

Mucormicosis en Pediatría

W M PÍA SPALLONI M., ANA CHÁVEZ P., CARMEN L AVILÉS L. y JOSÉ COFRÉ G.

Mucormycosis in Pediatrics

Mucormycosis is an infrequent infection caused by opportunistic fungi belonging to the Mucorales order; Mucoraceae family, whose characteristics are vascular invasion by hyphae, which determine thrombosis and tissue infarction. In general, it affects patients with underlying diseases and produces serious invasive and often fulminant infections. Some of the risk factors leading to mucormycosis are diabetic ketoacidosis, immunosuppressive therapy, leukemia and lymphomas with prolonged neutropenia. Various clinical presentations are described, relating to anatomical site involved, being the rhinocerebral site, the most frequent one, specially in diabetic patients. Although this infection has a high morbidity and mortality, its prognosis has improved the last years, relating to therapeutic measures like correction of predisposing conditions, use of amphotericin B and early aggressive surgery. It is very important to suspect this infection in patients with predisposing conditions so an early diagnosis can be made.

Key words: Mucormycosis; Zygomycosis; Pediatrics; Diagnosis; Treatment

Introducción

También llamada phycomycosis o zigomicosis, (aunque este segundo término es más amplio y engloba además a infecciones causadas por *Entomophthorales*), es una afección causada por hongos saprófitos aeróbicos, generalmente no patógenos para el hospedero inmunocompetente^{1,2}. El desarrollo de enfermedad depende del estado inmune del huésped; los macrófagos y neutrófilos parecen ser el componente primario de la respuesta inmune contra estos microorganismos, previniendo la germinación de las esporas inhaladas³.

El sello de la mucormicosis es la invasión vascular por hifas que conduce a la trombosis arterial, infarto secundario, trombosis venosa y hemorragia consecuente. Las razones de la afinidad del hongo por el tejido vascular son desconocidas y materia de especulación^{2,5}.

Etiología

Todos los agentes de mucormicosis pertenecen al orden *Mucorales*. Los agentes etiológicos

descritos en el hombre son *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microsporus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Saksenaea vasiformis*, *Mucor circinelloides*, *Mucor ramosissimus*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*, *Apophysomyces elegans*, *Cokeromyces recurvatus* y *Syncephalastrum racemosum*.¹⁻⁴

Los hongos del Orden Mucorales son microorganismos no fastidiosos que crecen en un rango de temperatura de 25 a 55° C, aeróbicos y demoran 2 a 5 días en formar colonias visibles a ojo desnudo. Las colonias tienen aspecto lanudo, a menudo parecen tenues puntos negros. Las especies de estos géneros desarrollan estolones, rizoides (en *Rhizopus*, *Absidia* y *Rhizomucor*) y el esporangio contiene en su extremo miríadas de esporangiosporas de 3-6 mm de diámetro cada una, que sirven como la forma de diseminación al medioambiente. La observación directa del tejido extraído, tratado con KOH al 10%, permite apreciar formas irregulares, hifas características largas y con ancho de 10 a 30 µm, no septadas, que adoptan a menudo formas curvas o de cintas ramificadas en ángulo recto (Figura 1), disposición que permite el libre flujo de núcleos y

Hospital Militar del General Luis Felipe Brieba Arán (WMPSM)

Hospital Dr. Exequiel González Cortés (ACP)

Hospital San Borja Arriarán (CLAL)

Hospital Luis Calvo Mackenna (JCG)

Recibido: 1° septiembre 2003

Aceptado: 14 octubre 2003

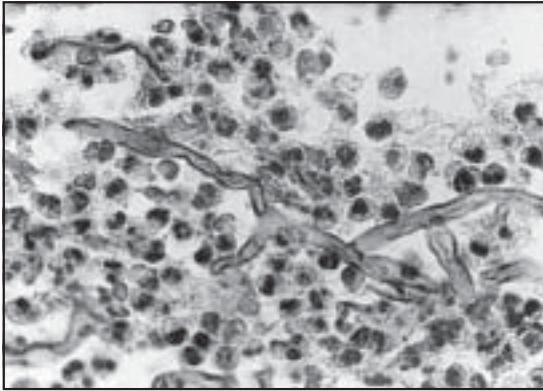


Figura 1.

organelos citoplasmáticos; por esta razón se desarrollan rápidamente en los medios de cultivo habituales^{3,4}. Las muestras clínicas deben ser sembradas en agar Sabouraud con antibacterianos para inhibir la flora bacteriana acompañante, sin ciclohexamida, e incubadas a dos temperaturas, ambiental y a 37° C⁴. El fierro actúa como un factor de multiplicación *in vitro*, tal como sucede con muchos microorganismos.

En mucormicosis los agentes más frecuentemente aislados son miembros de la familia *Mucoraceae* (Tabla 1), específicamente *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Absidia* y dentro del género *Rhizopus*, *R. oryzae*, seguido de *R. microsporus* var. *rhizopodiformis*; en pacientes pediátricos los agentes etiológicos identificados han sido fundamentalmente *Rhizopus* sp y esporádicamente *Absidia* sp^{2,5,6}.

