

Mucormicosis rino-órbito-cerebral: Experiencia en doce años

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A twelve-year experience

Maritza Rahal E¹, Mauricio Moreno V¹, Jaime Villa N¹.

RESUMEN

Introducción: La mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) es una infección poco frecuente y de alta mortalidad, causada por hongos pertenecientes al orden Mucorales. Afecta excepcionalmente a individuos sanos, siendo mucho más frecuente que se produzca en sujetos inmunodeprimidos.

Objetivo: Presentar la casuística de 12 años en mucormicosis del Hospital Barros Luco Trudeau.

Material y método: El estudio incluye a 16 pacientes con MROC atendidos en el Hospital Barros Luco Trudeau, entre los años 1993 y 2004, detallando características clínicas de presentación de la enfermedad, procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados, efectos adversos de la terapia y mortalidad.

Resultados: Sólo un paciente de la serie 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.

Discusión y Conclusión: Se discuten las causas y el hallazgo más consistente al examen físico y la conducta del hospital ante los casos sospechosos. También se comenta la importancia de las imágenes, el compromiso orbitario, la invasión cutánea y especialmente el tratamiento médico y quirúrgico. Se destaca la sobrevida general de la serie que fue de 62,5%.

Palabras clave: Mucormicosis, estudio micológico, anfotericina B.

ABSTRACT

Introduction: Rhino-orbital-cerebral mucormycosis (MROC) is a rare, high mortality infection, produced by fungi belonging to the order Mucorales. It exceptionally affects healthy individuals, being much more prevalent in immunocompromised patients.

Aim: To present the 12 year experience in mucormycosis at the Barros Luco Trudeau Hospital.

Material and Method: This study involves 16 MROC patients that were treated at the Barros Luco Trudeau Hospital between 1993 and 2004. We present detailed clinical characteristics of the disease, diagnostic and therapeutic procedures performed, adverse therapy effects and mortality.

Results: Only one of the patients was immunocompetent. The most frequent symptom was facial pain and the most frequent finding at physical examination was a black or grayish scab on the nasal mucosa. Direct mycological study was positive in 11 cases, whereas fungal culture was positive in only 10 patients.

Of all patients, 15 received combined surgical and intravenous antifungal therapy (amphotericin B). Eleven patients had debridement by open surgery (8 partial and 3 total maxillectomies). Four patients had endoscopic debridement; all of them required more than one procedure.

¹Médico, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Barros Luco Trudeau

Discussion and Conclusion: Possible causes are discussed as well as the more consistent findings at physical examination and the institution behavior when suspecting a case. In addition, imaging importance, orbital involvement, cutaneous invasion and medical and surgical treatments are discussed. The series survival rate of 62% is underscored.

Key words: Mucormycosis, mycological study, amphotericin B.

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) es una infección oportunista poco frecuente y potencialmente letal, causada por hongos pertenecientes al orden Mucorales, que incluye la familia Mucoraceae, de la que forman parte los géneros fundamentalmente implicados en esta patología (Mucor, Absidia y Rhizopus)¹. Su distribución es mundial y se encuentran fundamentalmente en la tierra, vegetales en descomposición y el pan, por su bajo potencial de virulencia raramente producen enfermedad en individuos inmunocompetentes, pero esto cambia radicalmente en pacientes con inmunidad alterada en quienes pueden ocasionar infecciones graves e incluso mortales, de presentación fulminante o lenta e insidiosa, por lo que se le considera una de las infecciones micóticas más letales en seres humanos. Típicamente afecta a pacientes inmunodeprimidos, especialmente a pacientes diabéticos con cetoacidosis.

Las rinosinusitis fúngicas invasivas pueden ser agudas o crónicas dependiendo del tiempo de evolución y del grado de compromiso vascular². La forma crónica de la enfermedad se define por una duración mayor a 4 semanas con un limitado grado de invasión vascular. Esta forma de la enfermedad se caracteriza asimismo por una lenta progresión y excelentes tasas de sobrevida³.

