literatura respecto a la importancia del debridamiento quirúrgico (A. Skiada et al., 2018; Steinbrink & Miceli, 2021; Wali, Balkhair, & Al-Mujaini, 2012); éste retrasa la progresión de la enfermedad, disminuye la carga fúngica y provee material para estudio y cultivos. El principal objetivo del debridamiento es remover el material necrótico hasta bordes claramente vitales y sangrantes, lo que ha demostrado aumentar la sobrevida. En esta serie todos los pacientes tratados fueron sometidos a una debridación quirúrgica, excepto dos, de los cuales uno no cumplía parámetros sistémicos meta para poder realizar el procedimiento, y otro que rehusó someterse a cualquier

procedimiento quirúrgico. Existen varias experiencias publicadas con buenos resultados mediante debridamiento abierto.

De acuerdo a la literatura, la tasa de mortalidad actualmente oscila entre el 35 y 40% a pesar de tratamiento oportuno, dependiendo de la enfermedad subyacente y otras variables (Ak & Gupta, 2022; Brunet & Rammaert, 2020; Holmes et al., 2021; Jeong et al., 2019). En pacientes con enfermedad hematológica o postrasplantados, la mortalidad se incrementa hasta en un 65-90%; otros indicadores de mal pronóstico son necrosis cutánea o del paladar, enfermedad bilateral, extensión intracraneal y retraso en el inicio del tratamiento. En nuestra serie de casos la mortalidad intrahospitalaria fue del 36% y la mortalidad en los primeros 30 días posterior al diagnóstico fue de 45%. Es decir que nuestra casuística se encuentra en el rango de mortalidad reportado internacionalmente.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio, se revisaron 11 casos, con una mediana de edad de 47 años, predominio del sexo femenino, sin ocupaciones de riesgo. El 90% presentaba diabetes y el 63% HTA. Solo un caso presentó antecedentes de enfermedad maligna. Los pacientes presentaban un mal control metabólico.
2. En nuestra casuística los síntomas típicos, consistieron en congestión nasal, rinorrea, cefalea en hemicara, mal sabor de boca y fetidez oral, y en ocasiones disminución o pérdida de la agudeza visual, entre otros síntomas. En los casos en estudio se pudieron observar los siguientes hallazgos al examen físico, mucosas hiperplásicas, celulitis periorbitaria, proptosis de glóbulos oculares, presencia de comunicación oronasal, úlcera necrótica en paladar, edentulismo, edema facial, entre muchos otros signos.
3. La TC fue el estudio imagenológico de elección y resultó anormal en todos los casos. Hubo evidencia de sinusitis maxilar, etmoidal y esfenoidal, datos de procesos infecciosos, engrosamiento mucoso, síndrome de ápex orbitario, en pocos casos hubo evidencia de lesiones líticas. Por otro lado, en todos los pacientes se observó compromiso extrasinusal. Por otro lado el cultivo de secreciones detectó la presencia de levaduras y el análisis histopatológico confirmó la presencia de hifas.
4. En cuanto al abordaje quirúrgico, de los 11 casos, en 2 no se realizaron cirugía, ya sea por fallecimiento o porque el paciente rechazó el procedimiento. Solo en un caso hubo complicación postquirúrgica correspondiendo a un caso de tromboembolismo pulmonar. Los tipos de cirugía más frecuentes fueron los siguientes: Antróstoma maxilar bilateral, etmoidectomía, exenteración ocular, lavado quirúrgico y maxilectomía. Respecto al manejo antibiótico, en 9 de los 11 casos se administró anfotericina B y en todos se agregaron antibióticos de amplio espectro, principalmente dirigido contra

cepas multiresistentes. Todos los pacientes presentaron reacciones adversas, principalmente falla renal alguna AKIN I, hipocalcemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

5. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 36.4%, la tasa de mortalidad en los 30 días posterior al alta entre sobrevivientes fue de 14.3% y la tasa global de mortalidad fue del 45.4%.

RECOMENDACIONES

Se recomienda desarrollar un protocolo diagnóstico con la participación de los servicios de infectología, cirugía maxilofacial, medicina interna, otorrinolaringología, oftalmología, radiología y patología que permita la detección temprana en casos sospechosos.

Se recomienda crear un sistema de diagnóstico y referencia a nivel de sistema público de salud, en todas sus áreas con el propósito de identificar casos sospechosos y tratarlos oportunamente, especialmente en el contexto de la pandemia de la COVID 19 y la alta prevalencia de diabetes mellitus.

Se recomienda hacer gestiones con centros asistenciales internacionales para incorporar la casuística de nuestro hospital en el marco de estudios multicéntricos.

Es clave explorar los factores de riesgo en Nicaragua que conducen al desarrollo de mucormicosis rinoorbital.

