



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

***Mucormicosis rino-orbitaria aguda, manejo farmacológico
mediante Voriconazol y desbridamiento quirúrgico.
Presentación de un caso y revisión de la literatura.***



CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL

P R E S E N T A:

C.D. OJEDA VALLECILLO CÉSAR

TUTOR: C.M.F. LICEAGA ESCALERA CARLOS JUAN

1030
[Handwritten signature]

CIUDAD DE MÉXICO, CDMX.

2018

Mucormicosis rino-orbitaria aguda, manejo farmacológico mediante voriconazol y desbridamiento quirúrgico. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

CD César Ojeda Vallecillo*, CMF Carlos Juan Liceaga Escalera***, CMF Luis Alberto Montoya Pérez**.

*Residente de la Especialidad de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México, **Médico adscrito al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México, ***Jefe del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México.

Resumen.

La mucormicosis es una infección oportunista, poco frecuente, altamente invasiva y potencialmente letal por amenazar la vida de pacientes inmunocomprometidos o en extremos de la vida, causada por hongos aerobios saprófitos filamentosos caracterizados por la formación de hifas anchas aseptadas o raramente septadas. Principalmente afecta a huéspedes inmunocomprometidos con alteración en la capacidad fagocitaria de las células de defensa.

La Diabetes Mellitus descontrolada (Cetoacidosis), es la principal alteración que se asocia con casos de mucormicosis, esta alteración presenta múltiples síntomas de acuerdo al área afectada, sin embargo, el síntoma principal es la necrosis de los tejidos, comúnmente asociada al sitio de inoculación. Para un manejo oportuno la velocidad diagnóstica juega un papel muy importante, la administración intravenosa de Anfotericina β es considerada la mejor terapia farmacológica en casos de

mucormicosis o el uso concomitante de azoles de amplio espectro como el Voriconazol.

Abstract.

Mucormycosis is an opportunistic, rare, highly invasive and potentially lethal infection because it threatens the life of immunocompromised patients, caused by filamentous saprophyte aerobic fungi, pathogens characterized by the formation of broad hyphae aseptate or rarely septate. It mainly affects immunocompromised hosts with impaired phagocytic capacity of defense cells.

The uncontrolled Diabetes Mellitus (ketoacidosis) is the main disorder; It is associated with cases of mucormycosis, this alteration has multiple symptoms, depending on the affected area, however the main symptom is tissue necrosis, commonly associated with the site of inoculation. For best management, soon diagnostic plays a very important role, intravenous administration of Amphotericin β is considered the best pharmacological therapy in cases of

mucormycosis or concomitant uses with broad spectrum azole antifungals like Voriconazol.

Palabras Clave: Mucormicosis, Rino-Orbito-Cerebral, Voriconazol, Diabetes Mellitus, Cetoacidosis.

Introducción.

La mucormicosis anteriormente llamada zigomicosis (Zygomycetes, Ajello 1976), es una infección oportunista, poco frecuente, altamente invasiva y potencialmente letal por amenazar la vida de pacientes inmunocomprometidos o en extremos de la vida. (1,2,3,6,7,8,22)

Es causada por hongos aerobios saprófitos filamentosos del filo Glomeromycota, subfilo Mucoromycotina del orden mucorales, patógenos caracterizados por la formación de hifas anchas aseptadas o raramente septadas, que forman cigotoesporas como mecanismo de reproducción. (4,9) Fueron descritos por primera vez en 1815 y según la literatura se dividen en 6 familias; aunque las pertenecientes a la familia Mucoraceae son las responsables número uno en infecciones humanas. El primer caso reportado en humanos se da en el año de 1885 por Kurchenmeister, sin embargo, Paltauf acuña el término de mucormicosis en 1885 y describe la variante rinocerebral. Vignale por otro lado es el primero en documentar perfectamente un caso hasta el año de 1964. (1,8,22)

Los mucorales son el tercer grupo de hongos patógenos que más afecta a pacientes inmunocomprometidos solo superado por el grupo de los *Aspergillus* y *Candidas*. (2,23) Aunque solo representan el 1.6% de las

enfermedades causadas por hongos. Este tipo de patógenos se pueden encontrar en alimentos contaminados como pan en mal estado, frutas, alimentos en descomposición o con alto contenido de almidón, estiércol, etc. Además del propio medio, ya sea el suelo o zonas con agua estancada con altos niveles de nitrógeno. (2,7,8,16)

Desde hace tiempo se demostró, que la vía de acceso al organismo hospedero, es por la aspiración de esporas por las vías respiratorias altas, estas se alojan en los senos paranasales o viajan directamente hacia los pulmones, según Roden y colaboradores en un análisis de 982 casos, mencionan que los senos paranasales son el sitio de infección en un 39% de los casos. (1,4,16) Motivo por el que la presentación rino-orbitocerebral es la región con mayor índice de afección seguida de la pulmonar. Pero es importante resaltar, que esta enfermedad micótica, puede afectar diversas áreas del cuerpo, como piel, encéfalo, tracto gastrointestinal (prácticamente confinada a estómago, intestinos y colon) o manifestarse de forma diseminada. De acuerdo a las revisiones sistemáticas, los casos reportados en la literatura van de un 34% hasta un 50% de mucormicosis rino-orbitocerebral, seguido por la variante pulmonar con 22% y la cutánea en un 20%. La mucormicosis diseminada se reporta con menor frecuencia, aproximadamente en un 13% de los casos. (1,9,22,23)