Tabla 1. Clasificación de los Zygomycetes

Zygomycetes (clase)
↓
Mucorales (orden)
↓
Mucoraceae (familia)
↓
Rhizopus
Absidia
Rhizomucor
Mucor
Apophysomyces

Epidemiología

Son microorganismos ubicuos y la exposición a las esporas de estos hongos es inevitable; la baja frecuencia de infecciones observadas en la práctica clínica revela su baja virulencia⁷. Las *Mucoraceae* no forman parte de la flora microbiana residente del hombre, ocasionalmente se cultivan desde la piel o mucosas de pacientes hospitalizados⁸.

La mucormicosis, tiene una amplia distribución geográfica ya que los agentes causales son ubicuos encontrándose en vegetales en descomposición, semillas y frutas, pan añejo, suelo, excretas animales, o en cualquier sustrato que contenga carbohidratos, donde esporula abundantemente siendo transportada a distancia en el aire^{3,4}; han sido identificados incluso en el medio ambiente hospitalario lo que representa, al igual que *Aspergillus* sp, una amenaza para la población de pacientes inmunocomprometidos^{8,9}. Las esporangiosporas pueden ser vehiculizadas en el medio hospitalario por corrientes de aire o por objetos en contacto directo con los pacientes, hay varios reportes de colonización de piel y mucosas y de enfermedad por el uso de bajalenguas de madera contaminados¹⁰.

La mucormicosis debe entenderse como una enfermedad de muy baja frecuencia. En adultos ésta ha sido estimada 10 veces menor que la aspergilosis, aunque en la medida que aumentan los hospederos propicios para su proliferación, ya se observa una mayor incidencia¹⁰. La literatura médica nacional es escasísima acerca de esta patología; en los últimos 20 años encontramos: en 1985 dos casos de mucormicosis orbitaria y cerebral en adultos comunicados por J. Cox et al¹¹ y un caso de mucormicosis orbitaria en un adulto diabético, por F. Villarroel¹²; en 1987 un reporte anátomo-clínico de 17 casos en adultos por D. Oddó y cols y que abarca 10 años de pesquisa de la enfermedad en servicios de Anatomía Patológica en hospitales de la ciudad de Santiago causando el deceso en 15 de ellos¹³; en 1991 un caso de mucormicosis pulmonar en paciente adulto inmunocomprometido, publicado por R. Gacitúa et al¹⁴; en 1999 M. Bravo et al comunicaron 4 casos de mucormicosis rinocerebral en adultos¹⁵; en 2001 P. García y cols comunicaron su experiencia en dos pacientes adultos ensayando una técnica diagnóstica –blanco de calcoflúor– en esta afección¹⁶; en 2003 un caso de mucormicosis rinosinusal en un adulto diabético reportado por H. Bertin.¹⁷

No hay menciones previas en la literatura médica chilena de casos pediátricos. En este núme-

ro de la revista los autores de esta revisión presentamos por separado cuatro casos pediátricos ocurridos en los últimos 6 años¹⁸⁻²¹.

Patogenia

La infección se adquiere por inhalación de esporas, las que colonizan los senos paranasales y el nasofarinx; ocasionalmente se puede adquirir por ingestión inadvertida o inoculación cutánea de esporas. No se ha documentado transmisión persona a persona³. Estos hongos muestran alta afinidad por las zonas aireadas del cuerpo, por su metabolismo aeróbico; ello explicaría, en parte, su predilección por el tracto respiratorio y su afinidad por las arterias.

Entre los factores que aparecen constantemente citados como favorecedores de la enfermedad están: la acidosis metabólica, la cetoacidosis diabética y el uso de desferoxamina; condiciones todas en que se produce un incremento del ión Fe^{+++} libre en el plasma que, como fuera señalado, actúa como factor estimulante del crecimiento y multiplicación de los hongos de esta familia. En la acidosis metabólica y diabetes descompensada, la disminución del pH permite la liberación del Fe^{+++} acoplado a la transferrina plasmática.²² También se ha invocado para explicar la mayor incidencia de esta enfermedad durante episodios de cetoacidosis diabética, la presencia de una enzima ketoreductasa en el hongo, enzima que permitiría la utilización de los cuerpos cetónicos circulantes durante la descompensación diabética.²² A su vez, la desferoxamina, utilizada como agente quelante del Fe^{+++} en sujetos que tienen depósitos tisulares patológicos del metal (por ejemplo pacientes con hemocromatosis, politransfundidos o hemodializados), desprende y captura este Fe^{+++} para eliminarlo por vía fecal y urinaria, lo que expone al paciente colonizado a desarrollar enfermedad. Además el hongo es capaz de utilizar la desferoxamina como un sideróforo en su propio beneficio incrementando su viabilidad^{23,24}. No se han descrito toxinas propias para este grupo de hongos.

La capacidad fagocítica de neutrófilos y macrófagos es un factor defensivo primordial contra la enfermedad; así, en personas con neutropenia prolongada se facilita la invasión de mucosas y tejidos. Los macrófagos alveolares inhiben también la esporulación habiéndose comprobado que en los pacientes con cetoacidosis diabética este mecanismo defensivo está inhibido²⁵. Por otra parte, en sujetos con deficiencias del sistema inmune celular (por ejemplo linfomas), existe

mayor susceptibilidad que en la población general para contraer mucormicosis; no se conoce bien cómo la inmunidad celular protege contra la invasión por estos hongos.