Recomendamos que cualquier caso de sinusitis no bacteriológica documentada en pacientes diabéticos, incluso sin cetoacidosis, debe hacer sospechar el diagnóstico de mucormicosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Ak, A. K., & Gupta, V. (2022). Rhino-orbital Cerebral Mucormycosis. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Bakshi, S. S. (2017). Rhino-orbital mucormycosis in a patient with diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(3), 234. doi:10.1016/s2213-8587(15)00522-7
- Binder, U., Maurer, E., & Lass-Flörl, C. (2014). Mucormycosis--from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect*, 20 Suppl 6, 60-66. doi:10.1111/1469-0691.12566
- Bonifaz, A., Tirado-Sánchez, A., Hernández-Medel, M. L., Araiza, J., Kassack, J. J., del Angel-Arenas, T., . . . Treviño-Rangel, R. d. J. (2021). Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses*, 64(4), 372-380.
- Brunet, K., & Rammaert, B. (2020). Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and perspectives. *Journal de mycologie medicale*, 30(3), 101007.
- Cermeño, J. J., Cermeño, J. R., & Mujica, M. (2008). Zigomicosis en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, período 1984-2007. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 28(1), 20-23.
- Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., . . . Chakrabarti, A. (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*, 19(12), e405-e421. doi:10.1016/s1473-3099(19)30312-3
- Corzo-León, D. E., Chora-Hernández, L. D., Rodríguez-Zulueta, A. P., & Walsh, T. J. (2018). Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Medical mycology*, 56(1), 29-43.

- Gupta, S., Goyal, R., & Kaore, N. M. (2020). Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis: Battle with the Deadly Enemy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 72(1), 104-111. doi:10.1007/s12070-019-01774-z
- Hammond, S. P., Baden, L. R., & Marty, F. M. (2011). Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 5018-5021.
- Holmes, T. R., Hepschke, J. L., Jacobson, I., & Maloof, A. (2021). Mucormycosis: early treatment is the key to survival. *The Medical Journal of Australia*, 215(9), 401-403.
- Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W. L., Slavin, M. A., Kong, D. C. M., & Chen, S. C. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*, 25(1), 26-34. doi:10.1016/j.cmi.2018.07.011
- Jung, J., Kim, M., Lee, H., Park, Y., Lee, S.-O., Choi, S.-H., . . . Kim, S.-H. (2015). Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(7), 684. e611-684. e618.
- Kyvernitakis, A., Torres, H., Jiang, Y., Chamilos, G., Lewis, R., & Kontoyiannis, D. (2016). Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(9), 811. e811-811. e818.
- Lanternier, F., Dannaoui, E., Morizot, G., Elie, C., Garcia-Hermoso, D., Huerre, M., . . . Group, F. M. S. (2012). A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clinical Infectious Diseases*, 54(suppl_1), S35-S43.
- Legouge, C., Caillot, D., Chrétien, M.-L., Lafon, I., Ferrant, E., Audia, S., . . . Martin, L. (2014). The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clinical Infectious Diseases*, 58(5), 672-678.

- Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2013). Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol*, 8(9), 1163-1175. doi:10.2217/fmb.13.78
- Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., . . . Vellingiri, B. (2021). Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res*, 201, 111643. doi:10.1016/j.envres.2021.111643
- Mehta, S., & Pandey, A. (2020). Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus*, 12(9), e10726. doi:10.7759/cureus.10726
- Nucci, M., Engelhardt, M., & Hamed, K. (2019). Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses*, 62(9), 730-738. doi:10.1111/myc.12958
- Pilmis, B., Alanio, A., Lortholary, O., & Lanternier, F. (2018). Recent advances in the understanding and management of mucormycosis. *F1000Res*, 7. doi:10.12688/f1000research.15081.1
- Rahal, M., Moreno, M., & Villa, J. (2008). Mucormycosis rino-orbito-cerebral: Experiencia en doce años. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 68(1), 27-34.
- Rammaert, B., Lanternier, F., Poirée, S., Kania, R., & Lortholary, O. (2012). Diabetes and mucormycosis: a complex interplay. *Diabetes & metabolism*, 38(3), 193-204.
- Reed, C., Bryant, R., Ibrahim, A. S., Edwards Jr, J., Filler, S. G., Goldberg, R., & Spellberg, B. (2008). Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 47(3), 364-371.
- Reid, G., Lynch, J. P., 3rd, Fishbein, M. C., & Clark, N. M. (2020). Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 41(1), 99-114. doi:10.1055/s-0039-3401992
- Riley, T. T., Muzny, C. A., Swiatlo, E., & Legendre, D. P. (2016). Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options. *Annals of Pharmacotherapy*, 50(9), 747-757.
- Roden, M. M., Zaoutis, T. E., Buchanan, W. L., Knudsen, T. A., Sarkisova, T. A., Schaufele, R. L., . . . Chu, J. H. (2005). Epidemiology and outcome of

- zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases*, 41(5), 634-653.
- Rodriguez-Morales, A. J., Mamani-García, C. S., Nuñez-Lupaca, J. N., León-Figueroa, D. A., Olarte-Durand, M., Cubas, R. A. Y., . . . Abanto-Urbano, S. (2021). COVID-19 and mucormycosis in Latin America—An emerging concern. *Travel medicine and infectious disease*.
- Ruiz Camps, I., & Salavert Lletí, M. (2018). [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. *Rev Iberoam Micol*, 35(4), 217-221. doi:10.1016/j.riam.2018.09.001
- Seidel, D., Simon, M., Sprute, R., Lubnow, M., Evert, K., Speer, C., . . . Behrens, C. (2022). Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses*, 65(1), 103-109.
- Shinde, R. V., Karande, G. S., Mohite, S. T., & Patil, S. R. (2013). Rhino-orbital mucormycosis in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*, 7(6), 1145-1147. doi:10.7860/jcdr/2013/5528.3083
- Sifuentes-Osornio, J., Corzo-León, D. E., & Ponce-de-León, L. A. (2012). Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Current fungal infection reports*, 6(1), 23-34.
- Singh, A. K., Singh, R., Joshi, S. R., & Misra, A. (2021). Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(4), 102146.
- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikkos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*, 56(suppl_1), 93-101. doi:10.1093/mmy/myx101
- Skiada, A., Pavleas, I., & Drogari-Apiranthitou, M. (2020). Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update. *Journal of Fungi*, 6(4), 265.
- Spellberg, B., Ibrahim, A. S., Chin-Hong, P. V., Kontoyiannis, D. P., Morris, M. I., Perfect, J. R., . . . Brass, E. P. (2012). The Deferasirox–AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded,

- placebo-controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(3), 715-722.
- Steinbrink, J. M., & Miceli, M. H. (2021). Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics*, 35(2), 435-452.
- Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L., Petrikos, G., Groll, A. H., Skiada, A., . . . Herbrecht, R. (2017). ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *haematologica*, 102(3), 433.
- Vaughan, C., Bartolo, A., Vallabh, N., & Leong, S. C. (2018). A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? *Clin Otolaryngol*, 43(6), 1454-1464. doi:10.1111/coa.13175
- Wali, U., Balkhair, A., & Al-Mujaini, A. (2012). Cerebro-rhino orbital mucormycosis: an update. *J Infect Public Health*, 5(2), 116-126. doi:10.1016/j.jiph.2012.01.003

ANEXOS

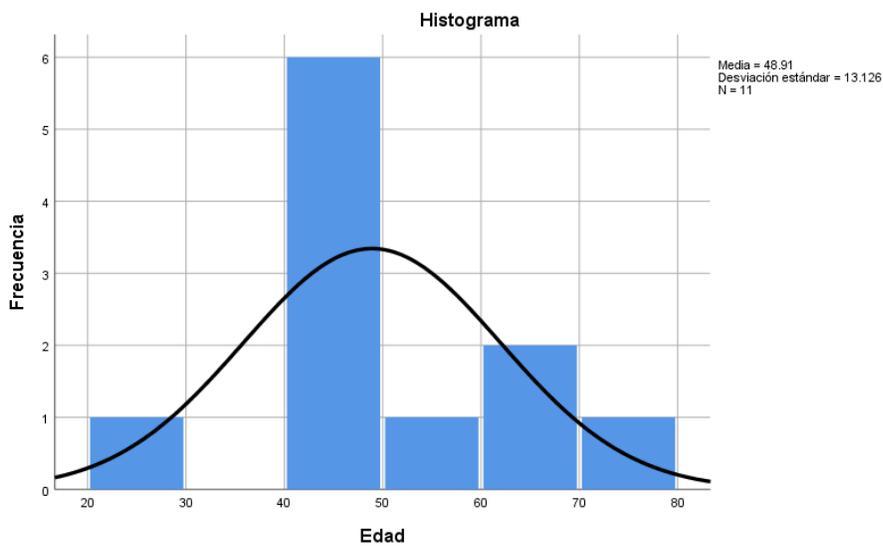
Cuadros y gráficos

Cuadro 1. Edad de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| | |
|------------------------|-------------|
| Número de casos | 11 |
| Media | 48.9 |
| Mediana | 47.0 |
| DE | 13.1 |
| Mínimo | 24 |
| Máximo | 73 |

Fuente: Expediente clínico

Gráfico 1. Edad de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

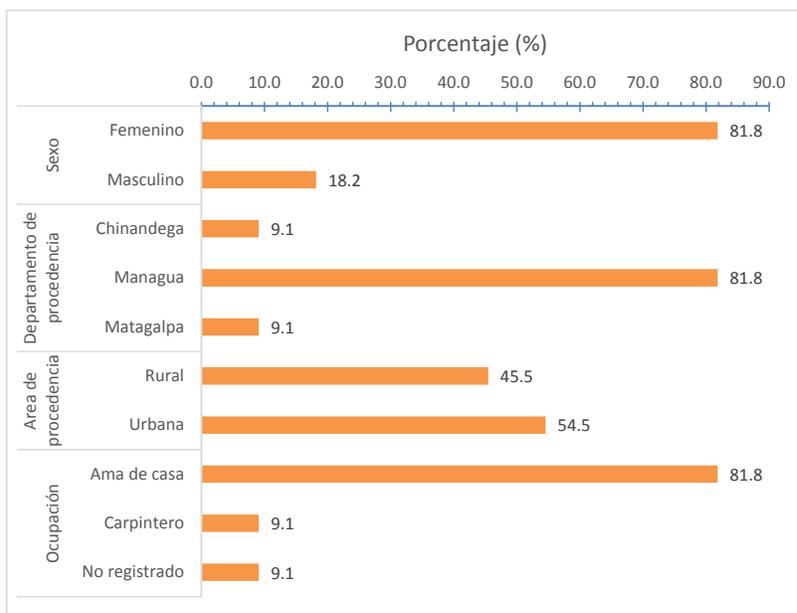


Fuente: Cuadro 1

Cuadro 2. Sexo, procedencia y ocupación, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|---------------|------------|------------|
| Sexo | Femenino | 9 | 81.8 |
| | Masculino | 2 | 18.2 |
| Departamento de procedencia | Chinandega | 1 | 9.1 |
| | Managua | 9 | 81.8 |
| | Matagalpa | 1 | 9.1 |
| Área de procedencia | Rural | 5 | 45.5 |
| | Urbana | 6 | 54.5 |
| Ocupación | Ama de casa | 9 | 81.8 |
| | Carpintero | 1 | 9.1 |
| | No registrado | 1 | 9.1 |
| Total de casos | | 11 | 100.0 |