Una vez lograda la inoculación de las esporas en el huésped, la vía de diseminación es por proximidad y más importante por la vía hematológica, se ha reportado la proteína 78 regulada por glucosa (GRP78), factor que interactúa

exclusivamente con los mucorales y permite la invasión endocitótica y más importante por la vía hematológica, principalmente por la capacidad o tropismo del hongo de ser vaso invasor, característica principal de los mucorales, quienes al adherirse a las proteínas de la matriz subendotelial crecen a lo largo de la lámina interna causando isquemia y al ser fagocitadas por macrófagos, causan trombosis vascular, infarto y necrosis de los tejidos circundantes. (1,7,9,18,25) Motivo por el que es fácilmente desarrollar trombosis del seno cavernosos o de la arteria carótida interna. (4,8,9,10,,22,26)

Principalmente afecta a huéspedes inmunocomprometidos con alteración en la capacidad fagocitaria de las células de defensa. En un paciente inmunocompetente los macrófagos se encargan de la eliminación de las esporas y en muchos casos no se desarrolla la enfermedad. No así en el paciente con inmunocompromiso, estos individuos no son capaces de limitar la germinación de las esporas mediante la fagocitosis del agente causal con la primera línea de defensa, ocasionando el desarrollo de la infección, los neutrófilos, por tanto, serían los encargados de la eliminación secundaria de las hifas, al no ser adecuada la capacidad de estas células de defensa, la respuesta no es favorable, creando un estado de neutropenia aguda, traducándose en un huésped sin capacidad de defensa ante el hongo invasor. (1,2,4,7,8,10,17,23,32)

A continuación, se mencionan las alteraciones que causan inmunocompromiso y su incidencia en casos con mucormicosis: Diabetes mellitus descontrolada (cetoacidosis) es la principal alteración; se asocia con casos de mucormicosis del 40 al 50% y principalmente se presenta con la variante rino-orbito-cerebral. Las neoplasias hematológicas se relacionan al 23-40% de los casos, mientras que la neutropenia inducida por quimioterapia o inmunosupresión por trasplantes de órganos van de un 17 al 20%. (2,7,9,17,23,27)

En pacientes inmuno-competentes también se ha presentado esta infección, con un índice menor, aproximadamente del 4 al 19% de los casos y principalmente las variantes cutánea y gastrointestinal. Frecuentemente están asociados a trauma, como accidentes automovilísticos, quemaduras o procedimientos quirúrgicos ortopédicos, gastrointestinales, ginecológicos o cardiovasculares, más las infecciones relacionadas a traumas penetrantes intravenosos, intramusculares, inyecciones de insulina o inserciones de catéteres. (1,2,23,28)

Algunos reportes describen, el 50% de los casos de mucormicosis se presentan en pacientes sin ningún tipo de inmunosupresión, pero esta variante de porcentajes en la información se sesga al reportar la enfermedad en regiones geográficas con índices de humedad altos o durante desastres naturales en los supervivientes de tornados o tsunamis. (2,12,32)

De la revisión bibliográfica realizada para este estudio se encontró un índice del 26% al 70% de las mucormicosis rino-orbito-cerebrales asociadas a inmuno-

compromiso. (1,2,17,23) Los pacientes diabéticos son víctimas de la invasión de este tipo de hongos debido a la elevación de glucosa y hierro séricos, sobre todo al tratarse de una cetoacidosis, por eso la Diabetes ocupa el primer lugar como alteración sistémica asociada a mucormicosis, presente en un 40% de los casos reportados en la literatura y de esos el 20% diagnosticados con cetoacidosis, lo que representa la mitad de los pacientes con esta alteración endocrina tan común en nuestros días y en nuestro país. (2,7,10,14,18,20,28,30)

Tratando de establecer estadísticas epidemiológicas de esta afección Jeoung W. y colaboradores realizan un meta análisis que comprendió del 2000 al 2017, arrojando 3619 artículos de diferentes partes del mundo. Posterior a realizar criterios de inclusión y exclusión, se obtienen 851 casos de pacientes individuales como muestra, arrojando los siguientes resultados: El 34% de los pacientes incluidos en el estudio provienen de Europa, seguido de Asia con el 31%, Norte y Sudamérica 28% y menos representativo, pero presente África, Australia y Nueva Zelanda que en conjunto constituyen el 6%.

