

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Manrique-Castaño S, Velásquez-Trujillo LA, Ángel-Correa M, Matta-Cortés L,

Bravo JH. Mucormicosis: un dulce enemigo. Una serie de casos. *Biomédica.*

2024;44 (2).

Recibido: 15-07-23

Aceptado: 06-03-24

Publicación en línea: 07-03-24

Mucormicosis: un dulce enemigo. Una serie de casos.

Mucormycosis: a sweet enemy. A case series.

Mucormicosis: un dulce enemigo.

Santiago Manrique-Castaño ¹, Luis Armando Velásquez-Trujillo ¹, Mariana Ángel-Correa ², Lorena Matta-Cortés ¹, José Humberto Bravo ³

1. Departamento de Medicina, Escuela de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Programa de Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia
3. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

Correspondencia:

Santiago Manrique-Castaño, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Teléfono (celular): 3216855921

santiago.manrique@correounivalle.edu.co

Contribución individual de los autores:

Santiago Manrique-Castaño y Luis Armando Velásquez-Trujillo: manejo y selección de los pacientes, revisión de la literatura y redacción del artículo.

Mariana Ángel-Correa: descripción de casos, realización del cuadro comparativo, revisión de la literatura y redacción del artículo.

Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos y la revisión crítica del contenido intelectual del artículo

La mucormicosis es una infección fúngica poco frecuente causada por hongos del orden Mucorales que se presenta en individuos inmunocomprometidos o con pérdida de la integridad de barrera de piel o mucosas. Se presentan en este reporte una serie de cuatro casos de mucormicosis rinocerebral atendidos en un hospital de tercer nivel de Cali-Colombia en un periodo de tres años. Los cuatro pacientes se presentaron con diferentes cuadros clínicos y tiempo de evolución. Todos tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de novo o previo, con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de ingreso > 10%, y en todos se descartó otras patologías que explicaran su inmunocompromiso. El diagnóstico se realizó con visualización directa de hifas hialinas cenocíticas de biopsias. El pilar del tratamiento fue la Anfotericina B liposomal junto con desbridamiento quirúrgico. Dos pacientes presentaron coinfección bacteriana. De los cuatro, uno firmó alta voluntaria sin completar tratamiento y uno falleció. Los dos pacientes restantes han asistido a controles con adecuada evolución.

Palabras clave: mucormicosis; diabetes mellitus; huésped inmunocomprometido; microbiología; micología.

Mucormycosis is a rare fungal infection caused by fungi of the order Mucorales that occurs in immunocompromised individuals or with loss of the skin or mucosa barrier integrity. This report presents a series of four cases of rhinocerebral mucormycosis presented at a third-level hospital in Cali-Colombia over a three-year period. All patients presented with case histories and time of evolution that differ from one to the other. All had a previous or de novo diagnosis of type 2 diabetes mellitus, with glycated hemoglobin (HbA1c) > 10% on admission, and other possible pathologies that could explain their condition were ruled out in all patients. The diagnosis was made with direct visualization of hyaline coenocytic hyphae on biopsies. The basis of treatment was liposomal Amphotericin B together with surgical debridement. Two patients presented bacterial coinfection. One asked for voluntary discharge without having completed treatment and another one died. The remaining two have attended controls with adequate evolution.

Key words: mucormycosis; diabetes mellitus; immunocompromised host; microbiology; mycology.

La mucormicosis (antiguamente zigomicosis), es una infección causada por hongos filamentosos del orden Mucorales. Puede causar infecciones potencialmente mortales en individuos inmunosuprimidos (1). Estos hongos son ubicuos y predominan en la materia orgánica en descomposición. Producen hifas largas en forma de cintas con diámetros irregulares, ocasionalmente tienen tabiques. Las esporas que liberan tienen un diámetro de 3-11 μm , se dispersan y pueden introducirse a través de piel lesionada o ser inhaladas, lo cual es el mecanismo más frecuente de infección (2).

El patógeno más frecuentemente encontrado es *Rhizopus spp.* en un 47%, seguido por *Mucor spp.* en un 18% y otros como *Lichtheimia spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Cunninghamella spp.*, *Apophysomyces spp.* y *Saksenaea spp.*(3). Los principales factores de riesgo son la pérdida de la integridad de la piel o mucosas, y el compromiso de la inmunidad celular. Las principales asociaciones reportadas son la diabetes mellitus mal controlada, las malignidades hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas, uso de inmunosupresores y la terapia con deferoxamina (1,3).