La mucormicosis ocasiona inflamación aguda o crónica de los tejidos. Las hifas invaden los tejidos y especialmente las paredes de los vasos sanguíneos y su lumen "en busca de oxígeno", con propensión a producir trombosis y necrosis; además, del foco primario se pueden desprender émbolos sépticos hacia cualquier parte del organismo^{1,2}. En la forma rinocerebral la enfermedad puede progresar hacia el cerebro a lo largo de las raíces nerviosas, o por extensión directa, a través del fondo de la órbita. El traumatismo de piel y mucosas es un factor casi constante en los reportes de infecciones cutáneas, de la vía respiratoria alta e intestinal.

Otras enfermedades y/o condiciones que se han asociado con mucormicosis son leucemia en fase de neutropenia prolongada, linfoma y síndrome mielodisplásico, tratamiento inmunosupresor, terapia corticoesteroidal, trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos, pacientes quemados (en los que mucor generalmente compromete la piel), prematuridad e infección por VIH^{1,2,7,26,27}.

Manifestaciones clínicas

Se describen seis formas clínicas de mucormicosis: *cutánea*, *gastrointestinal*, *pulmonar*, *rinocerebral*, *diseminada* y una forma *miscelánea*, que engloba localizaciones como endocarditis, miocarditis, meningitis, absceso cerebral, endoftalmitis, cistitis, peritonitis, osteomielitis, artritis, miositis y pielonefritis¹⁻³.

En niños se han descrito principalmente las formas cutánea e intestinal en neonatos y las formas pulmonar y rinocerebral en pacientes diabéticos e inmunocomprometidos^{2,26,27}.

Mucormicosis cutánea primaria

Bajo el concepto de primario se excluyen las infecciones metastásicas de piel.

Se han descrito dos formas de presentación: superficial y gangrenosa o subcutánea.

*Mucormicosis superficial*²⁶. Se presenta en pacientes inmunocompetentes, en quienes un traumatismo facilita la penetración del hongo a través de la piel, donde se replica en forma lenta causando un área de necrosis relativamente circunscrita; se inicia como vesículas o pústulas que pronto se transforman en úlceras o escaras. Se ha descrito en neonatos con venopunciones, catéteres

umbilicales intravasculares, en asociación con uso de monitores cutáneos, en pacientes quemados, heridas operatorias e intubación endotraqueal prolongada. En estos casos la humedad local y el calor ambiental propio del medio hospitalario favorecen la proliferación del hongo.

Mucormicosis gangrenosa o subcutánea. Se inicia en forma semejante a la anterior pero la ulceración y la extensión regional son rápidas comprometiendo músculos, tendones y hueso; pueden diseminarse por vía sanguínea teniendo un curso fulminante. Se ha descrito preferentemente en pacientes inmunocomprometidos y diabéticos^{1,27,28}.

Mucormicosis gastrointestinal

Se presenta en pacientes desnutridos, aclorhídricos o inmunocomprometidos. Puede manifestarse como un cuadro de abdomen agudo de inicio insidioso y en el examen físico o por imagenología percibirse una masa abdominal; se ha descrito invasión de otras vísceras y perforación intestinal con peritonitis secundaria. La mucormicosis gastrointestinal debería plantearse en neonatos con enterocolitis necrosante que no mejora con las medidas médicas y quirúrgicas habituales²⁷.

Mucormicosis pulmonar

Es más frecuente en pacientes con las siguientes condiciones clínicas: inmunocomprometidos, neoplasias hematológicas o trasplantes de precursores hematopoyéticos y neutropenia severa, corticoterapia prolongada^{7,29}. Menos frecuentemente se ha reportado en pacientes diabéticos, sometidos a trasplante renal, infectados por VIH, e incluso en huéspedes inmunocompetentes^{2,29-34}. La zigomicosis pulmonar puede ocurrir también como parte de una infección diseminada y raras veces después de una enfermedad rinocerebral^{1,34}. Se produce por inhalación de esporas del medio ambiente, el hongo suele colonizar inicialmente las cavidades perinasales en forma silenciosa y luego descender hacia el tracto respiratorio inferior. Allí daña las paredes bronquiales, el tejido peribronquial y provoca trombosis e infarto pulmonar, determinando extensa necrosis e invasión del tejido vascular, infartos con diseminación al resto de los pulmones y tejidos extra pulmonares; puede invadir por vecindad al pericardio, miocardio, vena cava superior y diafragma, lo que explica la hemoptisis masiva, manifestación característica de esta enfermedad^{14,35,36}.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, fiebre moderada, tos productiva, hemoptisis, disnea y dolor torácico.

Existe una amplia gama de presentaciones morfológicas: nódulo solitario, consolidación lobar, segmentaria, cavitaria o bronconeumonía, absceso pulmonar, mediastinitis fibrosante, obstrucción de vena cava superior y linfadenopatía cervical³⁷⁻³⁹. La radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares o masas nodulares, que se localizan de preferencia en los lóbulos superiores³⁹. Puede también mostrar consolidación y lesiones cavitarias. La presencia del signo de "aire en creciente" (aire entre una lesión parenquimatosas radiodensa y tejido pulmonar normal) parece asociarse significativamente a un riesgo mayor de hemoptisis masiva. Las efusiones pleurales son infrecuentes, (6-8%)³⁹.