Otros datos que se lograron obtener de ese meta-análisis a cargo de Jeoung W. y colaboradores, demuestra que la media de edad es de 51 años, con un rango entre 39 y 61 años, por lo que la población afectada se localiza entre la cuarta y séptima décadas de vida, mientras que el género masculino predominaba en un 63%. (2,8,32) Con el paso del tiempo los casos de mucormicosis han aumentado, considerando que la causa principal es el aumento en la longevidad de pacientes inmunocomprometidos y la capacidad/velocidad diagnóstica de

infecciones ocasionadas por hongos. Tai y como reportan Bitar y colaboradores en 2009, con un aumento aproximado del 30% de casos, entre 1997 y el 2006. Para el año 2016. La incidencia en Estados Unidos y Europa, es aproximadamente de 1.7 casos por cada millón de individuos. (7,19,22)

Las características que pueden orientar de manera temprana el diagnóstico de mucormicosis rino-orbita-cerebral pueden dividirse en síntomas regionales como sinusitis o congestión nasal, perforación del tabique nasal, dolor, inflamación, odontalgias, cefaleas, eritema localizado, epistaxis, parestesia o hipoestesia en región labial, nasal, palatina y geniana, parálisis facial (en relación a la invasión de la fosa infratemporal según Meas et al.)⁴ en algunas ocasiones fiebre. (2,4,7,8,29,32) Síntomas oftalmológicos como edema preseptal, quemosis, ptosis palpebral, proptosis, oftalmoplejia, dolor retrobulbar, dilatación y fijación pupilar, pérdida de la visión, síndrome de ápice y en caso de invadir el encéfalo a través de la fisura orbitaria superior, se presentan abscesos y necrosis de los lóbulos frontales. El compromiso orbitario es muy frecuente, hasta un 66% de los pacientes presentan alteraciones oculares y la exanteración orbitaria es de los temas más controversiales del manejo quirúrgico en mucormicosis. (4,8,21) De acuerdo con Seiff et al, la exanteración orbitaria en casos con síndrome de ápice representa una herramienta para eliminar el reservorio fúngico, limitando de esa manera la invasión intracraneal, hipótesis soportada por Hargrove y colaboradores, quienes afirman que la exanteración en pacientes con afección orbitaria aumenta la sobrevivencia. (4,8,21)

El síntoma principal es la necrosis de los tejidos, comúnmente asociados al sitio de inoculación, como membrana de senos paranasales, mucosa nasal o palatina, sin embargo, es un síntoma ligeramente tardío, por lo que el diagnóstico muchas veces se obtiene entre el quinto y décimo séptimo día posterior a la aparición de síntomas. (2,3,4,8,9,17,21,23,32)

Para poder establecer el diagnóstico se requiere un estudio histopatológico para confirmar la presencia del hongo en las muestras de tejido: Se pueden identificar hifas invasivas no septadas, que pueden o no poseer rizoides, en ángulos de 90°, además de la presencia de las esporas (esporangioesporas:

esporangio/esporangioforo). Usualmente identificados mediante tinción de hematoxilina y eosina, aunque también pueden usarse las tinciones de PAS y Grocott-Gromori. (1,3,7) Sin embargo en la actualidad el manejo de técnicas moleculares y la búsqueda de secuencias de ADN se unen al armamentario diagnóstico, logrando no solo la identificación del hongo, si no que permite clasificar el predominio de familia y género al que pertenecen los patógenos mencionados. (3)

Mediante estos estudios moleculares avanzados y de rastreo de ADN, se han logrado identificar ocho géneros de mucorales (Mucoraceae) las principales son: *Rhizopus*, *Mucor*, *Actinomucor*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Saksenaea*.^{2,9} De los cuales el género más común en infecciones humanas es *Rhizopus* en un 53%, siendo la especie *arrhizus(oryzae)* la predominante de ese grupo. Posteriormente el género *Mucor* es el segundo más frecuente con presencia en el 40% de los casos de infecciones en humanos, el porcentaje

restante lo ocupan patógenos de la familia u otras especies, algunas especies son inusuales o geográficamente localizadas (endémicas) como *Apophysomyces trapeziformis*, *Apophysomyces variabili*, *Thamnostylum lucknowense*, *Actinomucor elegans*. (2)

Además de otras familias de hongos como *Cunninghemella*, *Saksenaea*, *Syncephalastrum*, *Cokermyces* y *Lichtheima*, demostrando que la mucormicosis puede presentar diferentes tipos de hongos de la misma familia, pero géneros distintos o la relación simbiótica de diversas familias. (2,3,4,17) Trasformando la concepción de cada caso de forma particular, tanto para su evolución como para su manejo.