Los continuos avances en la práctica médica han permitido detectar un mayor número de pacientes inmunocomprometidos; con ello un alza en el número de pacientes en peligro de presentar esta enfermedad; esto explicaría el incremento en la prevalencia de la enfermedad descrito por varios autores^{4,5}.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo revisando las fichas clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de MROC en el período enero 1993-diciembre de 2004 en el Hospital Barros Luco Trudeau; un caso había sido previamente reportado en la literatu-

ra nacional⁶. La información recogida de los registros fue: edad, enfermedades predisponentes, signos y síntomas incluyendo la duración de éstos, uso previo de antibióticos, procedimientos diagnósticos, procedimientos terapéuticos, efectos adversos de la terapia y mortalidad.

Cada vez que se sospecha la enfermedad, se realiza de rutina una biopsia nasal y se envía una muestra para estudio histológico y microbiológico. En todos los pacientes se realizó estudio de imágenes con al menos una Tomografía Computada (TC) por caso; los hallazgos descritos se recabaron para su posterior análisis. El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS® v.13.0 para Windows.

RESULTADOS

Nuestro grupo de estudio consistió en 16 pacientes, 9 mujeres y 7 hombres, con un rango de edad entre 14 y 79 años. El promedio de edad fue de 52 años y se destaca la presencia de 2 pacientes pediátricos en la serie (Tabla 1). Sólo dos pacientes presentaron la forma crónica de la enfermedad (pacientes 8 y 15) (Tabla 1).

Los factores predisponentes encontrados, en orden de frecuencia, fueron: diabetes mellitus (incluidos tres casos de cetoacidosis), neoplasia hematológica, VIH y trasplante renal. Tres pacientes tenían más de un factor de riesgo y un paciente, un caso de mucormicosis crónica, no tenía ningún factor de riesgo. Todos, excepto este paciente, se encontraban hospitalizados al momento del diagnóstico, habitualmente en la Unidad de Cuidados Intensivos o salas de oncología.

Al momento del diagnóstico, quince pacientes se encontraban en antibioticoterapia de amplio espectro y dos en terapia antifúngica (tiazoles). En los casos agudos de mucormicosis el rango de tiempo en cuanto a los síntomas estuvo entre 3 y 15 días con un promedio de 8,5 días. Los dos casos crónicos tenían 50 y 90 días de síntomas respectivamente.

Los síntomas y signos más frecuentes se describen en la Tabla 2, destacando que el hallazgo más frecuente al examen físico, fue la presencia de una

Tabla 1: Pacientes y parámetros clínicos

Paciente	Sexo	Edad	Enfermedad Predisponente	Cultivo	Compromiso extrarinosinusal	Cirugía (Número de procedimientos)	Amphotericina B Dosis acumulada (mg)	Efectos adversos	Resultado
1	F	80	Diabetes; IRC			MT + EO	1450	FR	Vivo
2	F	14	LLA		Paladar	MP	1660		Vivo
3	F	30	VIH; Neumonía por <i>pneumocystis carinii</i>	RO		MP	1900		Vivo
4	F	65	Diabetes	RO	TSC	MT + EO (2)	2.225	FR	Fallecido
5	F	56	Diabetes	RO	Paladar	MP	1350	FR	Vivo
6	F	41	TR; Rechazo Agudo; EAD			MP	1500	FR + HipoK	Vivo
7	M	54	Linfoma Non Hodgkin; TR; sepsis	RO + <i>Absidia</i>		MP	1780	FR	Vivo
8	M	72	Ninguna	RO		DE + EO (3)	520 §	FR + HipoK	Vivo
9	M	14	Diabetes; cetoacidosis		TSC	MP	3220		Vivo
10	F	35	VIH; TBC pulmonar	MR + <i>Aspergillus flavus</i>		MP (2)	200		Fallecido
11	F	75	Diabetes; cetoacidosis; IRC		Necrosis de piel + cerebro	No tratada (terminal)			Fallecido
12	M	67	Diabetes; Daño hepático crónico	RO	Paladar + TSC	DE (3)	2000	FR + HipoK	Vivo
13	M	79	Macroglobulinemia de Waldenstrom's; EAD	RO + <i>Aspergillus flavus</i>	Necrosis de piel + Paladar	MT + EO	1090	FR	Fallecido
14	M	43	Linfoma No Hodgkin	RO	Necrosis de piel	MP + EO (2)	600	HipoK	Fallecido
15	M	45	Diabetes			DE (3)	1500	FR	Vivo
16	F	63	Diabetes; cetoacidosis	RO		DE + MT + EO (3)	350		Fallecido