La localización de la infección puede involucrar el compromiso rino-orbita-cerebral (22%), pulmonar (14%), cutáneo (6%), y en otras localizaciones como sino-orbitaria, sinusitis pulmonar, digestiva y diseminada (4).

El tratamiento debe ser multidisciplinario y se basa en intervención quirúrgica con desbridamiento y aclaramiento de los bordes quirúrgicos, y el manejo con antifúngico. Con respecto al último, encontramos actividad in-vitro con anfotericina B, isavuconazol y posaconazol. Se han descrito diferentes combinaciones y el uso de equinocandinas en casos refractarios (2,3). La mortalidad varía entre un 40 y

80% dependiendo de la extensión anatómica, estado de inmunosupresión e inicio oportuno del tratamiento médico-quirúrgico (3).

Los reportes en Colombia son pocos, está descrita una frecuencia de 0.2 por 100.000 habitantes; el mayor compromiso es el rino-sino-orbita-cerebral, sin embargo en un 27% fueron reportados como infección de piel y tejidos blandos luego de erupciones volcánicas (4-6). En esta serie de casos reportamos 4 casos de mucormicosis en pacientes con al menos un factor inmunosupresor, con variabilidad en la clínica y el compromiso anatómico. El tratamiento antifúngico difirió en la mayoría de los casos, teniendo como base una inducción con anfotericina B. En el cuadro comparativo se encuentran en detalle las características, similitudes, y diferencias que presentó cada uno (cuadro 1).

Descripción de los casos

Paciente 1

Un hombre de 43 años, mestizo, con antecedente de obesidad e historia de 4 meses de dolor periorbitario derecho, eritema y edema palpebral ipsilateral. Previo al ingreso recibió aminopenicilinas y cefalosporina, por sospecha de celulitis preseptal con mejoría parcial y recurrencia de cuadro. Se realizó TAC de senos paranasales con hallazgos de pansinusitis crónica con destrucción de las paredes óseas del seno maxilar y de la pared lateral de la órbita derecha y hallazgos de secuestro óseo. Los laboratorios de ingreso revelaron una glucosa en 165 mg/dL y HbA1c de 11,09%.

Con el diagnóstico de diabetes mellitus de novo y bajo la sospecha de infección fúngica por el secuestro óseo, se realizó lavado, desbridamiento y toma de muestras del seno maxilar. Con KOH se demostró la presencia de hifas

cenocíticas, y la biopsia del maxilar derecho evidenció inflamación granulomatosa con necrosis extensa y presencia de hifas gruesas, cenocíticas; se interpretó como mucormicosis y se inició anfotericina B liposomal. El manejo de la diabetes mellitus se ajustó con insulinas. Luego de completar 12 días de manejo efectivo de anfotericina, el paciente firmó alta voluntaria a pesar de intervención realizada por equipo de psiquiatría.

Paciente 2

Masculino de 55 años, con cefalea hemicraneana frontal izquierda, ptosis palpebral y disminución de la agudeza visual ipsilateral. Tenía antecedente de asma, sin manejo médico dirigido, se automedicó con prednisona 50 mg/día de forma intermitente y salbutamol desde hacía tres años. La valoración encontró facies en luna llena, y fragilidad de la piel, además edema palpebral izquierdo, limitación parcial para todos los movimientos extraoculares del ojo izquierdo, anisocoria y sin percepción de luz en dicho lado.

En los laboratorios se documentó HbA1c en 10,52%. La resonancia mostró trombosis de seno cavernoso del lado izquierdo, engrosamiento de ambos nervios ópticos, proptosis bilateral y pansinusitis. Se tomó muestra de la lesión con reporte de hifas hialinas cenocíticas con ramificación de 90°, y en el cultivo con *Rhizopus spp.* Se diagnosticó una mucormicosis rino-sino-orbital. Se inició tratamiento con insulina y anfotericina B liposomal durante 5 semanas, y posteriormente posaconazol indefinido. En la cirugía se encontró necrosis de la mucosa septo nasal bilateral y bola fúngica en el etmoides. Se llevó a descompresión endoscópica de nervios ópticos, etmoidectomía y esfenoidectomía. Sin embargo,

en la evolución presentó pérdida de la agudeza visual bilateral, mejoró el compromiso local y continuó el manejo antifúngico de forma ambulatoria.

Paciente 3

Hombre de 57 años, antecedente de diabetes mellitus tipo 2 desde hacía 28 años con mala adherencia al tratamiento de su patología de base. Consultó por disminución de agudeza visual por ojo izquierdo y dolor odontogénico. El examen físico reveló oftalmoplejía en ojo izquierdo como se observa en la figura 1.