Con fines de este trabajo se hará énfasis en la variante rino-orbito-cerebral. Esta se puede clasificar de acuerdo a su tiempo de evolución en aguda, cuando se diagnostican los primeros síntomas de la enfermedad hasta el décimo día. Una vez pasado ese tiempo se considerará crónica hasta la cuarta semana de iniciados los síntomas, la crónica tiene un porcentaje menor de aproximadamente 5.6% en la región maxilofacial, con un promedio de duración de siete meses, debido a que la alteración es súbita con daño a estructuras cráneo-faciales corresponden en su mayoría al tipo agudo. (1)

Una de las situaciones más complejas es lograr aislar al agente causal para su determinación y manejo. Cuando se trata de las especies *Rizhopus* y *Mucor* se han logrado aislar en un porcentaje del 20 al 50% cuando se trata de mucormicosis aguda y 11% en mucormicosis crónica. Ya que las hifas no sobreviven fuera del organismo mucho tiempo y su estructura

puede llegar a ser lábil en algunos medios. (1,2,12)

Para su manejo oportuno, la velocidad diagnóstica juega un rol muy importante, para poder establecer la terapia antifúngica en caso de ser necesario. Con respecto al tema de la selección de medicamentos que permitan establecer una terapéutica acertada y eficaz, la administración intravenosa de Anfotericina β es considerada la mejor terapia farmacológica en casos de mucormicosis (con dosis de 0.7 a 1.5 mg/Kg/día). (2,3,4,14) debido a su acción constante contra los mucorales, sin embargo la toxicidad de ese fármaco limita mucho su uso, la nefrotoxicidad debe ser evaluada constantemente mediante el nitrógeno ureico y la creatinina sérica, es por eso que aunado al fármaco el control de factores de morbilidad, inmunosupresión o metabólicos que precipitaron cada caso, son clave importante para el control de la infección. (3,7,8,17) En el manejo de Anfotericina β como fármaco de primera elección, se han descrito dos variantes, la monoterapia o el uso concomitante con antifúngicos como equinocadinas, caspofunginas, micafunginas, voriconazol, posaconazol e itraconazol. (3,6,8,14,28)

Importante mencionar que la terapia con este medicamento representa un alto costo para el paciente o la institución en la que se trate el individuo afectado. Otra alternativa es la Anfotericina β liposomal (en dosis \geq 3-5mg/Kg/día), que mejora la situación de toxicidad con respecto a la variante convencional. (3,8,11,14,15,25,31)

Algunos centros hospitalarios de países occidentales de Norte y Sudamérica, han

propuesto profilaxis antifúngicas mediante la administración de azoles con espectro extendido para evitar las alteraciones tóxicas de la Anfotericina β . Basados en pruebas in vitro se ha logrado demostrar la acción de estos medicamentos en micosis invasoras. (6,24,28) Algunos de los reportes describen la utilización de: Voriconazol (52%), Fluconazol (23%), Posaconazol (5%) y el más nuevo de los azoles de espectro extendido que es el Isavuconazol, todos estos como opción de tratamiento extendido vía oral. (4,5,6,7,11,13,17,28) Sin embargo, la debridación quirúrgica del tejido necrótico e infectado, se considera la llave de oro para obtener un resultado favorable y aumentar la esperanza de vida del paciente más la terapia antifúngica específica. (2,8,12)

En un meta-análisis a cargo de Jeong W. y colaboradores donde se analizaron 785 casos del año 2000 al 2017, se demostró que en casos de mucormicosis el uso de terapia antifúngica mediante Anfotericina β , fue la primera elección para tratamiento en un 97% de los casos, donde el 51% se trataba de Anfotericina β convencional y el 49% con Anfotericina β liposomal (De complejo lipídico 95% y de dispersión coloidal 5%), y se demostró que existe poca diferencia entre el tratamiento con uno u otro fármaco ya que solo un 22% de los pacientes presentaba alteraciones importantes al iniciar el tratamiento, mientras que la duración del tratamiento era significativamente mayor con la variante liposomal con una diferencia de 15 días contra 29. (3)

De igual manera es importante mencionar que en la literatura la recurrencia alcanza un 33% y las

recaídas 13% aproximadamente hasta 23 meses posterior a la resolución de los síntomas. Pudiendo definir a la recaída como la aparición de síntomas nuevos \leq 4 semanas, mientras que la recurrencia \geq 5 semanas una vez controlada la alteración inicial, motivo por el que se recomiendan seguimientos mayores a 36 meses, ya sea con tomografías computadas, resonancias magnéticas y naso-endoscopia para advertir la aparición de una nueva lesión. (1,15)

La mucormicosis es sin duda una enfermedad con un alto índice de mortalidad, aproximadamente del 46 al 50% de los casos y normalmente sucede entre los primeros 20 días posterior al inicio de la infección. (3,4,17,26)

Se menciona que la presentación cutánea es la de menor índice de mortalidad mientras que la diseminada es la de mayor rango de muerte. En la mucormicosis rino-orbito-cerebral, los casos agudos presentan una supervivencia del 10 al 35% de los todos los casos. (2)

En lo que respecta al uso de monoterapia o uso de terapia combinada no se demostró ser representativo en la reducción de la mortalidad. No así el manejo de la enfermedad puramente con tratamiento farmacológico versus tratamiento quirúrgico, ya que el tratamiento farmacológico presenta una desventaja contra el manejo quirúrgico en la disminución de mortalidad; sin embargo, la terapia antifúngica y manejo quirúrgico combinado elevan la supervivencia hasta un 91%, en un 40% de los casos es necesario más de una sola intervención quirúrgica y la decisión se basa en la clínica, la persistencia de tejido necrótico es la pauta para continuar con extensiones en la

debridación quirúrgica.
(1,2,3,4,10,11,14)