IRC, falla renal crónica; LLA, Leucemia linfática aguda; TR, trasplante renal; EAD, Esteroides altas dosis; RO, *Rhizopus oryzae*; MR, *Mucor racemosus*; Paladar, compromiso palatino; TSC, Trombosis del seno cavernoso; Cerebro, compromiso cerebral; MT, maxilectomía total; MP, Maxilectomía parcial; DE, Debridamiento endoscópico; EO, Exenteración orbitaria; FR, Falla Renal (definida en alza al doble de la crea basal); HipoK, Hipokalemia severa; § Tratamiento suspendido.

Tabla 2: Síntomas y signos más frecuentes en pacientes con MROC

Síntomas y signos	Nº de pacientes	%
Dolor facial y periorbitario	14	87,5
Compromiso del estado general	12	75
Obstrucción nasal con o sin descarga	8	50
Anestesia facial	6	37,5
Disminución de la agudeza visual	5	31,2
Escara negra o grisácea en la mucosa nasal	16	100
Quemosis	11	68,7
Fiebre	9	56
Proptosis	6	37,5
Oftalmoplejía	4	25
Compromiso de conciencia	2	12,5

escara negra o grisácea en la mucosa nasal, elemento presente en todos nuestros casos. Esta lesión se ubicó en la pared lateral nasal en doce casos, septum nasal en siete, paladar en cuatro, y etmoides en dos casos.

La TC de cavidades paranasales fue el estudio imagenológico de elección y resultó anormal en todos los casos. La osteolisis, descrita como un hallazgo característico de la enfermedad, sólo se observó en 6 casos (37,5%); el resto de los pacientes tenían distintos grados inflamación inespecífica del tracto nasosinusal. La TC de cerebro con contraste se realizó ante la sospecha de compromiso cerebral. Se observó compromiso intracraneano en cuatro casos: tres de ellos con trombosis de seno cavernoso y un caso con compromiso del parénquima cerebral.

La histología demostró presencia de hifas anchas, aseptadas (pauciseptadas), y con ramificaciones obtusas en todos los casos. El grado de invasión vascular y de necrosis fue informado como extenso o moderado en 14 casos y como limitado en los 2 restantes. El estudio micológico directo fue positivo en 11 casos (68,7%), mientras que el cultivo de hongos resultó positivo en 10 pacientes (62,5%) incluyendo tres casos de infecciones mixtas. El *Rhizopus oryzae* fue el agente causal más frecuente de la serie (90%).

Una paciente no recibió tratamiento, ya que al momento del diagnóstico se encontraba en etapa terminal y falleció pocas horas más tarde. El resto de los pacientes fueron tratados con cirugía y terapia antifúngica sistémica.

Once pacientes fueron debridados por medio de una cirugía abierta: maxilectomía parcial en ocho casos y maxilectomía total en tres casos, siempre asociados a etmoidectomía. De este subgrupo de pacientes tres requirieron más de un procedimiento.

Cuatro pacientes fueron debridados mediante una técnica endoscópica. Un paciente presentó una rápida progresión de la enfermedad y posteriormente requirió una maxilectomía radical. Todos los pacientes sometidos a debridamiento endoscópico necesitaron más de un procedimiento.

La exenteración orbitaria fue necesaria en seis pacientes, todos ellos con una pérdida de agudeza visual severa o completa; en tres casos la exenteración fue parte del primer procedimiento.