La TAC de tórax revela el "signo del halo" (baja atenuación alrededor del infiltrado) y reforzamiento en anillo después de la administración de medio de contraste y también el signo de "aire en creciente", que es altamente sugerente de patógeno fúngico oportunista⁴⁰.

En pacientes neutropénicos la zigomicosis pulmonar es similar a la aspergilosis. Son frecuentes las infecciones mixtas, en 32 a 39% de los pacientes con mucormicosis pulmonar se ha descrito concomitancia con infecciones bacterianas o virales, cifra que puede elevarse hasta 83% en pacientes oncológicos.

El diagnóstico de zigomicosis pulmonar se basa frecuentemente en la morfología de los elementos micóticos debido al bajo rendimiento de los cultivos, siendo la muestra obtenida por fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar la más utilizada⁴¹. El examen histopatológico de biopsias o piezas quirúrgicas confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos y permite diferenciar zigomicosis de otras infecciones fúngicas^{1,2,7,39}.

La letalidad en series que incluyen niños es alrededor de 50%, teniendo mejor pronóstico los pacientes tratados en forma combinada médico-quirúrgica^{29,31,34}.

Mucormicosis rinocerebral

En la población adulta es más frecuente en pacientes diabéticos mal controlados, con cetoacidosis^{1,11,34}. En niños la pesquisa de reportes en la literatura médica es escasísima y en su mayoría corresponden a pacientes con cáncer.

En esta localización se comprometen los vasos y nervios orbitarios y, eventualmente, los senos cavernosos. La infección se extiende a lo largo de las estructuras vasculares y neuronales e infiltra las paredes de los vasos sanguíneos. La infección horada las paredes óseas de las cavidades paranasales (CPN), extendiéndose hacia la órbita y el área retro orbitaria, pudiendo compro-

meter el cerebro^{1,42}. Es común la invasión de nervios, vasos sanguíneos, cartílago, hueso y meninges y la trombosis por invasión directa del hongo. En etapas avanzadas de la infección se puede producir trombosis del seno cavernoso, arteria carótida y vena yugular^{1,2,42}.

El término rinocerebral, que implica compromiso de senos paranasales, se emplea cuando se detecta compromiso de este espacio, haya ocurrido o no la invasión del SNC, por el eminente riesgo de que así ocurra.

Los síntomas iniciales son inespecíficos lo que dificulta el diagnóstico precoz¹. Las formas más frecuentes de presentación son: dolor de la cara (maxilar, periorbitario o retro orbitario), rinorrea purulenta, epistaxis e hipoestesia nasal; cefalea y letargia en casos avanzados. Son signos acompañantes la visión borrosa, diplopia, proptosis, amaurosis uni o bilateral, úlcera del paladar y convulsiones o alteración de conciencia¹. Una vez instalado el cuadro, se describe una tríada clásica constituida por: ceguera, oftalmoplejía y celulitis periorbitaria¹.

Al examen físico el paladar y los cornetes pueden tener un aspecto gris o eritematoso, compromiso que puede progresar hacia la formación de una masa necrótica o ulceración; pese a ello, la mucosa sangra muy escasamente por la trombosis vascular antes referida. El compromiso neurológico se expresa como parálisis de los nervios craneanos: II, III, IV y VII y compromiso de conciencia en grado variable, desde letargia a coma, causado por el edema cerebral y compromiso vascular^{1,2,42}.

La radiografía de cavidades paranasales (CPN) revela velamiento de los senos, pudiendo evidenciarse un nivel hidroaéreo. La TAC confirma el compromiso sinusal y puede documentar la destrucción ósea e invasión de la órbita. Además puede revelar trombosis del seno cavernoso, cerebritis y edema cerebral. La RM muestra estas alteraciones en forma más precoz que la TAC teniendo mayor sensibilidad para definir el compromiso vascular. El LCR habitualmente es normal¹.

Las complicaciones son: trombosis de vasos intracraneales (seno cavernoso, arteria carótida interna, vena yugular); infarto y necrosis de tejido cerebral; secuelas estéticas post cirugía y neurológicas^{1,2,34,42}.

Diagnóstico diferencial en mucormicosis

El diagnóstico diferencial de la mucormicosis cutánea superficial debe plantearse con lesiones necróticas bacterianas, principalmente infeccio-

nes por *Streptococcus pyogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*. Un elemento que aumenta la sospecha etiológica es su lenta progresión, en días, a diferencia de lo que ocurre en las lesiones de causa bacteriana que en pocas horas crecen y comprometen el estado general del paciente.

Mucormicosis rinocerebral es una entidad dramática y distintiva, que puede ser confundida con trombosis del seno cavernoso, celulitis orbitaria bacteriana, aspergilosis rinocerebral o pseudallescheriosis.

La mucormicosis pulmonar debe diferenciarse de neumonía por bacterias gram negativas, aspergilosis y pseudallescheriosis; para ello es necesario recurrir a métodos invasores de obtención de muestras: LBA o biopsia pulmonar.

La mucormicosis gástrica puede asemejarse a la candidiasis por su habilidad de crecer en la superficie de úlceras. *Candida* sp provoca esofagitis y no es frecuente que cause perforación de víscera^{2,34}.