Imageneológicamente se puede hacer uso de tomografías computarizadas o resonancias magnéticas que permiten valorar la extensión de la enfermedad, principalmente en las tomografías se puede observa erosión o destrucción ósea, ocupación de senos paranasales, edema o engrosamiento de los tejidos, principalmente las membranas mucosas, mientras que la resonancia magnética por su especificidad y calidad para valorar tejidos blandos permite visualizar la extensión de los tejidos necróticos, localizar la presencia de trombos o abscesos, además de que tanto en T1 como en T2 las infecciones micóticas lucen hipointensas. (4,7,17)

Los diagnósticos diferenciales son sinusitis crónica bacteriana, neoplasias nasales u oftálmicas, trombosis de seno cavernoso, enfermedad de Grave, enfermedades granulomatosas.
(2,12,17,21)

Presentación del caso.

Se presenta el caso de un paciente femenino de 53 años de edad, originaria de la Ciudad de México, de ocupación comerciante. Quien acude al departamento de urgencias del Hospital Juárez de México por presentar un probable absceso odontogénico en región infraorbitaria derecha, con celulitis periorbitaria de 10 días de evolución, la paciente comenta haber acudido ocho días previos, con facultativo particular quien prescribe atibioticoterapia sin especificar posología, con el cual, no refiere mejoría del cuadro clínico, motivo

por el que es referida al hospital para manejo.

Durante el interrogatorio refiere Diabetes Mellitus, de 8 años de evolución, tratada mediante hipoglucemiantes orales sin apego al tratamiento. En los estudios de laboratorio iniciales se reportan: glicemia capilar de 474 mg/dl, gasometría venosa: cetonas 40mg/dl, pH 7.38, HCo3 16.2, biometría hemática: leucocitosis de 13.17×10^9 , se confirma glucosa elevada en química sanguínea de 433mg/dl, determinando Cetoacidosis Diabética, se decide su ingreso a cargo del servicio de Cirugía Maxilofacial para drenaje de absceso, retiro de focos sépticos y control metabólico a cargo del servicio de Medicina Interna.

El día de su ingreso se realiza drenaje y debridación de espacios infraorbitario y bucal del lado derecho obteniendo escaso material purulento, se prescribe Ceftriaxona 1 gramo cada 12 horas y Metronidazol 500 miligramos cada 8 horas, intravenosos, además de control glicémico mediante insulina de acción rápida.

Al segundo día de tratamiento se observa una disminución de los leucocitos a 10.6×10^9 además de una glucosa sérica de 261 mg/dl, manteniéndose la presencia de cetonas. La paciente evoluciona con parálisis facial derecha, ligera limitación en los movimientos oculares y una lesión discreta en paladar duro, presuntiva de necrosis. Se solicita estudio tomográfico, encontrando imágenes hiperdensas en celdillas etmoidales, seno maxilar y fosa infratemporal ipsilateral, por lo que se decide realizar abordaje Caldwell para el drenaje de seno y obtención de tejido para cultivo de biopsia, arrojando

resultado positivo para hifas en la muestra, se realiza impronta, confirmando diagnóstico de mucormicosis.

Se decide realizar de urgencia hemimaxilectomía Tipo Brown II y curetaje abierto de celdillas etmoidales. Se solicita interconsulta al servicio de oftalmología para valoración de globo ocular, quienes refieren sin alteraciones las funciones del globo ocular. La paciente ingresa a Terapia Intensiva por control postquirúrgico, se sugiere manejo con Anfoterisina β , sin embargo, había desabasto de dicho medicamento, motivo por el que se inicia esquema de Fluconazol 400 mg cada 12 horas y Caspofungina 50 mg cada 24 horas como esquema profiláctico, además de Imipenem 500 miligramos cada 6 horas y enoxaparina como tratamiento antitrombótico.

La paciente continua con evolución lenta, al tercer día postoperatorio, se solicita tiempo quirúrgico para realizar lavado del lecho más traqueostomía, respondiendo favorablemente, dando alta en Terapia Intensiva, continuando hospitalización. Se realiza interconsulta al servicio de infectología quien indica realizar test de sensibilidad de azoles, por desabasto de medicamentos. De acuerdo a los resultados de este test indican 600mg de Voriconazol cada 12 horas por 15 días.

Evolucionando lento pero favorable al tratamiento, la motricidad y función ocular se encontraban mermando, se solicita valoración continua por parte del servicio de oftalmología y el sexto día de hospitalización, se procede a realizar la exanteración del ojo y retiro de piso de órbita, debido a un claro compromiso de estas estructuras por la infección micótica. Posterior a los procedimientos

quirúrgicos se mantenían constantes lavados del lecho quirúrgico y colocación de gasas furacinadas cada 8 horas.