Gráfico 2. Sexo, procedencia y ocupación, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.



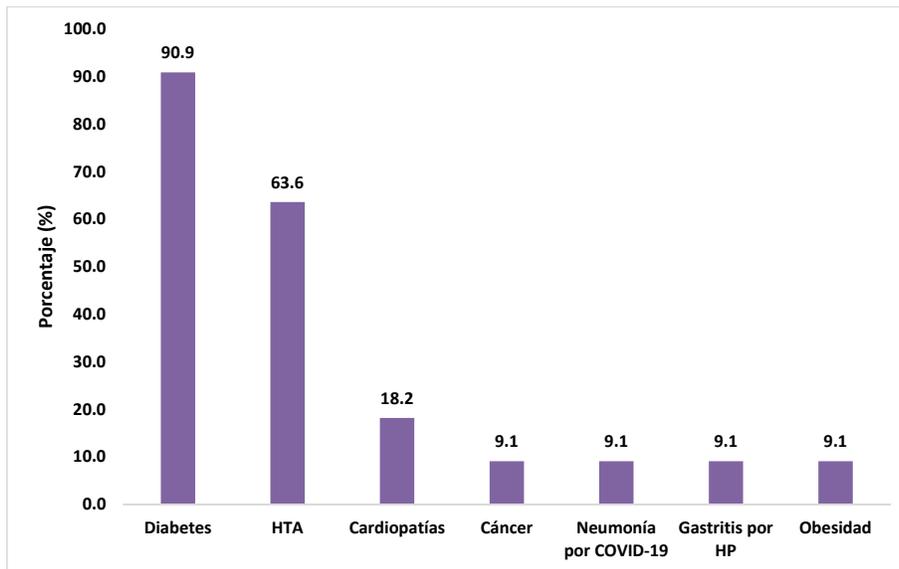
Fuente: Cuadro 2

Cuadro 3. Comorbilidad en pacientes de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| | N | % |
|---------------------------------|----|------|
| Diabetes | 10 | 90.9 |
| HTA | 7 | 63.6 |
| Cardiopatías | 2 | 18.2 |
| Cáncer (aplasia medular) | 1 | 9.1 |
| Neumonía por COVID-19 | 1 | 9.1 |
| Gastritis por HP | 1 | 9.1 |
| Obesidad | 1 | 9.1 |

Fuente: Expediente clínico

Gráfico 3. Comorbilidad en pacientes de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.



Fuente: Cuadro 3

Cuadro 4. Síntomas y hallazgos al examen físico de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Síntomas | Hallazgos al examen físico |
|------|--|--|
| 1 | Congestión nasal , dolor facial | Mucosa de seno maxilar derecho hiperplásica, fétida |
| 2 | Dolor leve ojo derecho, disminución de agudeza visual | Celulitis peri orbitaria + proptosis globo ocular derecho |
| 3 | Congestión nasal + rinorrea | Secreciones nasales + material seboso y fétido intrasinusal |
| 4 | Pérdida de visión ojo derecho, mal sabor en la boca, dolor facial, debilidad | Oftalmoplejía con proptosis ojo derecho, comunicación oro nasal con necrosis del paladar, fetidez nasal y oral |
| 5 | Congestión nasal sin secreciones, pérdida de agudeza visual ojo derecho | Oftalmoplejía derecha, no comunicación oro nasal |
| 6 | congestión nasal , cefalea en hemicara izquierda, pérdida de agudeza visual ojo izquierdo, fiebre, náuseas y vómitos, mal sabor bucal | Proptosis globo ocular izquierdo, edema facial, úlcera en paladar comunicando cavidad nasal |
| 7 | Fiebre, dolor hemifacial y ocular izquierdo | Celulitis peri orbitaria izquierda |
| 8 | Dolor en hemicara derecha, mal sabor bucal, agudeza visual disminuida, fiebre de 6 días de evolución | Edema hemicara derecha con ptosis palpebral derecha, ausencia de reflejo pupilar, movimiento ocular derecho disminuido, úlcera necrótica y fétida en paladar, edentulismo parcial |
| 9 | Fetidez nasal y bucal, dolor facial | Secreciones fétidas nasales, edema leve facial, necrosis de mucosa del paladar |
| 10 | Fetidez nasal y bucal, dolor intraoral, voz nasal | Comunicación nasobucal con extensa necrosis de mucosa del paladar, fractura patológica de maxilar derecho, pared posterior y techo de seno maxilar derecho reblandecido con áreas perforadas |
| 11 | Dolor orofacial, edema facial, mal sabor bucal | Edema facial con úlcera en paladar, hemiplejía facial derecha |