Además, presencia de placa blanca purulenta no dolorosa en paladar. La HbA1c de ingreso fue 16,21%. Se sospechó lesión en seno cavernoso y se realizó angioTAC y RMN de cabeza, en las que se descartaron lesiones vasculares y se evidenció compromiso intra orbitario izquierdo por edema con efecto de masa en tejidos periorbitarios, oclusión de la arteria central de la retina izquierda y ocupación en los senos paranasales con nivel hidroaéreo.

Se realizó cirugía endoscópica transnasal; con hallazgos de áreas necróticas y lesiones de aspecto fúngico en cavidad nasal, fosa infratemporal, piso de órbita y en senos paranasales. Se reportó múltiples hifas hialinas cenocíticas, en estudios patológicos, se diagnóstico mucormicosis y se inició manejo con anfotericina B liposomal y se realizó exenteración orbitaria izquierda. De igual manera se ajustó el manejo de su patología de base con insulinas en esquema basal-bolo. A pesar de manejo hubo progresión de extensión fúngica a base de cráneo, no fue posible la intervención neuroquirúrgica. Se adicionó al manejo caspofungina y posaconazol. Posterior a los múltiples lavados y desbridamientos quirúrgicos, el paciente egresó con posaconazol indefinido.

Paciente 4

Hombre de 53 años, consultó por presentar 30 días de una lesión ulcerada, necrótica, con exposición ósea en el paladar, acompañada de rinorrea y fiebre. Tenía antecedente de diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento. Se tomó biopsia de la lesión aislando estructuras micóticas descritas como hifas hialinas cenocíticas, se hizo diagnóstico de mucormicosis, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal y se llevó a desbridamiento y lavado de la lesión. Al ingreso se reportó hemoglobina glicosilada de 13,6% y una prueba de VIH negativa, los cultivos mostraron sobreinfección con *Enterobacter cloacae* y *K. pneumoniae*. Recibió insulina y antibióticos.

En la resonancia se evidenció compromiso inflamatorio y destrucción ósea de cavidades paranasales, celdillas etmoidales, senos esfenoidales y huesos maxilares. Había un defecto en el paladar blando y duro, realce subcutáneo en la región maxilar, peri oral e infraorbitaria izquierda. Se procedió a realizar maxilectomía bilateral, etmoidectomía anterior y posterior, con resección del piso de la órbita izquierda y de cornetes. Se indicó 22 días de anfotericina B como terapia de inducción e isavuconazol de forma indefinida. Sin embargo, pese a la mejoría local de la infección, el paciente falleció por sepsis, a causa de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina.

Consideraciones éticas

Los autores manifestamos que la información aquí descrita es veraz, no ha sido manipulada ni alterada, al igual que no se ha cometido plagio. Afirmamos que todos los autores incluidos han trabajado en el manejo de los pacientes y la redacción del manuscrito, así como ha habido una aprobación unánime de la versión final del mismo. Los autores nos comprometemos a no haber enviado una

copia del manuscrito a ninguna otra fuente editorial, congreso, etc. ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista. Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés, así como no haber recibido financiación de ninguna entidad, privada ni pública. Por último, aseguramos haber obtenido un consentimiento informado para la toma y publicación de la fotografía ilustrativa del paciente #3, después de haberle explicado claramente y en lenguaje sencillo sobre las intenciones académicas de las mismas y despejar dudas tanto a él como a su familiar.

Discusión

El diagnóstico de la mucormicosis es complejo, la infección es causada por más de 25 patógenos. El gold standard para el diagnóstico es el cultivo y la identificación histopatológica. Obtuvimos aislamiento en 1/4 de los pacientes, el cual reportó *Rhizopus spp.* Los estudios histopatológicos de coloración básica con hematoxilina y eosina acompañado de estudios complementarios de histoquímica evidenciaron un escaso infiltrado de tipo inflamatorio mixto de predominio linfoplasmocitario, áreas de necrosis, y hemorragia; y en todos los casos se identificaron hifas anchas que varían entre 5 a 20 micras de contornos irregulares y pleomórficas. El patrón de ramificación de estos es al azar, y aunque predomina en ángulo recto, algunas de ellas se observan colapsadas, organizadas en cordones o con doblamiento (figuras 2-5)(1). El bajo rendimiento en los cultivos se ha reportado en la literatura secundario a recuperación subóptima en los tejidos infectados, la friabilidad de las hifas, homogeneización de la muestra y el crecimiento lento en los medios de cultivo. Sin embargo, los hallazgos histopatológicos obtenidos son consistentes con la patología (2,4). El uso de

antígenos como galactomanano y Beta-D-glucano no son útiles en la mucormicosis. También se pueden usar técnicas moleculares, a través de reacción en cadena de la polimerasa, que detecten trazos del DNA del hongo (1,3).