La terapia farmacológica se mantuvo aproximadamente tres meses (12 semanas), hasta que se eliminaron síntomas, se normalizó el control leucocitario, se estableció un adecuado estatus hemodinámico, lo que permitió dar de alta a la paciente y ser enviada a prótesis maxilofacial para la confección del obturador bucal y la prótesis ocular. La paciente se mantiene en controles periódicos hasta este año, donde se encuentra libre de infección.

Imágenes del caso clínico.



Imagen 1. Fotografías iniciales, frontal y lateral derecha.

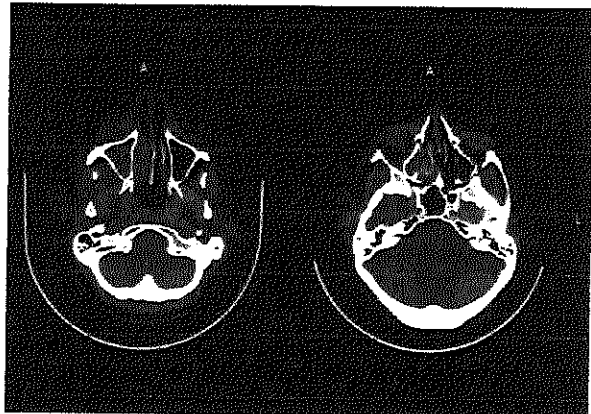


Imagen 2. Cortes tomográficos axiales, con imágenes hiperdensas en seno maxilar y fosa infratemporal derechos.

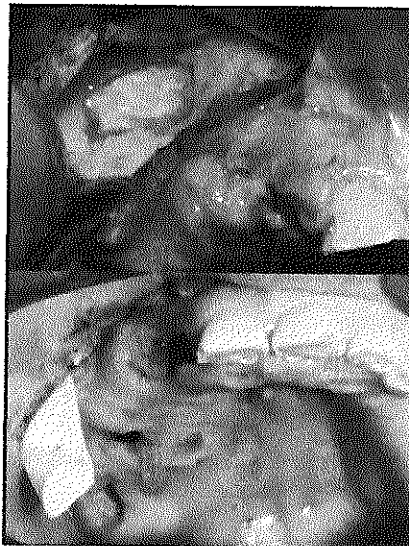


Imagen 3. Abordaje Caldwell Luc, membrana de seno maxilar con datos de necrosis, área de necrosis en mucosa palatina.

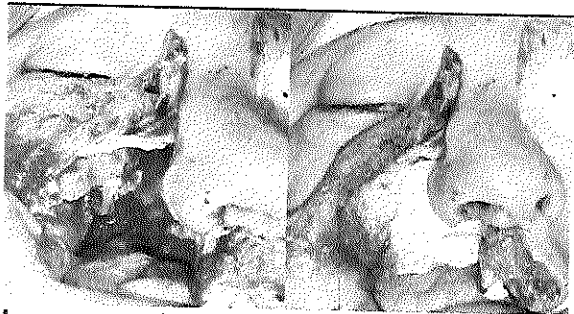


Imagen 4. Abordaje tipo Weber Ferguson, lecho quirúrgico de hemimaxilectomía derecha y colocación de gasas furacinadas.

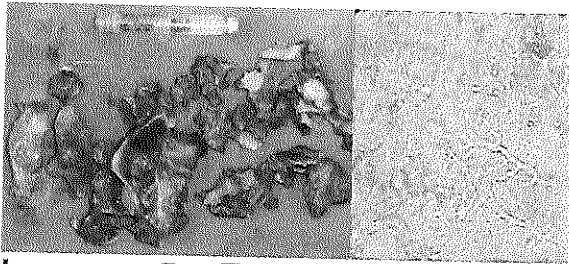


Imagen 5. Tejido obtenido de hemimaxilectomía derecha, dientes y cornetes nasales, imagen histopatológica de las hifas encontradas en la muestra.

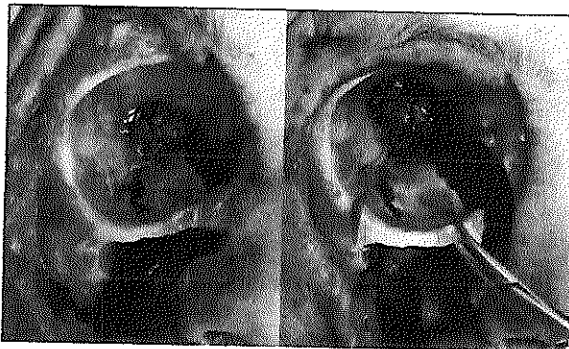


Imagen 6. Exanteración derecha y retiro de piso de órbita.