Fuente: Cuadro 4

Cuadro 5a. Hallazgos de imagen, parámetros de laboratorio y compromiso extra sinusal, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Hallazgos de imagen | Parámetros de laboratorio | Presencia de compromiso extra sinusal (extensión) |
|------|--|--|---|
| 1 | Sinusitis maxilar, Etmoidal y esfenoidal bilateral sin cambios líticos óseos | Hemoglobina (mg/dL): 12.5 Hematocrito (%): 39.2 Plaquetas: 308,000 Leucocitos: 7,710 Segmentados: 58.9 Glucosa: 137 Creatinina: 0.74 | Ninguno |
| 2 | Proceso infeccioso orbitario derecho sin evidencia de trombosis de seno cavernoso + sinusitis maxilar y esfenoidal derecha | Hemoglobina (mg/dL): 12.3 Hematocrito (%): 35.8 Plaquetas: 212,000 Leucocitos: 22,190 Segmentados: 90.6 Glucosa: 508 Creatinina: 1.2 Na: 121.6 K: 4.2 CL: 83.5 | Proptosis de globo ocular derecho |
| 3 | Sinusitis maxilar bilateral | Hemoglobina (mg/dL): 12.5 Hematocrito (%): 37.8 Leucocitos: 8,230 Segmentados: 61.7 Glucosa: 387 Creatinina: 0.96 Na: 131.9 K: 4.2 CL: 92.2 EGO: color: amarillo Aspecto: turbio Densidad: 1010 Ph: 5 Glucosa: 2+ Leucocitos: 2-4 x campo Erit: 1-2 x campo Bacterias: escasas Levaduras: abundantes | Ninguno |

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 5b. Hallazgos de imagen, parámetros de laboratorio y compromiso extra sinusal, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Hallazgos de imagen | Parámetros de laboratorio | Presencia de compromiso extra sinusal (extensión) |
|------|---|--|---|
| 4 | Colección en senos maxilar derecho, esfenoidales, celdillas etmoidales, frontal derecho, compromiso de pared medial orbital derecha, proptosis de ojo derecho | Hemoglobina (mg/dL): 10.9 Hematocrito (%): 33.9 Plaquetas: 360,000 Leucocitos: 10,450 Segmentados: 62.5 Glucosa: 82 Creatinina: 0.35 Na: 142 K: 3.9 Cl: 112.7 Ca: 7.82 AST: 47.79 ALT: 105.34 Albumina: 2.5 | Úlcera en paladar con destrucción ósea comunicando cavidad nasal con oral Proptosis de ojo derecho |
| 5 | Proptosis de ojo derecho, sinusitis etmoidal, maxilar derecho, frontal y Esfenoidal de predominio derecho | Hemoglobina (mg/dL): 8.6 Hematocrito (%): 24.5 Plaquetas: 101,000 Leucocitos: 4,570 Segmentados: 87.6 Bilirrubina Total: 1.75 Ca: 6.36 Na: 144.1 K: 2.8 Cl: 113.7 Glucosa: 224 Creatinina: 0.71 | Proptosis de globo ocular derecho |
| 6 | Síndrome de ápex orbitario izquierdo. En seno cavernoso izquierdo imagen isointensa en T1 y T2. Sinusitis maxilar bilateral | Hemoglobina (mg/dL): 8.5 Hematocrito (%): 27.7 Plaquetas: 588,000 Leucocitos: 12,550 Segmentados: 65.1 Glucosa: 179 Creatinina: 0.48 | Proptosis globo ocular izq. Úlcera en paladar con comunicación a cavidad nasal |
| 7 | Aumento de volumen preseptal izquierdo con ligera proptosis Senos paranasales etmoidales, maxilares y Esfenoidal izquierdo ocupados por material hipodenso Tejido óseo sin lesiones líticas | Hemoglobina (mg/dL): 7.2 Hematocrito (%): 22.0 Plaquetas: 27,000 Leucocitos: 210 Segmentados: 17 BBT: 2.77 Glucosa: 366 Creatinina: 0.32 | Celulitis periorbitaria izq |