En el cuadro 1 se describen los pacientes con mucormicosis diagnosticados en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Cali, desde el 2019 y las particularidades en su diagnóstico y tratamiento.

Los cuatro pacientes tenían diabetes mellitus mal controlada, con niveles de HbA1c > 10%, con un promedio de 12.8% y valores de glicemia al ingreso mayores de 250 mg/dL. Este es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la mucormicosis, adjudicándosele en gran parte la disfunción fagocítica que puede favorecer a la infección por Mucorales. La disfunción de polimorfonucleares en pacientes diabéticos se caracteriza por una disminución en su quimiotaxis, diapedesis, y disminución en producción de superóxidos (7). Se ha descrito también el aumento de la expresión de la proteína regulada por glucosa 78 (GRP78) en pacientes diabéticos, un receptor endotelial que favorece la invasión fúngica por Mucorales mediante un mecanismo endocítico; siendo la angiainvasión uno de los mayores factores de virulencia en la mucormicosis (8).

El principal mecanismo de defensa del hospedero ante la invasión por Mucorales es mediado inicialmente por la respuesta inmune innata, en primera medida por los macrófagos tisulares, los cuales fagocitan las esporas para evitar la formación de hifas. Ante un fallo en este mecanismo, los neutrófilos intentan contener la infección mediante la fagocitosis de hifas y el estallido respiratorio (7,9). La activación de los receptores reconocedores de patrones como lo son el TLR-2 en

R. oryzae favorece la producción de citoquinas proinflamatorias, predominantemente IL-6 y TNF- α (8). Entre otros mecanismos que favorecen el crecimiento fúngico de los Mucorales presentes en pacientes diabéticos se encuentra la hiperglucación de proteínas secuestradoras del hierro, causando un aumento del hierro libre en suero, lo cual incrementa el crecimiento de hifas (2,9). Los mecanismos de inmunosupresión descritos en la hiperglicemia persistente incluyen supresión en la producción de citoquinas, defectos en la fagocitosis y disfunción de las células del sistema inmune (10). Uno de los pacientes además presentaba uso crónico de esteroides, los cuales se asocian a hiperglicemia y alteración del sistema inmune (11). *Rhizopus spp*, de igual manera, tienen la enzima cetona reductasa que favorece el crecimiento fúngico en ambientes acidóticos y ricos en glucosa, como se puede presentar en pacientes con cetoacidosis diabética, aunque cabe resaltar que ninguno de los casos aquí presentados cursó con dicha condición (11).

Como se evidencia en nuestros casos, el tratamiento de la mucormicosis implica una combinación de desbridamiento quirúrgico de los tejidos afectados y terapia antimicótica (12). En el 100% de nuestros casos se realizó manejo quirúrgico. Es necesario el control de los factores que predisponen a la infección, que en todos los casos fue la hiperglicemia. En el caso #3 el control glucémico fue difícil, lo cual se correlacionó con progresión de la infección durante la hospitalización a pesar del manejo antimicótico concomitante. En nuestros casos se consideró el desbridamiento quirúrgico agresivo de los tejidos involucrados tan pronto como se confirmó el diagnóstico. La intervención quirúrgica con extirpación de tejido necrótico y reducción de la infección se ha asociado con una mayor supervivencia

en las revisiones clínicas de infección rinocerebral (13). No existen ensayos aleatorios que evalúen la eficacia de los regímenes antimicóticos para la mucormicosis porque la enfermedad es rara; sin embargo la anfotericina B liposomal intravenosa (IV) es el fármaco de elección para el tratamiento inicial (3,12). Simultáneamente al manejo quirúrgico y con la confirmación histológica, se inició en los cuatro pacientes manejo con anfotericina B endovenosa.