Diagnóstico etiológico

Los exámenes generales de laboratorio son inespecíficos y no permiten sospechar la etiología; contribuyen sí a definir y monitorizar los factores causales.

El diagnóstico de compromiso tisular se confirma al demostrar la presencia de hifas invadiendo tejidos en muestras obtenidas por biopsia quirúrgica y, en caso de afectación de pulmones o hígado, mediante LBA y punción aspirativa respectivamente.

El examen microscópico de tejidos fijados puede efectuarse mediante tinciones de hematoxilina-eosina, PAS, o metenamina plata (Gomori-Grocott). Se puede implementar un diagnóstico rápido con proyección clínica (diagnóstico intraoperatorio) mediante la tinción de blanco-calcoflúor combinada con fluorescencia¹⁶. El diagnóstico diferencial morfo e histopatológico con otras especies de hongos filamentosos se detalla en la Tabla 2. Estos criterios permiten identificar una infección por hongos de la orden *Mucoraceae*, siendo importante su diferenciación con *Aspergillus* sp, de mayor prevalencia y con *Fusarium* sp, hongo emergente en nuestro medio.

El cultivo desde el sitio de la lesión es útil, pero más lento que el informe histopatológico. El cultivo de senos paranasales puede ser positivo, sin embargo no confirma el diagnóstico, porque puede reflejar colonización. En la forma diseminada los hemocultivos y urocultivos son habitualmente negativos.

Tabla 2. Morfología e histopatología de Zygomycetes y otros hongos filamentosos⁽¹⁾

Morfología	Zygomycetes	Otros hongos filamentosos*
Elemento fúngico	Hifas	Hifas
Características de las hifas		
• Ancho	anchas (15-20 µm)	estrechas (4-5 µm)
• Septos	Aseptadas	Septos característicos
• Paredes	Irregulares	Paralelas
Ramificaciones	Generalmente perpendicular	Generalmente agudas
Blastoconidias	Ausente	Ausente
Esporulación	Generalmente ausente ***	Ausente **
Angioinvasión	Presente	Presente

* Incluye *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Pseudallescheria boydii*.

** Puede estar presente si espacio infectado comunica con aire.

*** Hay informes de formación de clamidoconidia en tejido en cuatro casos de zigomicosis.

⁽¹⁾: Adaptado de ref 28

Hacer el diagnóstico de especie es habitualmente difícil y hasta ahora no parecía tener mayor trascendencia clínica; sin embargo, existen diferencias significativas de susceptibilidad *in vitro* de los distintos géneros y especies de la familia *Mucoraceae* a los azoles, lo que podría traducirse dentro de los próximos años en importantes decisiones terapéuticas⁴³.

Se ha intentado desarrollar técnicas de inmunodiagnóstico (inmunodifusión y EIA) que han resultado poco sensible, inespecíficas y falsamente positivas en pacientes con aspergilosis y candidiasis.

Se ha ensayado la detección del genoma de estos hongos mediante RPC; se espera que, a futuro, el mayor desarrollo de estas técnicas de biología molecular permitan un diagnóstico precoz impactando en un mejor pronóstico.

Tratamiento

Se basa en tres pilares fundamentales: tratamiento de la enfermedad de base, terapia antifúngica sistémica y cirugía^{1,2,34,44,45}.

Tratamiento de la enfermedad de base

Deben modificarse las condiciones que favorecen esta infección, como la hiperglicemia y la cetoacidosis diabética, o suspender o disminuir al mínimo la terapia inmunosupresora. Se ha ensayado el uso de factores estimulantes de colonias, basado en que neutrófilos tratados con estos factores han mostrado *in vitro* mayor actividad contra *Aspergillus*, *Candida* y *Mucor*, por mejoría del estallido respiratorio^{46,47}.

Terapia antifúngica sistémica

Anfotericina B: con efecto fungistático para *Mucor*, es el único fármaco recomendado hoy en día. Su actividad *in vitro* sobre las distintas especies es uniforme, con CIM₉₀ que oscilan entre 0,25 y 1 µg/ml; al momento actual no hay fármacos que hayan superado su actividad *in vitro* ni que hayan sido tan ensayados en clínica como la anfotericina B⁴³. Existe al menos un reporte anecdótico de resistencia *in vitro* de *Rhizopus* sp a anfotericina B relacionado con fracaso clínico, situación que parece ser, por ahora, excepcional⁴⁸.

La respuesta terapéutica a anfotericina B deoxicolato está limitada por la deficiente capacidad inmune del hospedero, sus condiciones metabólicas locales de hipoxia y acidosis, y por la poca penetración del fármaco en un terreno con oclusión arterial y trombosis venosa. Sin embargo, la introducción de anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de la mucormicosis mejoró sustancialmente el pronóstico de la enfermedad que, antes de ella y pese a la cirugía radical, era casi uniformemente fatal. Parfrey hizo notar la mejoría en la supervivencia de la enfermedad neurológica en adultos de 6 a 73%, desde antes a después de la introducción del tratamiento con anfotericina B⁴⁵.

Dosis de anfotericina B: en niños se cita reiteradamente una dosis total de 30 mg/kg, que ha sido establecida en forma empírica dada la baja casuística de mucormicosis en esta edad, lo que ha impedido hacer estudios comparativos; se recomienda administrar entre 1,0 y 1,5 mg/kg/día. En adultos se ha relacionado un mejor pronóstico con una dosis total de 2 gramos de

anfotericina B. El requisito para poner término a la terapia antifúngica es la resolución clínica/imagenológica de las lesiones.