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 5c. Hallazgos de imagen, parámetros de laboratorio y compromiso extra sinusal, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Hallazgos de imagen | Parámetros de laboratorio | Presencia de compromiso extra sinusal (extensión) |
|------|---|---|---|
| 8 | Pansinusitis + engrosamiento de nervio óptico derecho | Hemoglobina (mg/dL): 12.6 Hematocrito (%): 39.8 Plaquetas: 303,000 Leucocitos: 25,700 Segmentados: 82.9 Na: 129.8 K: 4.6 Cl: 92.6 Creat: 1.09 Glucosa: 242 | Celulitis periorbitaria derecha Úlcera en paladar |
| 9 | Senos maxilares, esfenoidales y etmoidales bilaterales con engrosamiento mucoso, lesiones líticas en paredes mediales y laterales y paladar, erosión de pared medial orbital bilateral | Hemoglobina (mg/dL): 12.3 Hematocrito (%): 37.2 Plaquetas: 485,000 Leucocitos: 22,890 Segmentados: 91.1 N: 138.8 K: 2.7 Ca: 8.18 Cl: 103.2 Creatinina: 1.03 Glucosa: 104 | Necrosis de mucosa de paladar |
| 10 | Imagen hipodensa en seno maxilar derecho. Celdillas etmoidales y seno esfenoidal derecho sin evidencia de realce al contraste, osteólisis de paladar duro, pared lateral y medial de seno maxilar derecho, osteomielitis de ala mayor del esfenoide derecho y clivus más hipo densidad de ala menor del esfenoide | Hemoglobina (mg/dL): 11.0 Hematocrito (%): 34.2 Plaquetas: 362,000 Leucocitos: 6,300 Segmentados: 58.4 Na: 141.1 K: 4.3 Cl: 98.4 Glucosa: 352 Creatinina: 0.83 | Fractura patológica de maxilar derecho + comunicación Buco sinusal derecha |
| 11 | Pansinusitis | Hemoglobina (mg/dL): 9.2 Hematocrito (%): 28.6 Plaquetas: 629,000 Leucocitos: 30,600 Segmentados: 91.7 Glucosa: 508.1 Creatinina: 1.18 Na: 131 K: 4.8 PCR: 261.8 Glicohemoglobina (mg/dL): 14.6 | Úlcera en paladar, edema facial |

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 6. Análisis microbiológico y de histopatología, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Se realiza cultivo | Resultado del cultivo - KOH | |
|------|--------------------|--|---|
| 1 | No | | Tejido óseo viable con fragmentos necróticos y moderada cantidad de hifas de hongos sugerentes a mucormicosis |
| 2 | Si | Gram: levaduras abundantes + cocos Gram positivo KOH: levaduras abundantes con gemación | Seno Etmoidal, frontal, cornete medio, mucosa de seno maxilar derecho, ojo derecho, párpados y músculos oculares: focos de necrosis con extensa proliferación de hifas de hongos compatibles con mucormicosis |
| 3 | No | | Sinusitis crónica con necrosis y variable proliferación de estructuras ramificadas sugerentes a hongo tipo mucormicosis |
| 4 | Si | E. coli, Pseudomona auriginosa, abundantes levaduras | Fragmento de tejido blando desprovisto de revestimiento epitelial, con inflamación crónica, necrosis y presencia de abundantes microorganismos compatibles con mucormicosis |
| 5 | Si | No hubo crecimiento | Tejido necrótico de mucosa nasal y sinusal con abundantes hifas de hongos compatibles con mucormicosis |
| 6 | Si | E. Coli resistente a cefalosporinas, Pseudomona Auriginosa, Klebsiella Pneumoniae | Mucosa y hueso palatino y seno maxilar izquierdo: tejido con evidencia de estructuras tipo fúngicas consistentes con mucormicosis |
| 7 | No | | Ninguno |
| 8 | Si | KOH: abundantes estructuras fúngicas, E. Coli, A. Baumannii | Presencia abundante de hifas |
| 9 | Si | KOH: abundantes levaduras | Proliferación de hifas ramificadas compatibles con mucormicosis |
| 10 | Si | Pseudomona Aeruginosa | Hallazgos morfológicos compatibles con mucormicosis *Se sugiere estudios de extensión como tin ion y cultivo |
| 11 | No | | Presencia de abundantes hifas correspondientes a Mucormicosis |

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7. Abordaje quirúrgico y complicaciones, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Número de cirugías | Describir el procedimiento realizado en cada cirugía | Complicaciones transquirúrgicas | Complicaciones postquirúrgicas |
|------|--------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 3 | Antrostomía maxilar bilateral + lavado quirúrgico + toma de biopsia Antrostomía maxilar bilateral + lavado quirúrgico Etmoidectomía | Ninguna | Ninguna |
| 2 | 1 | Antrostomía maxilar bilateral + lavado quirúrgico Exenteración ocular derecha Etmoidectomía + Frontectomía | Ninguna | Ninguna |
| 3 | 2 | Antrostomía maxilar bilateral + lavado + desbridamiento (en ambas cirugías) | Ninguna | Ninguna |
| 4 | 3 | Antrostomía maxilar bilateral + lavado quirúrgico y desbridamiento (2 cirugías) Septoplastía + Etmoidectomía + Esfenoidectomía | Ninguna | Ninguna |
| 5 | 4 | Antrostomía maxilar derecha Exenteración ocular derecha Descompresión de celdillas etmoidales Lavado quirúrgico por antrostomía maxilar derecha | Ninguna | Ninguna |
| 6 | 4 | Antrostomía maxilar bilateral + lavado + biopsia + cultivo Maxilectomía total izquierda + parcial derecha + traqueotomía Lavado quirúrgicos maxilares | Ninguna | Ninguna |
| 7 | Ninguna | | | |
| 8 | 6 | Lavado quirúrgico + toma de biopsia y cultivo Antrostomía maxilar bilateral maxilectomía total derecha Etmoidectomía Exenteración ocular derecha lavado quirúrgico + desbridamiento | Ninguna | |
| 9 | Ninguna | | | |
| 10 | 2 | Antrostomía maxilar derecha + lavado quirúrgico + toma de biopsia + cultivo Lavado quirúrgico + toma de biopsia | Ninguna | Ninguna |
| 11 | 5 | Maxilectomía derecha Maxilectomía izquierda Lavado quirúrgico Exenteración ocular derecha Resección de hueso malar, piso de órbita y apófisis ascendente maxilar derecha | Ninguna | Tromboembolism o pulmonar |