El inicio temprano de la terapia antimicótica mejora el resultado de la infección con mucormicosis (14). No se ha estudiado la dosis total de anfotericina B liposomal que debe administrarse, sin embargo la dosis inicial habitual es de 5 mg/kg diarios de anfotericina B liposomal o complejo lipídico de anfotericina B, y en muchas ocasiones se podría aumentar la dosis hasta 10 mg/kg (14). El posaconazol e isoconazol son azoles de amplio espectro que son activos in vitro contra los agentes de la mucormicosis, se usan como terapia de reducción y como terapia de rescate para los pacientes que no responden o no pueden tolerar la anfotericina B (3). En nuestra descripción tres de cuatro pacientes de nuestros casos recibieron manejo con azoles, uno de ellos recibió posaconazol como terapia de rescate por progresión de enfermedad en combinación con anfotericina B.

Tanto para el posaconazol IV u oral e isoconazol se deben dar dosis de carga de 300 mg cada 12 horas el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 24 horas a partir de entonces, y 200 mg IV u oral cada 8 horas durante las primeras seis dosis, seguidas de 200 mg IV u oral cada 24 horas respectivamente (3).

No hay recomendaciones de dar terapias combinadas y solo hay reportes anecdóticos de combinación de anfotericina B y posaconazol (15). En el paciente

número 3 se utilizó además terapia combinada con caspofungina; aunque las equinocandinas no tienen actividad in vitro contra los agentes de la mucormicosis, existen reportes de que puede tener utilidad clínica, esto se cree que es dado que *R. oryzae* expresa la enzima 1,3-β-glucano-sintetasa, la cual es inhibida por las equinocandinas. Se evidencia en este caso que posterior a la combinación de la triple terapia (Anfotericina B IV, posaconazol y caspofungina) presentó estabilización de infección y permitió continuar sólo con azol oral de mantenimiento. La duración del tratamiento debe continuar hasta que haya una resolución clínica de los signos y síntomas de infección, así como una resolución de los signos radiológicos de enfermedad activa. El tratamiento a menudo se extiende por meses, y algunos pacientes permanecen en terapia de por vida, como en tres de los casos en los que se ha mantenido terapia farmacológica de forma indefinida^(3,15). Además de la terapia combinada se han utilizado otras estrategias terapéuticas como el deferasirox, que ha demostrado en ratones mejorar la tasa de supervivencia y reducir la carga fúngica en los tejidos; también el oxígeno hiperbárico, este último sin que se haya establecido completamente su beneficio (1,3,16).

Conclusión

Realizamos una serie de casos de pacientes diagnosticados con mucormicosis, una entidad infrecuente que afecta a pacientes inmunosuprimidos. Reportamos 4 pacientes que tenían como factor de riesgo diabetes mellitus, todos se encontraban con mal control metabólico. Preocupa la alta prevalencia de diabetes mellitus y la predisposición a la infección. Dado que el hongo es ubicuo, es importante el control adecuado de los factores de riesgo, entre esos la diabetes,

evitar crisis hiperglicémicas y así disminuir el riesgo de colonización e invasión fúngica. Tres de los pacientes sobrevivieron, y todos recibieron un manejo médico y quirúrgico. Por lo tanto en el tratamiento de la mucormicosis es fundamental el control de las comorbilidades, un diagnóstico precoz y una estrategia interdisciplinar entre los clínicos y el equipo quirúrgico. En el manejo antifúngico encontramos varios esquemas de manejo, sin embargo, todos incluyen una inducción con anfotericina B, la cual encontramos como fármaco de elección en la terapéutica inicial, con opciones de luego dar una terapia oral de mantenimiento. Finalmente, buscamos sensibilizar sobre la enfermedad, y que siempre se considere como diagnóstico diferencial en cuadros rino-cerebro-orbitarios en pacientes con diabetes mellitus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para el manejo de los pacientes o realización del manuscrito.

Referencias

1. **Acosta-España JD, Voigt K.** Mini review: risk assessment, clinical manifestation, prediction, and prognosis of mucormycosis: implications for pathogen- and human-derived biomarkers. *Front Microbiol.* 2022;13:895989. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.895989>
2. **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.** Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. **Falta ciudad de publicación:** Elsevier; 2019. <https://doi.org/10.1016/C2012-1-00075-6>

3. **Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al.** Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e405-e21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
4. **Nucci M, Engelhardt M, Hamed K.** Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019;62:730-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12958>
5. **Prakash H, Chakrabarti A.** Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
6. **Bravo JH, Agudelo AM, Cortés A, Matta L.** Mucormycosis rino-órbito-cerebral de origen dental. *Biomédica.* 2018;38:27-31. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3383>
7. **Rammaert B, Lanternier F, Poirée S, Kania R, Lortholary O.** Diabetes and mucormycosis: A complex interplay. *Diabetes Metab.* 2012;38:193-204. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.01.002>
8. **Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C.** Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:60-6. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12566>
9. **Gamaletsou MN, Sipsas NV, Roilides E, Walsh TJ.** Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14:423-34. <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0272-6>