La adición a la anfotericina B de otros fármacos para obtener efecto sinérgico, es controvertido y no recomendado en la actualidad³⁴.

La introducción al uso clínico de formas lipídicas y liposomales de anfotericina B ha permitido elevar sus dosis a 3, 5 y hasta 10 mg/kg/día aumentando su concentración tisular, alcanzando antes una mayor impregnación del organismo y mejorando la tolerancia del fármaco. La experiencia publicada con estas formas de anfotericina B es mayor en adultos y escasamente encontramos un caso de mucormicosis en pediatría tratado exitosamente con anfotericina B complejo lipídico (ABLC)⁴⁹.

Azoles. En general, tienen menor actividad sobre mucor que la anfotericina B. En evaluaciones recientes QN Sun et al y E. Dannaoui et al, coinciden en que *in vitro* la mayor actividad la tienen posaconazol con CIM₉₀ de 1,0 µg/ml (rango 0,06-8,0 µg/ml) y, en menor grado, itraconazol con CIM₉₀ de 8 µg/ml (rango 0,03-32,0 µg/ml) mientras que voriconazol y fluconazol son definitivamente inactivos presentando CIM₉₀ elevadísimas^{50,51}.

De estas mediciones *in vitro* se desprende que *Absidia* sp tiene la mayor susceptibilidad a posaconazol e itraconazol y que *Rhizomucor* sp tiene la máxima refractariedad; de aquí surge el interés terapéutico en identificar el género y especie de Mucor en cada paciente⁵¹.

Hay contados reportes hasta ahora, en la literatura médica, del empleo clínico de posaconazol en mucormicosis lo que no permite recomendar aún su indicación asociado a anfotericina B y menos, en su reemplazo. Recientemente se describió un adulto diabético, sometido a trasplante cardíaco y renal simultáneos, que desarrolló una infección mediastínica por *Rhizopus* sp refractaria a anfotericina B en el que se ensayó posaconazol como monoterapia, logrando su curación^{52,53}.

Equinocandinas: anidulafungin, caspofungin, y micafungin, constituyen una nueva clase de lipopéptidos semisintéticos, que inhiben la síntesis del 1,3-b glucano, polisacárido de la pared celular de muchos hongos patógenos. Por este mecanismo de acción, tienen potencial uso en combinación con otros antifúngicos. Las tres equinocandinas tienen propiedades farmacológicas similares, con potente acción fungicida, *in vitro*, sobre *Candida* spp, y potente acción inhibitoria sobre *Aspergillus* spp, con eficacia demostrada en animales. Lamentablemente son inactivos contra *Zygomycetes*⁵⁴.

Cirugía

Debe ser agresiva y precoz. Se requiere debridamiento extenso con remoción de todo el tejido infectado y necrótico, drenando las colecciones líquidas y abscesos; si es necesario, deben repetirse los aseos quirúrgicos.

Con frecuencia la mucormicosis rinocerebral exige para su curación de la enucleación del globo ocular y evisceración del contenido necrótico de la órbita y palatetectomía^{1,34,55}.

El tratamiento quirúrgico de la mucormicosis cutánea debe apoyarse en biopsia rápida intraoperatoria para asegurar la obtención de bordes libres de micosis al efectuar las resecciones de tejidos^{26,28}.

Dada la gravedad y el mal pronóstico de esta enfermedad se han propuesto otras terapias como:

- Anfotericina B tópica, oxígeno hiperbárico^{1,2,34}.
- Cirugía sinusal endoscópica: se plantea que sólo podría tener un rol en el diagnóstico inicial, pero en general no se recomienda como terapia definitiva, a pesar que hay algunos reportes de casos tratados en forma exitosa con este tipo de cirugía⁴⁴. En este número de la revista publicamos, por separado, tres casos pediátricos de mucormicosis rinocerebral que recibieron un tratamiento quirúrgico de este tipo con resolución favorable de la infección^{18,20}; tal vez la edad de estos pacientes establezca una diferencia conceptual importante para el manejo en niños de esta rara afección.

Pronóstico

Hasta hace 20 años el pronóstico de esta infección era uniformemente fatal, posteriormente ha mejorado, aunque mantiene alta mortalidad. La sobrevida depende de varios factores, a saber: edad del paciente, enfermedad de base, localización de la infección, oportunidad del diagnóstico, reversión de los factores de riesgo de base, el uso oportuno de antifúngicos sistémicos y el tratamiento quirúrgico precoz y agresivo^{1,55}.

Profilaxis

Para un microorganismo tan ubicuo y a la vez de tan baja incidencia es difícil concebir una profilaxis exitosa en cualquier escenario ni parece prudente plantear una quimioprofilaxis primaria con antifúngicos. Algunos autores han practicado la fungoprofilaxis secundaria en pacientes oncológicos recuperados de mucormicosis y que

deben retomar una quimioterapia aplasiente, de manera similar a como se recomienda en candidiasis profunda y en aspergilosis.