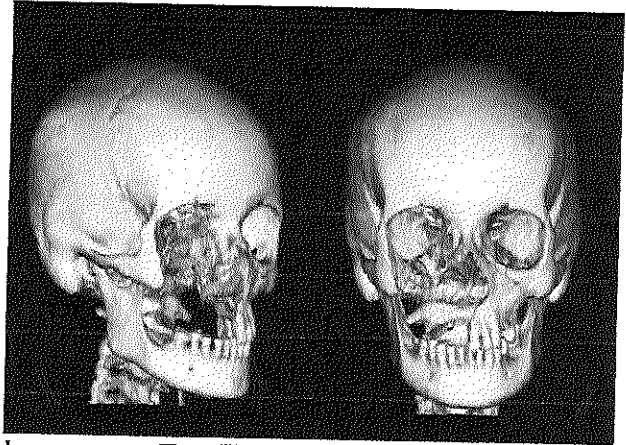


Imagen 7. Tomografía 3D, se evidencia la zona quirúrgica, de hemimaxilectomía y retiro de piso de órbita.



Imagen 8. Fotografías frontal y $\frac{3}{4}$, 3 meses post tratamiento.

Discusión.

La mucormicosis como enfermedad micótica invasora, se liga en un gran número de ocasiones a estados de inmunosupresión, principalmente con Diabetes Mellitus descontrolada, tal como en el caso que se presenta en este escrito, demostrando que un estado de cetoacidosis, deriva en neutropenia crónica, permitiendo que un foco séptico menor, desarrolle infecciones cervicofaciales con facilidad.

Según las estadísticas reportadas en la literatura, la edad promedio oscila entre los 51-57 años de edad, afectando ambos géneros sin distinción, ligeramente elevado en algunos reportes el género masculino derivado probablemente de las actividades laborales, exponiendo al individuo a sitios de desarrollo del patógeno.

La función del clínico al momento de diagnosticar es fundamental, se requiere de un estricto seguimiento y valoración exhaustiva de cavidades oral y nasal, debido a los cambios mínimos que pueden orientar al diagnóstico de manera oportuna. La relación entre signos y síntomas con otras enfermedades pueden ocultar y entorpecer el tratamiento. Por tal motivo, el control temprano de las alteraciones sistémicas que generan el estado de inmunosupresión, deben ser abordadas inmediatamente, con el fin de establecer la dinámica del tratamiento. Así mismo lograr aislar el patógeno para su identificación taxonómica, permite la elección del tratamiento farmacológico pertinente. En los casos de Mucormicosis, se ha visto una amplia resistencia farmacológica por parte del grupo de los mucorales, haciendo exclusiva esta terapia la administración de Anfotericina β , medicamento eficaz contra los hongos causantes de mucormicosis, sin embargo, estudios in vitro demuestran que el uso de azoles de amplio espectro, por su función al inhibir la síntesis del ergosterol, logran afectar las colonias fúngicas, por tanto, su uso para el control de micosis invasoras está justificado. (4,5,6,7,11,13,17,28)

A pesar de las controversias que existen en el manejo de las mucormicosis en el

ramo farmacológico, el tratamiento que es considerado la clave para ofrecer una alta sobrevivencia del individuo afectado es: la debridación quirúrgica temprana y extensiva a tejido libre de necrosis. Es en consenso, el paso de mayor relevancia, debido al retiro del tejido contaminado por el hongo, eliminando bridas necróticas que impiden el arribo del medicamento con facilidad al sitio afectado. (1,2,9,24)

Conclusiones.

La mucormicosis es una infección micótica letal si no es diagnosticada de manera oportuna. El manejo inmediato será la clave para un resultado favorable.

El paciente diabético, que presente infecciones cervico faciales, debe siempre de sospecharse como probable víctima de una enfermedad fúngica, se ha demostrado una alta incidencia entre esta alteración metabólica y las infecciones por hongos.

Antes de manejar la mucormicosis, es importante controlar los factores sistémicos detonantes que permitieron la inoculación del hongo en el paciente, que en muchas ocasiones suele ser de mayor complejidad que el tratamiento contra la infección, sin este paso, cualquier terapia presentará obstáculos para la recuperación del paciente.

Principalmente la intervención quirúrgica extensa, en menos de 24 horas posterior al diagnóstico, dará ventaja a la supervivencia del paciente, además de permitir la eliminación de tejidos que impedirán la perfusión correcta del antifúngico elegido.

Referencias.

- 1.- Gutiérrez DE, Treviño GJL, Montemayor AA, Ceceñas FLA, Ruíz HE, Andrade VCJ et al. Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. *Ann Med Surg (London)*. 2016; 6:87-91.
- 2.- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25:26-34.
- 3.- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Chen SCA, Kong DCM. The contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2019; 53(5):589-597.
- 4.- Plowes HO, Prado CHM, Soberón MDGS, Sadeck GA. Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015; 66(6):348-352.
- 5.- Álvarez LF. El papel de voriconazol en pacientes críticos con micosis invasoras. *Rev Iberoam Micol*. 2007; 24:209-212.
- 6.- García MP, García AL, Gutiérrez CJ, Ruíz AJ, Salderreaga A, Marín P. Actividad in vitro de anfotericina B, itraconazol y voriconazol frente a 20 especies de *Aspergillus* empleando el método de microdilución Sensititre. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(1):15-8.
- 7.- El-Naaj AI, Leiser Y, Wolff A, Peled M. The surgical management of rhinocerebral mucormycosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013; 41:291-295.
- 8.- Artal R, Ágreda B, Serrano E, Alfonso JI, Vallés H. Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010; 61(4):301-305.
- 9.- Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis-from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(6):60-66.
- 10.- Elzein F, Kalam K, Mohammed N, Elzein A, Zaben AF, Khan M, Albadani A. Treatment of cerebral mucormycosis with drug therapy alone: A case report. *Med Mycol Case Rep*. 2019; 23:4-7.
- 11.- Garcia-Vidal C. Opciones terapéuticas actuales en las micosis invasoras y papel terapéutico potencial del isavuconazol. *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35(4):192-197.
- 12.- Gholinejad GN, Seifi Z, Shokohi T, Aguilí SR, Nikkhah M, Vahedi LL, Ghasemi M, Haghani I. Fulminant mucormycosis of maxillary sinuses after dental extraction in patients with uncontrolled diabetic: Two case reports. *J Mycol Med*. 2018; 28(2):399-402.