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 8. Abordaje antibiótico y reacciones adversas, de los pacientes con micormicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Caso | Manejo antibiótico | Reacciones y eventos adversos relacionados con los fármacos |
|------|---|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina B 70mg IV por 30 días | LRA Hipocalcemia |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2gr IV ID por 9 días Clindamicina 900mg IV C/8 horas por 15 días Meropenem 1gr IV C/12 horas por 23 días Anfotericina B 60mg IV ID por 34 días | LRA AKIN 1 Desbalance electrolítico |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina B 70mg IV Por 26 días Posaconazol 400mg PO c/12 horas por 21 días | LRA AKIN 1 Desequilibrio hidroelectrolítico |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina B 70mg IV por 64 días Vancomicina 1gr cada 12horas por 15 días Ceftazidima 1gr IV cada 8horas por 14 días Metronidazol 750 mg IV cada 15 días | LRA AKIN 1 Hipocalcemia moderada |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina B 50mg IV cada 48horas | LRA AKIN 2 |
| 6 | <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 1gr IV cada 12 horas por 12 días Ceftriaxona 2gr IV cada 12 horas por 9 días Anfotericina B 50 mg IV ID 41 días Meropenem 1gr IV cada 12 horas por 24 días | LRA AKIN 1 náuseas |
| 7 | <ul style="list-style-type: none"> Meropenem 1gr IV c/8 horas por 22 días Ciprofloxacino 400mg IV c/8horas por 4 días Vancomicina 1gr IV c/12 horas por 11 días Fluconazol 300mg PO por 22 días | Epigastralgia |
| 8 | <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina B 100mg IV por 36 días Posaconazol 400mg IV c/12horas por 14 días Vancomicina 1.5 gr IV c/12 horas por 16 días Ceftriaxona 2gr IV c/12horas por 3 días Meropenem 2gr IV c/8horas 14 días Levofloxacina 750 mg cada 48 horas por 6 días Tigeciclina 100mg IV c/12 horas | ERC agudizada Falla renal Desbalance hidroelectrolítico |
| 9 | <ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2gr IV ID por 2 días Clindamicina 900mg IV c/8horas por 15 días Meropenem 1gr IV c/12horas por 13 días Vancomicina 1gr IV ID por 5 días Anfotericina B 70mg IV por 20 días | LRA AKIN 1 Falla renal Vómito |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2gr IV ID por 16 días Clindamicina 900mg IV c/8horas por 16 días Anfotericina B 50mg IV por 5 días | Hipocalcemia moderada |
| 11 | <ul style="list-style-type: none"> Imipinem 500mg IV c/12horas por 17 días Anfotericina B 50mg IV por 56 días y luego por 12 días | LRA AKIN 2 |

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 9. Evolución y desenlace de los pacientes con micromicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| Casos | Tiempo entre el diagnóstico y la cirugía (días) | Tiempo de estancia intrahospitalaria posterior a la cirugía (días) | Condición de egreso | Reingreso en los 30 días posteriores a la cirugía | Fallecimiento en los 30 días posteriores a la cirugía |
|-------|---|--|---------------------|---|---|
| 1 | 14 | 31 | Vivo | No | Vivo |
| 2 | 11 | 27 | Vivo | No | Vivo |
| 3 | 6 | 41 | Vivo | No | Vivo |
| 4 | 4 | 40 | Vivo | No | Vivo |
| 5 | 1 | 14 | Vivo | No | Vivo |
| 6 | 2 | 42 | Vivo | No | Vivo |
| 7 | | No se realizó cirugía | Fallecido | | |
| 8 | 3 | 30 | Fallecido | | |
| 9 | | No se realizó cirugía | Fallecido | | |
| 10 | 12 | 19 | Fallecido | | |
| 11 | Indeterminado | 51 | Vivo | Si | Fallecido |

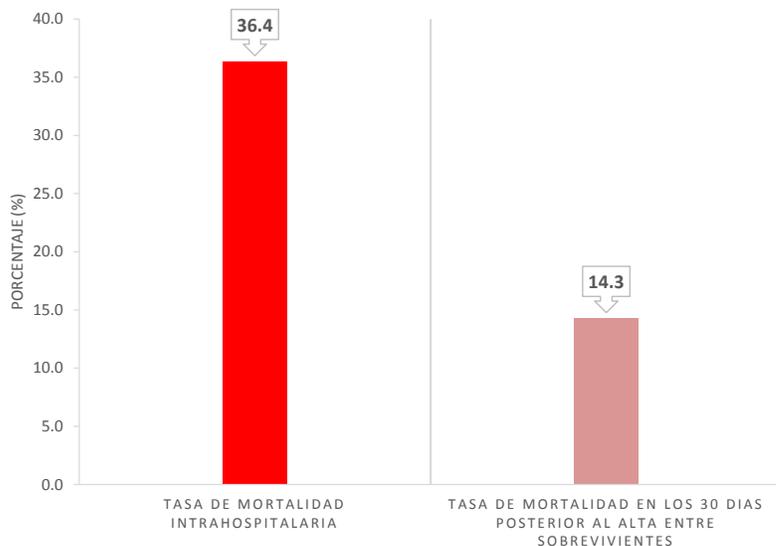
Fuente: Expediente clínico

Cuadro 10. Tasa de mortalidad en pacientes con micromicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.