Se ha recomendado específicamente para el medio hospitalario el empleo de filtros de aire en las unidades de aislamiento para pacientes severamente inmunocomprometidos⁵⁶. Una medida sencilla es evitar el uso de bajalenguas de madera en el examen de la mucosa oral en pacientes inmunocomprometidos, y en la inmovilización de las extremidades de neonatos prematuros.

Resumen

La mucormycosis es una infección infrecuente causada por hongos oportunistas que pertenecen al orden Mucorales, familia *Mucoraceae*, cuyas características son invasión vascular por hifas, lo que determina trombosis e infartos. En general afecta pacientes con enfermedades subyacentes y produce infecciones severas invasoras y a menudo fulminantes. Algunas condiciones de riesgo para contraer la mucormycosis son: cetoacidosis diabética, terapia inmunosupresora, leucemia y linfomas con neutropenia prolongada. Se describen varias presentaciones clínicas, según su localización anatómica, siendo la forma rinocerebral la más frecuente, especialmente en pacientes diabéticos. Aunque esta infección tiene una alta morbimortalidad, su pronóstico ha mejorado los últimos años, en base a medidas terapéuticas como la oportuna corrección de los factores predisponentes, uso de anfotericina B y una cirugía precoz y agresiva. Es muy importante sospechar esta infección en pacientes con factores predisponentes de manera de hacer un diagnóstico precoz.

Bibliografía

- 1.- Sugar A M. Chapter 249: Agents of mucormycosis and related. En Mandell G L, Bennett J E and Dolin R editors, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2685-94.
- 2.- Wiedermann B L. Zygomycosis. En: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Ralph D. Feigin - James D. Cherry editors. 4th edition, 1998. W.B.Saunders Company, Philadelphia. pp: 2354-60.
- 3.- Kwon-Chung K J, Bennett J E. Mucormycosis (Phycomycosis, Zygomycosis) En: Medical Mycology. Editorial Lea and Febiger 1992: 524-59
- 4.- Richardosn M D, Shankland G S. Chapter 98: *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* and Other Agents of Systemic and Subcutaneous Zygomycoses. Manual of Clinical Microbiology. Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, Michael Pfaller, Fred C. Tenover, Robert H. Yolken. 7th edition. ASM Washington DC 1997; 1242-58.
- 5.- Robertson A F, Joshi V V, Ellision D A, Cedars J C. Zygomycosis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 812-5.
- 6.- Amin S B, Ryan R M, Metlay L A, Watson W J. *Absidia corymbifera* infections in neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 900-2.
- 7.- Kontoyiannis D P, Wessel V C, Bodey G P, Rolston K V. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 851-6.
- 8.- Walsh T J, Pizzo P A. Nosocomial Fungal Infections: A classification for hospital-acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. *Ann Rev Microbiol* 1988; 42: 517.
- 9.- Weems J J Jr, Davis B, Tablan O C, Kaufman L, Martone W J. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. *Infect Control* 1987; 8: 71-5.
- 10.- Holzel H, Macqueen S, MacDonald A, Alexander S, Campbell C K, Jonson E M, Warnock D W. *Rhizopus microsporus* in wooden tongue depressors: a major threat or minor inconvenience? *J Hosp Infect* 1998; 38 (2): 113-8.
- 11.- Cox J, Corona S, Donoso S. Mucormycosis orbitaria y cerebral en dos pacientes diabéticos. *Rev Méd Chile* 1985; 113 (4): 341-4.
- 12.- Villarroel F. Mucormycosis orbitaria (ficomicosis, zigomicosis). *Arch Chil Oftalmol* 1985; 42 (2): 61-5.
- 13.- Oddó D, Lobos T, Riquelme R, Thompson L, Acuña G. Zigomicosis: Estudio anatómico-clínico y micológico de 17 casos. *Rev Méd Chile* 1987; 115: 314: 8.
- 14.- Gacitúa R, Chuecas F, Grebe G, Lira P, Rosenberg H. Hemoptisis masiva en un paciente inmunocomprometido. *Bol Esc Med* 1991; 20 (1): 66-9.
- 15.- Bravo M, Ferrer S, Rtchard M, Trujillo S. Mucormycosis rinocerebral. Comunicación de cuatro casos. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 712-8.
- 16.- García P, Beltrán C, Guzmán AM, León P, Arredondo M, Fonseca X. Diagnóstico rápido de dos casos de mucormycosis con tinción de blanco de calcoflúor. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 285-90.
- 17.- Bertin H. Mucormycosis rinosinusal. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2003; 63: 122-6.
- 18.- Wicki M A, Borel A C, Villarroel C M, Cofré G J. Curación de mucormycosis rinocerebral en un paciente pediátrico con leucemia activa. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 48-52.
- 19.- Chávez P A y Rahal E M. Mucormycosis rinocerebral en un niño diabético. Tratamiento conservador. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 57-60.
- 20.- Spalloni M WMP, Glaser K P, Verdugo L P. Mucormycosis rinocerebral: sobrevida a largo plazo. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 53-56.
- 21.- Pamela Silva G P y Avilés L CL. Mucormycosis pulmonar. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 61-64.
- 22.- Artis W M, Fountain J A, Delcher H K, Jones H E. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferring and iron availability. *Diabetes* 1982; 31: 1109-14.
- 23.- Boelaert J R, de Lochet M, Van Cutsen J et al. Mucormycosis during desferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. *In vitro and in vivo animal studies.* *J Clin Invest* 1999; 91: 1979-86.
- 24.- Abe F, Inaba H, Katoh T, Hotchi M. Effects of iron and desferoxamine on *Rhizopus* infections. *Mycopathologia* 1990; 110: 87-91.
- 25.- Waldorf A R. Pulmonary defense mechanisms against opportunistic fungal pathogens. *Immunol Sem* 1989; 47: 243-71.
- 26.- Oh D, Notrica D. Primary cutaneous mucormycosis in infants and neonates: Case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1607-11.