Quince pacientes recibieron anfotericina B con una dosis total acumulativa que fluctuó entre los 200 y los 3.220 mg. La falla renal aguda, definida como el alza de

la creatinina sérica al doble de su valor basal, se observó en 9 pacientes y cuatro pacientes presentaron hipokalemia severa. En sólo un caso se debió suspender la terapia producto de los efectos adversos de ésta.

Seis de los dieciséis pacientes fallecieron, dando una sobrevida global de 62,5% en la serie. Sin embargo, si se considera sólo la forma aguda de la enfermedad, la sobrevida se reduce al 50%.

DISCUSIÓN

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 inmunocompetentes⁷. Si bien los términos "ficomicosis" y "zigomicosis" son aceptados³, el término "mucormicosis" debiera usarse para las infecciones producidas por los mucorales debido a su patrón clínico característico y pronóstico ominoso.

Después de la aspergilosis 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%)⁵.

Los *Mucorales* son saprófitos ubicuos encontrados en el suelo y en la materia orgánica en descomposición⁵. Estos hongos actúan como oportunistas en humanos, ya que los individuos sanos poseen una fuerte inmunidad natural contra los zygomycetes. Aisladamente se ha reportado esta enfermedad en individuos sanos⁸; en esta serie hubo un paciente inmunocompetente que desarrolló la forma crónica de la enfermedad.

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 monocitos⁹. 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 micótico⁵. Por otro lado, se ha demostrado una menor actividad de macrófagos y una reducida adhesión de neutrófilos a hifas en pacientes diabéticos^{5,9}.

La infección local se produce por inhalación de esporas que se depositan en la mucosa nasal, esparciéndose desde allí a las estructuras vecinas. Una vez que el organismo se torna invasivo, desarrolla gran afinidad por las arterias y crece a lo largo de la lámina elástica interna, para eventualmente penetrar al endotelio y producir trombosis, infarto y necrosis tisular extensa¹⁰.

La mucormicosis rino-órbito-cerebral ha sido clásicamente descrita en pacientes con cetoacidosis diabética o con un mal control metabólico⁵. En ésta, así como en la mayoría de las series, encontramos que la diabetes mellitus es el factor predisponente más frecuente, y todos estos casos estaban en mal control metabólico.

Las enfermedades hematológicas malignas son un factor de riesgo mayor para el desarrollo de esta infección⁹, especialmente cuando están asociadas a neutropenia³. 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 MROC en este grupo de pacientes³. En nuestra serie la patología hematológica maligna fue un factor predisponente frecuente, aunque no asociado a neutropenia.

La MROC ha sido ocasionalmente reportada en pacientes con VIH y existen estudios que sugieren que el virus no parece aumentar el riesgo de mucormicosis. Esto se explica debido a que son los neutrófilos, y no los linfocitos T los que juegan un rol preponderante en la defensa contra los mucorales⁵. En una revisión de mucormicosis en pacientes con VIH, Van der Saffele y Boelaert¹¹ relacionaron el desarrollo de esta infección al uso de drogas intravenosas en este grupo de pacientes. En nuestra serie hay dos pacientes VIH (+), ambos en etapa SIDA, sin historia de uso de drogas endovenosas y presentando además, al momento del diagnóstico, una infección intercurrente severa (neumonía por *Pneumocystis carinii* y tuberculosis pulmonar respectivamente). Por lo anteriormente expuesto, creemos que estos casos están más

relacionados a la enfermedad anergizante que a la presencia del virus.

Tuvimos dos casos de pacientes trasplantados renales, uno de los cuales presentó un rechazo agudo y estaba en terapia corticoidal con altas dosis al momento del diagnóstico. Existen múltiples estudios que establecen un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad en pacientes con trasplante de órganos sólidos, especialmente si evolucionan con rechazo agudo⁵.

Hubo dos pacientes pediátricos en la serie, uno de ellos en tratamiento por una leucemia linfática aguda y otro paciente diabético tipo 1 debutante con cetoacidosis. La MROC en la población pediátrica es muy infrecuente, sin embargo, las limitadas experiencias sugieren su manejo debiera ser similar a los casos en adultos¹².