10. **Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R.** Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16:442-9.
<https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
11. **Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP.** Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1(Suppl 1):S16-22.
<https://doi.org/10.1093/cid/cir865>
12. **Farmakiotis D, Kontoyiannis DP.** Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:143-63. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011>
13. **Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, et al.** Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90:85-92. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181dde8fc>
14. **Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP.** Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:503-9.
<https://doi.org/10.1086/590004>
15. **Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, Brown K, Spellberg B, Edwards JE, Jr., et al.** Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:721-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.721-727.2005>
16. **Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Camporesi EM, Farmer J.** Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis.* 1988;10:551-9. <https://doi.org/10.1093/clinids/10.3.551>

Figura 1: Fotografía del paciente #3. Se Evidencia el ojo izquierdo con proptosis, oftalmoplejía y quemosis conjuntival.



Figura 2: Hematoxilina Eosina (40x). En los cortes histológicos se reconoce un tejido fibroso con una hifa de paredes anchas, cenocíticas, angulada y ramificada.



Figura 3: Gomori Grocott (40x). En los cortes histológicos se reconocen hifas hialinas gruesas irregulares seccionadas de forma transversal y sagital.

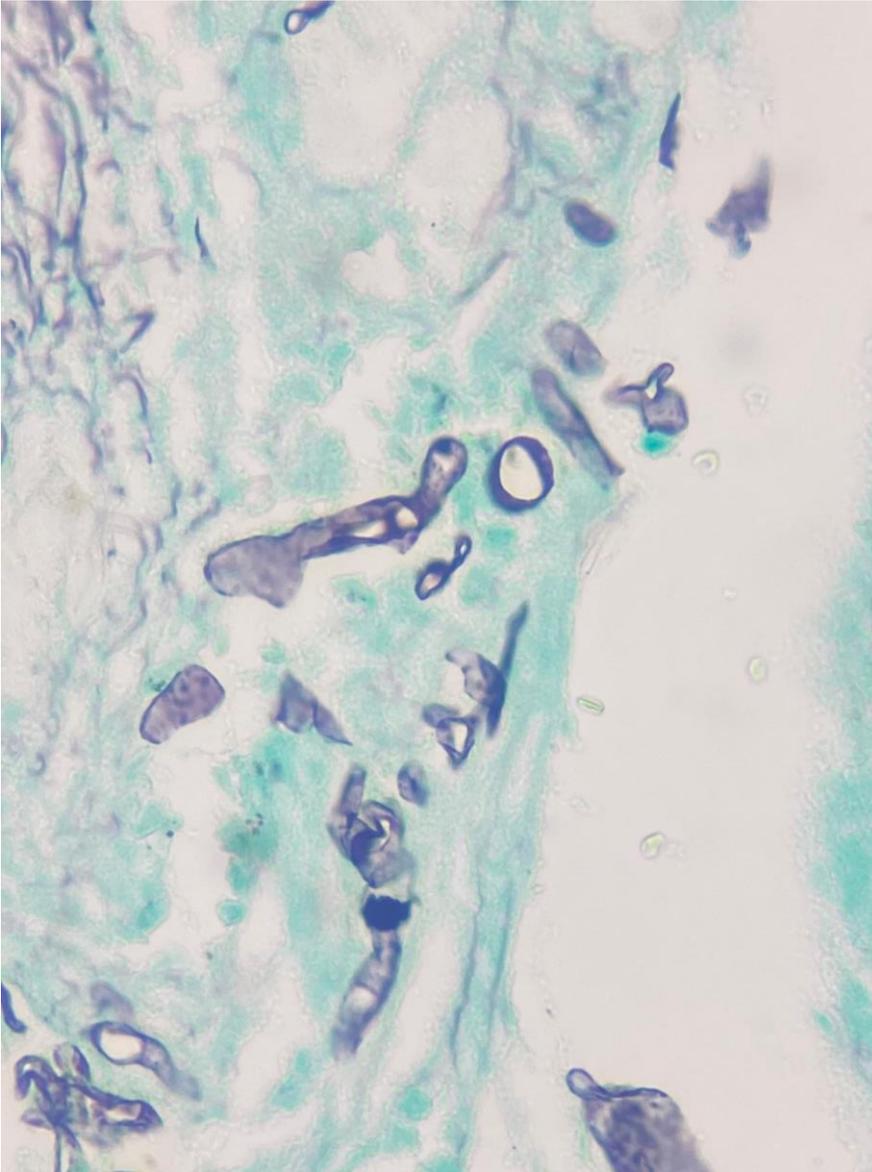


Figura 4: Hematoxilina Eosina (40x). Se observan múltiples estructuras circulares y alargadas de paredes gruesas e irregulares, algunas de ellas cenocíticas e incompletas sobre un estroma densamente fibroso.