| | Frecuencia | porcentaje |
|---|------------|------------|
| Tasa de mortalidad intrahospitalaria | 4 de 11 | 36.4 |
| Tasa de mortalidad en los 30 días posterior al alta entre sobrevivientes | 1 de 7 | 14.3 |
| Tasa global de mortalidad | 5 de 11 | 45.4% |

Fuente: Expediente clínico

Gráfico 10. Tasa de mortalidad en pacientes con micromicosis atendidos en el Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta, 2019-2021.



Fuente: Cuadro 9

Cuadro 11. Características generales y antecedentes patológicos de los fallecidos

| Caso | Edad (años) | Sexo | Comorbilidad | Intervención quirúrgica |
|------|-------------|-----------|------------------------------|-------------------------|
| 7 | 24 | Femenino | Diabetes + HTA + Cáncer | No intervenido |
| 8 | 47 | Femenino | Diabetes + HTA | Intervenido |
| 9 | 60 | Masculino | Diabetes + HTA | No intervenido |
| 10 | 73 | Femenino | Diabetes | Intervenido |
| 11 | 42 | Femenino | Diabetes + HTA + Cardiopatía | Intervenido |

Fuente: Expediente clínico

Mucormicosis rino orbitaria

Ficha de recolección

Datos de identificación

1. Número de ficha

2. Número de expediente

3. Fecha de diagnóstico

Ejemplo: 7 de enero del 2019

4. Fecha de cirugía inicial

Ejemplo: 7 de enero del 2019

Características sociodemográficas

5. Edad

6. Sexo

Marca solo un óvalo.

- Femenino
- Masculino

7. Departamento de procedencia

8. Área de procedencia

Marca solo un óvalo.

- Urbana
- Rural

9. Ocupación

Antecedentes patológicos y no patológicos

10. 1 Antecedentes patológicos familiares

Marca solo un óvalo por fila.

| | Si | No |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Diabetes | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| HTA | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Cardiopatías | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Artitis crónica | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Cancer | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Otras enfermedades | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

11. Si en la pregunta anterior marca la opción cáncer, especificar el tipo y sitio

12. Si en la pregunta anterior marca la opción otra enfermedad, especificar todas las enfermedades del paciente

13. Hábitos

Marca solo un óvalo por fila.

| | Nunca | En el pasado | Actualmente |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Consumo de alcohol | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Consumo de tabaco | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Consumo de drogas | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

14. Estado nutricional al momento del diagnóstico

Marca solo un óvalo.

- Desnutrición
- Peso normal
- Sobrepeso
- Obesidad

Presentación clínica

15. Describir todas las manifestaciones (síntomas) al momento del diagnóstico

6. 1 Describir todos los hallazgos o signos físicos al momento del diagnóstico

7. 1 Describir todos los hallazgos de estudios por imagen al momento del diagnóstico

8. 1 Describir todos los hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico

9. 1 Presencia de compromiso extrasinusal (extensión), describir en detalle la extensión

Microbiología

20. Se realiza cultivo

Marca solo un óvalo.

Si

No

21. Resultado del cultivo

22. Si se realiza análisis histológico describir los resultados del análisis

23. Si el caso fue estadiado, describir el estadio y los criterios utilizado para estadiarlo

Manejo terapéutico

4. ² Uso de antibióticos y antimicóticos (describir todos los antibióticos (tipo, vía, dosis y duración)

5. Si recibió Anfotericina B, estimar la dosis acumulada durante todo el tratamiento

²

Numero de cirugías

6. ² _____

Describir el procedimiento realizado en cada cirugía

²

8. 2 Complicaciones transquirúrgicas (describir todas las complicaciones)

9. 2 Complicaciones postquirúrgicas (describir todas las complicaciones)

10. 3 Describir si hubo efectos adversos relacionados con el medicamento (tipo de efecto)

11. Evolución y resultado clínico

31. Días de estancia intrahospitalaria postquirúrgica (desde la cirugía hasta el alta o hasta la muerte)

32. Condición de egreso hospitalario

Marca solo un óvalo.

- Fallecido
- Vivo

33. Reingreso en los primeros 30 días después del alta posterior a la última cirugía

Marca solo un óvalo.

- Si
- No

34. Fallecimiento en los primeros 30 días después del alta posterior a la última cirugía

Marca solo un óvalo.

- Si
- No

35. Fallecimiento en los primeros 12 meses después del alta posterior a la última cirugía

Marca solo un óvalo.

- Si
- No

36. Tiempo total de seguimiento en días (desde la última cirugía hasta la última consulta, evaluación clínica o hasta la muerte)

17/2/22, 10:30

Mucormicosis rino orbitaria

Observaciones relevantes adicionales

37. Escribir cualquier datos que usted crea relevante para el caso