Varios autores han descrito una variación estacional en la incidencia de la enfermedad^{3,13}; en el presente estudio diez de los 16 casos se presentaron entre mayo y agosto. Para otros hongos, como el *Aspergillus*, la variación estacional con un aumento de la incidencia en los meses de otoño está bien documentada³. El uso de climatizadores y los ambientes cerrados compartidos se han postulado como posibles explicaciones para este fenómeno.

El hallazgo más consistente al examen físico de estos pacientes es un cambio en el aspecto de la mucosa nasal, típicamente, la presencia de una escara nasal negra o grisácea⁴. Todos nuestros pacientes presentaron este signo, localizado preferentemente a nivel del cornete medio, hecho concordante con lo reportado en la literatura^{3,4}. 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 enfermedad⁵.

Ante la sospecha clínica de un caso de mucormicosis, el estudio histopatológico es mandatorio para confirmar el diagnóstico. En nuestro centro, ante un caso sospechoso, enviamos rutinariamente muestras para biopsia rápida y diferida con el fin de acelerar el inicio de tratamiento¹⁴. 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.

El cultivo continúa siendo necesario para determinar la especie del hongo causal en las *zygomycosis*⁷. En nuestra serie el cultivo fue positivo en 10 de 16 casos (62,5%), y al igual que en la mayoría de las series publicadas, el *Rhizopus oryzae* fue el agente infeccioso más frecuente³. Este hongo da cuenta del 90% de los casos de MROC con cultivo positivo a nivel global¹. El diagnóstico microbiológico puede ser técnicamente complejo, y su rendimiento afectado por múltiples factores, como el volumen de la muestra. Utilizar cualquier muestra distinta al tejido para el cultivo, redundando en una disminución de la sensibilidad del mismo⁷. La sensibilidad varía según las series pero es del orden del 60%; estudios recientes demuestran que la detección directa del hongo en los tejidos es más sensible que los cultivos¹⁵.

Los estudios de imágenes son fundamentales para evaluar la extensión de la enfermedad. Inicialmente la TC demuestra un engrosamiento inespecífico de la mucosa de las CPN para luego dar paso a los hallazgos más característicos³, entre los que destacan: erosión ósea, ausencia de nivel hidroaéreo y ausencia de contraste de la vena oftálmica superior y arteria oftálmica¹⁶. El único elemento específico que nosotros encontramos fue osteolisis en 6 casos (37,5%). La TC fue útil para identificar la extensión y progresión de la enfermedad; pudimos documentar la extensión intracraneal en 4 casos utilizando la TC con contraste, incluyendo un caso de progresión refractaria al tratamiento médico-quirúrgico. La sobrevida en los casos de compromiso intracraneal documentado es alrededor del 50%³; en nuestra serie dos de cuatro sobrevivieron.

El compromiso orbitario es usualmente sobre el 66%, y en ciertas series llega hasta el 100%³. 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. En esta serie trece de diez y seis pacientes (81%) tuvieron algún grado de compromiso orbitario, no siendo esto relacionado a un peor pronóstico ($p = 0,214$).

La invasión cutánea con necrosis evidente se observó en 3 pacientes y ninguno de ellos sobrevivió. Este elemento fue un indicador de mal pronóstico estadísticamente significativo ($p = 0,036$).

El compromiso palatino se ha descrito en hasta el 39% de los casos publicados, y se ha asociado a una mayor mortalidad³. Cuatro pacientes presentaron compromiso palatino y tres sobrevivieron; dos de ellos eventualmente requirieron una cirugía plástica secundaria para resolver la fistula oronasal. No pudimos establecer una relación entre compromiso palatino y sobrevida ($p = 0,511$); existen series recientes donde éste fue un hallazgo frecuente y tampoco empeoró el pronóstico¹⁸.