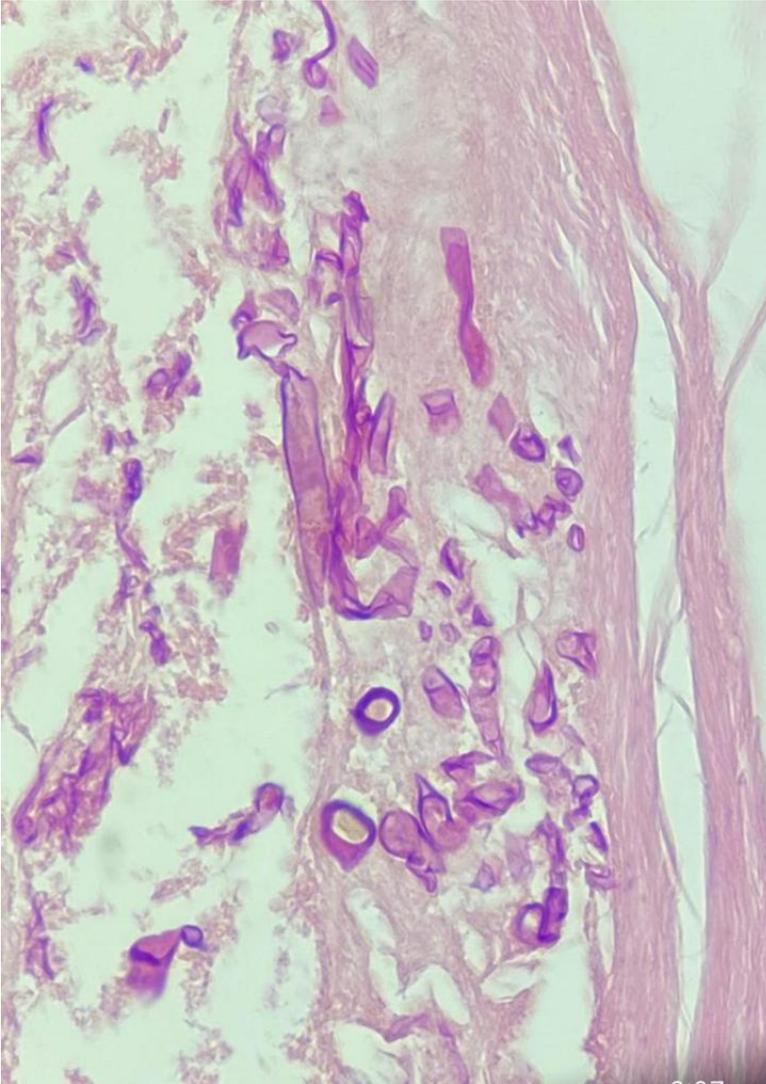
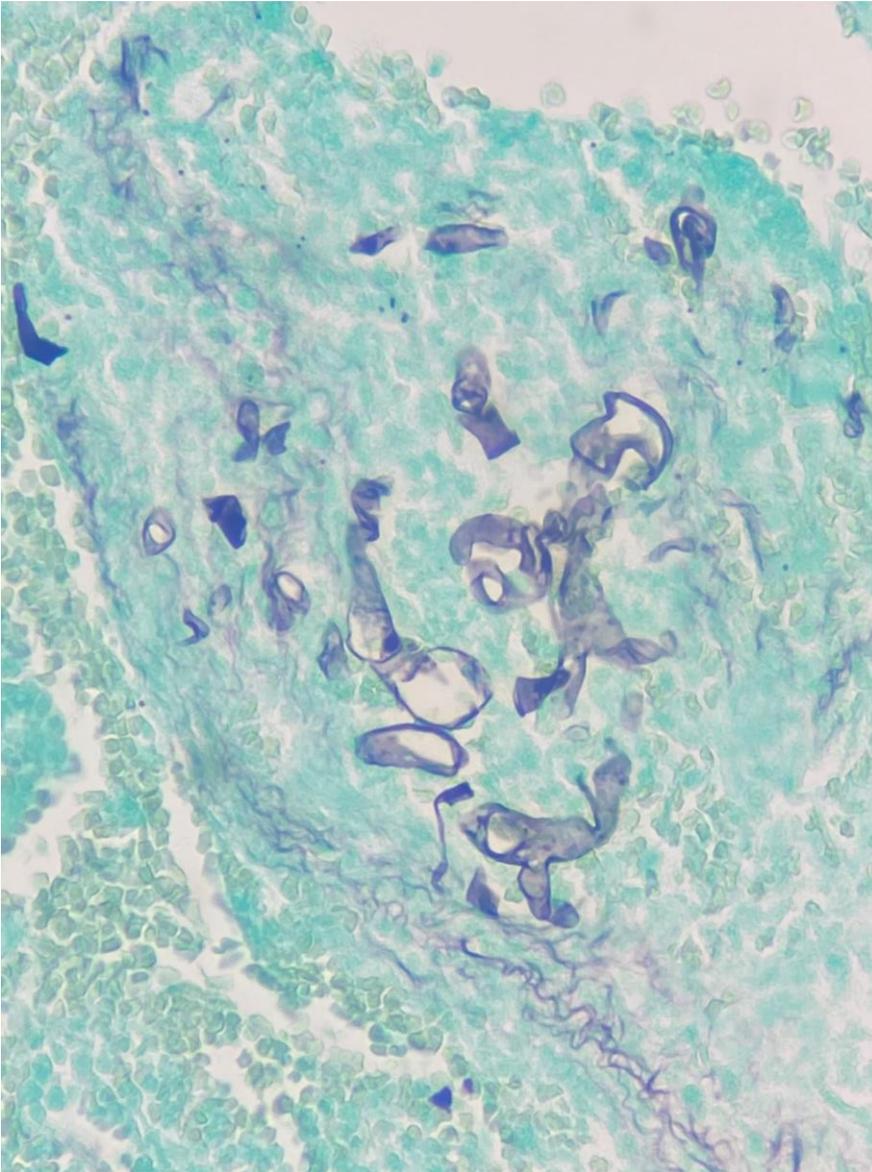