- 13.- Graves B, Orla MC, Wei A, Coutsouvelis J, Ellis S, Pham A, Gooi J, Ananda-Rajah M. Isavuconazole as salvage therapy for mucormycosis. *Med Mycol Case Rep.* 2016; 11:36-39.
- 14.- Bellazreg F, Hattab Z, Meksi S, Mansouri S, Hachfi W, Kaabia N, Ben SM, Letaief A. Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la mucormycose: à propos de cinq cas. *New Microbes New Infect.* 2015; 6: 49-52.
- 15.- Katragkou A, Walsh TJ, Roilides E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses?. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 20(6):74-81.
- 16.- Kermani W, Bouttay R, Belcadhi M, Zaghouni H, Ali MB, Abdelkéfi M. ENT mucormycosis. Report of 4 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016; 133(2):83-86.
- 17.- Khanna NJ, Natarajan S, Galinde J. Rhinocerebral Mucormycosis – An emerging threat. *J OralMaxillofac Surg Med Pathol.* 2015; 27:550-557.
- 18.- Long B, Koyfman A. Mucormycosis: What do emergency physicians need to know?. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(12):1823-1825.
- 19.- McSpadden PR, Martin RJ, Mehrotra S, Thorpe E. Mucormycosis causing Ludwig's Angina: A Unique Presentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(4):759-762.
- 20.- Metzen D, Böhm H, Zimmermann M, Reuther T, Kübler CA, Müller-Richter DA. Mucormycosis of the head and neck. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40:e321-e327.
- 21.- Mutchnick S, Soares D, Shkoukani M. To Exenterate or Not? An Unusual Case of Pediatric Rhinocerebral Mucormycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(2):267-270.
- 22.- Petrikos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6):67-73.
- 23.- Pozo LJC, Pontes MA, Pozo SC, Robles AJC, Linares SMJ. Mucormycosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias. Una enfermedad que también existe. *Rev Iberoam Micol.* 2015; 32(2):63-70.
- 24.- Prabhu S, Alqahtani M, Al Shehabi M. A fatal case of rhinocerebral mucormycosis of the jaw after dental extractions and review of literature. *J Infect Public Health.* 2018; 11(3):301-303.
- 25.- Rai S, Yadav S, Kumar D, Kumar V, Rattan V. Management of rhinomaxillary mucormycosis with Posaconazole in immunocompetent patients. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016; 6(1):55-58.

- 26.- Rely K, Alexandre KP, Salinas EG. Costo Efectividad de Posaconazol versus Fluconazol/ Itraconazol en el Tratamiento Profiláctico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en México. *Value Health*. 2011; 14:539-542.
- 27.- Ruiz CI, Salavert LM. El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo XXI. *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35(4):217-221.
- 28.- Falces-Romero I, et al. Sensibilidad in vitro de especies crípticas de *Aspergillus fumigatus* a isavuconazol, itraconazol y voriconazol mediante E-Test. *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35(2):113-114.
- 29.- Sharifpour A, Gholinejad-Ghadi N, Ghasemian R, Seifi Z, Aghili SR, Zaboli E, Abdi R, Shokohi T. Voriconazole associated mucormycosis in a patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia and hematopoietic stem cell transplant failure: A case report. *Journal De Mycologie Médicale*. 2018; 28(3):527-530.
- 30.- Therakathu J, Prabhu S, Irodi A, Valsa SS, Yadav KV, Rupa V. Imaging of rhinocerebral mucormycosis: A study of 43 patients. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 49(2):447-452.
- 31.- Sree VG, Annigeri RG, Sudarshan R. Mucormycosis in a diabetic ketoacidosis patient. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(1):830-833.
- 32.- Xipell M, Arturo LR, Garcia-Vidal C, Rovira M, Alejo-Cancho I, Puig de la Bellacasa J, López M, Cardozo C, Bodro M, Mensa J, Soriano A. Características clínicas y evolución de los pacientes diagnosticados de mucormicosis en un hospital de tercer nivel (2012-2016). *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35(3):162-166.