Los pilares del tratamiento de la MROC son revertir la inmunodepresión, uso de anfotericina B sistémica y debridamiento quirúrgico¹. Revertir la inmunodepresión puede ser difícil de lograr en cierto grupo de pacientes, especialmente en los oncológicos; ésta es una de las hipótesis que explican la mejor sobrevida reportada en pacientes diabéticos¹. Entre los ocho pacientes diabéticos de la serie hubo tres fallecimientos, lo que da una sobrevida de 62,5% para este grupo, es decir, sin diferencia respecto al global de la serie. Dos de los pacientes fallecidos presentaron cetoacidosis, mientras que sólo un paciente cetoacídico sobrevivió, confirmando que éste es un factor de mal pronóstico¹⁹.

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 gramo²⁰. En la presente serie evidenciamos falla renal en nueve pacientes (60%), y en ninguno de ellos fue permanente. Cuatro pacientes presentaron hipokalemia severa y en todos ellos se revirtió sin otras complicaciones. La terapia se suspendió en un paciente con la forma crónica de la enfermedad, que evolucionó con una rápida falla renal luego de una dosis acumulativa de 520 mg; el seguimiento de este paciente no demostró progresión o recurrencia de la enfermedad.

Existe extensa evidencia en la literatura respecto a la importancia del debridamiento quirúrgico^{1,4,5,9}; éste retrasa la progresión de la enfermedad, disminuye la carga fúngica y provee

material para estudio y cultivos¹⁴. El principal objetivo del debridamiento es remover el material necrótico hasta bordes claramente sangrantes, lo que ha demostrado aumentar la sobrevida⁴. En esta serie todos los pacientes tratados fueron sometidos a una debridación quirúrgica, once por vía abierta y cuatro por vía endoscópica, sin haber diferencias en la sobrevida de ambos grupos ($p = 0,511$). Existen varias experiencias publicadas con buenos resultados mediante debridamiento endoscópico^{10,21,22}. Nosotros consideramos que dada su menor morbilidad y resultados comparables, el abordaje endoscópico debiera ser la alternativa inicial para el tratamiento de la enfermedad de extensión limitada.

La exenteración orbitaria no es mandatoria en los pacientes con evidencia de compromiso orbitario¹⁹; en nuestros casos de compromiso orbitario se realizó la exenteración en 6 pacientes y se manejó conservadoramente a los otros⁷. La decisión de exenterar se tomó caso a caso en base a la progresión de la enfermedad, grado de invasión orbitaria, respuesta al tratamiento médico y agudeza visual bilateral. Los casos en que se realizó la exenteración orbitaria fueron aquellos de rápida evolución, invasión orbitaria masiva y mala respuesta inicial al tratamiento médico; todo esto se refleja en la mala sobrevida de este subgrupo (33,3%). Aunque no alcanza significación estadística ($p = 0,092$), nosotros consideramos que la

invasión orbitaria masiva, expresada a través del requerimiento de exenteración, fue un indicador de mal pronóstico en esta serie.

Talmi y cols³, en un intento por estratificar el pronóstico de la enfermedad, sugirió un sistema de etapificación (Tabla 3). Cuando los pacientes de la serie son sometidos a este sistema, evidenciamos diferencias en el pronóstico, pero no tan importantes como las reportadas previamente por este autor. Una probable explicación es la alta tasa de sobrevida que hubo en pacientes con compromiso palatino (etapa IV). Si los pacientes que están en la etapa IV exclusivamente por el compromiso palatino son excluidos, la sobrevida de este grupo disminuiría a 33,3% (2/6). Establecer indicadores pronósticos en mucormicosis ha sido siempre complejo, ya que la mayoría de las series son limitadas en número y reportan hallazgos contradictorios. Hasta ahora, este es el único sistema de etapificación para la enfermedad y nosotros lo consideramos una herramienta útil en la evaluación inicial y seguimiento de estos pacientes.

Existen nuevas drogas antifúngicas, como el posaconazol, que muestran resultados prometedores⁷. Sin embargo, mientras estas nuevas terapias no sean aprobadas, el clínico deberá mantener un alto índice de sospecha para prontamente identificar y tratar cada nuevo caso de esta devastadora enfermedad.