Figura 5: Gomori Grocott (40x). Hifas hialinas irregulares de diferentes formas de paredes gruesas distribuidas de forma difusa sobre un estroma denso.



Cuadro 1. Cuadro comparativo de las características clínicas, de manejo, y desenlace, de los cuatro pacientes. (M: masculino, *: Manejo ambulatorio, ¶: Combinación de antimicóticos.).

| Características | Paciente #1 | Paciente #2 | Paciente #3 | Paciente #4 |
|--|--|---|--|--|
| Sexo | M | M | M | M |
| Edad (años) | 43 | 55 | 57 | 53 |
| Clínica | Dolor, cambio de coloración y edema en región malar derecha. | Cefalea hemicraneana izquierda + disminución de agudeza visual ipsilateral. | Dolor en piezas dentales y disminución de la agudeza visual izquierda. | Rinosinusitis crónica purulenta, lesión necrótica en paladar duro. |
| Tiempo evolución (días) | 120 | 2 | 5 | 30 |
| Diabetes mellitus de novo | Sí. | Sí. | No, hace 28 años. | No, tiempo desconocido. |
| Consumo de esteroides | No | Sí, prednisona 50 mg/día desde hace 3 años | No | No |
| HbA1c de ingreso | 11,09% | 10,52% | 16,21% | 13,6% |
| Sobreinfección bacteriana, al diagnóstico | No. | Sí, sin aislamiento microbiológico. | <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> . | <i>Enterobacter cloacae</i> y <i>K. pneumoniae</i> . |
| Método diagnóstico | Patología. | Patología cultivo. | Patología. | Patología. |
| Desbridamiento más manejo antimicrobiano | Anfotericina B liposomal a 5 mg/Kg/día (11 días). | 1. Anfotericina B liposomal a 5 mg/Kg/día (5 semanas). | Anfotericina B liposomal a 5 mg/kg/d 42 días, luego 10 mg/kg/día 24 días ¶ | 1. Anfotericina B liposomal a 5 mg/kg/día (22 días). |
| | | 2. Isavuconazol (14 días). | Caspofungina (25 días) ¶ | 2. Isavuconazol indefinido* |
| | | 3. Posaconazol indefinido* | Posaconazol indefinido¶ * | |
| Desenlace | Vivo (alta voluntaria). | Vivo. | Vivo. | Falleció por bacteriemia por <i>S. aureus</i> . |