- 27.- Robertson A, Joshi V, Ellison D, Cedars J. Zygomycosis in neonates. *Pediatric Infect Dis J* 1997; 16: 812-5.
- 28.- Scheffler E, Miller G G, Classen D A. Zygomycosis infection of the neonate upper extremity. *J Pediatr Surg* 2003; 38: E21.
- 29.- Lee F Y, Mossad S B, Adal K A. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301-9.
- 30.- Pagano L, Ricci P, Tonso A et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *GIMENA Infection Program. Br J Haematol* 1997; 99 (2): 331-6.
- 31.- Brown R B, Johnson J H, Kessinger J M, Seally W C. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: an urgent surgical problem. *Ann Thorac Surg.* 1992; 53 (5): 854-5.
- 32.- Latif S, Saffarian N, Bellovich K, Provenzano R. Pulmonary mucormycosis in diabetic renal allograft recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (2): 461-4.
- 33.- Nagy-Agren SE, Chu P, Smith G J, Waskin H A, Altice F L. Zygomycosis (mucormycosis) and HIV infection: report of three cases and review. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10 (4): 441-9. Review.
- 34.- González C, Rinaldi M, Sugar A. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002 ; 16 (4): 895-914.
- 35.- Pagano L, Ricci P, Tonso A et al and the Gimema Infection Program. Fatal hemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: An underevaluated cause of death in patient with acute leukaemia in haematological complete remission. A retrospective study and review of the literature. *Br J Haematol* 1995; 89: 500-5.
- 36.- Albeda S, Talbot G, Gerson S, Miller W, Cassileth P. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. *Am. Rev. Respir. Dis* 1985; 131: 115-20.
- 37.- Robertson B, Bautista M, Russell T. Fibrosing mediastinitis secondary to zygomycosis in a 22 month old child. *Pediatr Infect Dis Child J* 2002; 21: 441-2.
- 38.- Leong A S Y. Granulomatous mediastinitis due to rhizopus species. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:103-7.
- 39.- Tedder M, Spratt J, Anstadt M. Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-50.
- 40.- Potente G. CT findings in fungal opportunistic pneumonias: body and brain involvement. *Comp Med Imaging Graph* 1989; 13 (5): 423-8
- 41.- Glazer M, Nusair S, Breuer R, Lafair J, Sherman Y, Berkman N. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Chest.* 2000; 117 (1): 279-82.
- 42.- Earhart K C, Baugh W P. Rhinocerebral Mucormycosis. www.emedicine.com (update 10 enero, 2003) Accedido: 15/12/03.
- 43.- Diekema D J, Messer S A, Jones R N, Pfaller M A. Activities of caspofungin, posaconazol, ravuconazol, voriconazol and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3623-6.
- 44.- Shah P D, Peters K R, Reuman P D. Recovery from rhinocerebral mucormycosis with carotid artery occlusion: a pediatric case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 68-71.
- 45.- Parfrey N Z. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. *Medicine* 1986; 65: 113-23.
- 46.- García-Dfáz J B, Palau L , Pankey G A. Resolution of Rhinocerebral Zygomycosis associated with adjuvant administration of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *Clin Infect Dis* 2001; 32: e166-70.
- 47.- Casadevall A, Pirofski L. Adjunctive immune therapy for fungal infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1048-56.
- 48.- Barnert J, Behn W, Reich H. An amphotericin B resistant case of rhinocerebral mucormycosis. *Infection* 1985; 13: 48-50.
- 49.- Walsh T J, Seibel N L, Arndt C et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 702-8.
- 50.- Sun Q N, Fother hill A W, McCarthy D I, Rinaldi M G, Graybill J R. In vitro activities of posaconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of Zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (5): 1581-2.
- 51.- Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton J W, Meis J FGM, Verwirj P E and The Eurofung Network. *In vitro* susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 45-52.
- 52.- Tobon A M, Arango M, Fernández D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1488-91.
- 53.- Pfaller M A, Mecer S A, Boyken L, Hollis R J, Diekema D J. Posaconazole is a new triazole with in vitro and in vivo activity against zygomycosis. *Diag Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 241-4.
- 54.- Groll A H, Gea-Banacloche J C, Glasmacher A, Just-Nuebling G, Marschmeyer G, Walsch T J L. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17 (1): 159-91.
- 55.- Hamilton J F, Bartkowski H B, Rock J P. Management of CNS mucormycosis in the pediatric patient. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38: 212-5.
- 56.- Lueg E A, Ballagh R H, Forte V. Analysis of the recent cluster of invasive fungal sinusitis at the Toronto Hospital for Sick Children. *J Otolaryngol* 1996; 25: 366-70.

Correspondencia a:
W. María Pía Spalloni Macari
E-mail: wandapia@vtr.net