Tabla 3: Sobrevida de acuerdo a las etapificación sugerida por Talmi³

Estado	Descripción	Sobrevida (n)	Sobrevida (%)
I	Enfermedad limitada a la nariz invasión tisular mínima	2/2	100
II	Enfermedad limitada a la nariz, senos ipsilaterales y órbita	3/4	75
III	Enfermedad involucra estructuras intracraneanas con leve o sin compromiso cognitivo	1/2	50
IV	Enfermedad involucra estructuras intracraneanas con compromiso de conciencia o hemicoplejía, enfermedad bilateral, necrosis de piel, compromiso palatino.	4/8	50

BIBLIOGRAFÍA

1. EDWARDS JE: Zygomycosis. In: Hoeprich PD ed. *Infectious diseases: A modern treatise of infectious processes*. Philadelphia, Harper and Row, 1983.
2. DESHAZO RD, O'BRIEN M, CHAPIN K, ET AL. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Nov; 123 (11): 1181-8
3. TALMI YP, GOLDSCHMIED-REOUVEN A, BAKON M, ET AL. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Jul; 127 (1): 22-31.
4. GILLESPIE MB, O'MALLEY BW JR, FRANCIS HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 May; 124 (5): 520-6.
5. PRABHU RM, PATEL R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004 Mar; 10 Suppl 1: 31-47.
6. AGUAD L, QUEZADA M, RAHAL M, ET AL. Mucormycosis rinosinusal en un paciente infectado por VIH. *Rev Chil Infectol* 2004; 21 (4): 345-50.
7. GREENBERG RN, SCOTT LJ, VAUGHN HH, ET AL. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004 Dec; 17 (6): 517-25.
8. SCHARF JL, SOLIMAN AM. Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host. *Laryngoscope* 2004 Sep; 114 (9): 1533-5.
9. PETRIKKOS G, SKIADA A, SAMBATAKOU H, ET AL. Mucormycosis: ten-year experience at a tertiary-care center in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Dec; 22 (12): 753-6.
10. ALOBID I, BERNAL M, CALVO C, ET AL. Treatment of rhinocerebral mucormycosis by combination of endoscopic sinus debridement and amphotericin B. *Am J Rhinol* 2001 Sep-Oct; 15 (5): 327-31.
11. VAN DEN SAFFELE JK, BOELAERT JR. Zygomycosis in HIV-positive patients: a review of the literature. *Mycoses* 1996 Mar-Apr; 39 (3-4): 77-84.
12. SHAH PD, PETERS KR, REUMAN PD. Recovery from rhinocerebral mucormycosis with carotid artery occlusion: a pediatric case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1997 Jan; 16 (1): 68-71.
13. FUNADA H, MATSUDA T. Pulmonary mucormycosis in a hematology ward. *Intern Med* 1996 Jul; 35 (7): 540-4.
14. GILLESPIE MB, O'MALLEY BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am* 2000 Apr; 33 (2): 323-34.
15. TARRAND JJ, LICHTERFELD M, WARRAICH I, ET AL. Diagnosis of invasive septate mold infections. A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol* 2003 Jun; 119 (6): 854-8.
16. KILPATRICK C, TRESS B, KING J. Computed tomography of rhinocerebral mucormycosis. *Neuroradiology* 1984; 26 (1): 71-3
17. STRASSER MD, KENNEDY RJ, ADAM RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996 Feb 12; 156 (3): 337-9.
18. HOSSEINI SM, BORGHEI P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005 May 13; 262 (11): 932-8.
19. PETERSON KL, WANG M, CANALIS RF ET AL. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997 Jul; 107 (7): 855-62
20. LUNA B, DREW RH, PERFECT JR. Agents for treatment of invasive fungal infections. *Otolaryngol Clin North Am* 2000 Apr; 33 (2): 277-99
21. AVET PP, KLINE LB, AND SILLERS MJ. Endoscopic sinus surgery in the management of mucormycosis. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 56-61
22. JIANY RS, AND HSU CY. Endoscopic sinus surgery for rhinocerebral mucormycosis. *Am J Rhinol* 1999; 13: 105-9.

Dirección: Dra. Maritza Rahal E.
Hospital Barros Luco Trudeau
E mail: mrahale@sochiorl.cl