

Zigomicosis

Zygomycosis

Gerson Arias León¹, Javier Garzón Herazo¹

Resumen

Las zigomicosis son infecciones fúngicas graves e inusuales, causadas por hongos ubicuos pertenecientes a la clase Zigomicetos, los cuales están subdivididos en dos órdenes: Mucorales y Entomoftorales. Las infecciones causadas por los Mucorales se caracterizan por su rápida evolución, con destrucción tisular e invasión de vasos sanguíneos. Se presentan en hospederos con factores de riesgo definidos, entre los que se incluyen alteraciones funcionales o cuantitativas de los neutrófilos, acidosis metabólica o aumento en los niveles séricos de hierro. Sus manifestaciones clínicas se dividen en rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada. El principal mecanismo de infección es la vía inhalatoria, seguida por la mecánica por lesiones dérmicas. Tienen un curso clínico agresivo y a su vez inespecífico que usualmente pone en peligro la vida del paciente, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha en aquellas personas con cuadro clínico sugestivo y factores de riesgo, para iniciar tratamiento agresivo temprano con antifúngicos y cirugía.

Palabras claves: Zigomicosis, Diagnóstico, fisiopatología, Terapia.

Abstract

Zygomycosis are severe and uncommon fungal infections caused by ubiquitous fungi members of the class zygomycetes, which are subdivided into two orders: Mucorales and Entomophtorales. Infections due to Mucorales are characterized by a rapid evolution along with a wide tissue destruction and direct invasion of blood vessels. These diseases are seen in individuals with clearly defined risk factors such as quantitative or qualitative neutrophil defects, metabolic acidosis, or elevated iron serum levels. The clinical forms of these diseases are divided into new categories: Rhinocerebral, pulmonary, cutaneous, gastrointestinal, and disseminated infections. The main mechanism of infection is by inhalation, but it is also possible to acquire the infection by direct inoculation into the dermis. The clinical course is aggressive but unspecified and usually threatens patients' survival; therefore, we must have a high index of suspicion in those cases with a suggestive clinical scenario and risk factors in order to perform a timely and aggressive intervention with antifungal therapy and surgery.

Keywords: Zygomycosis, Diagnosis, Physiopathology, Therapy.

Correspondencia:

Javier Garzón. Dirección electrónica: garzonjavier@yahoo.com.

Recibido: 11/07/2010; Aceptado: 17/11/2010

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Microbiología

Las Zigomicosis son infecciones subcutáneas y profundas causadas por hongos pertenecientes a la clase Zigomicetos. Existe una subdivisión de ésta en dos órdenes: Mucorales y Entomoftorales. Dentro del orden Mucorales, al cual nos referiremos en esta revisión dada su importancia clínica, hay seis familias (Mucoraceae, Cunninghamellaceae, Saksenaeeae, Syncephalastraceae, Mortierellaceae y Thamnidaceae). Los géneros de mayor interés clínico pertenecen a las familias Mucoraceae, Syncephalastraceae y Cunninghamellaceae y son, integrando el primer género, *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Apophysomyces*. Del segundo género sólo se encuentra *Cunninghamella*; así mismo, *Syncephalastrum* es el único que conforma la última familia. Los Mucorales producen infecciones denominadas Mucormicosis, producidas en su totalidad por mohos. Dentro de las manifestaciones más frecuentemente asociadas a ellos están: infección rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. El Mucoral más común de todos es *Rhizopus oryzae*, seguido en frecuencia por *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans* y *Rhizomucor pusillus* ^(1,2).

Todos estos hongos filamentosos tienen como característica común que están ampliamente distribuidos en el medio ambiente, suelo, estiércol y materia orgánica. Tres formas frecuentes de infección son la inhalación de esporas transportadas por el aire, inoculación directa por trauma en la piel e ingesta de alimentos contaminados. Una vez se encuentran dentro del organismo, tienen una fuerte tendencia a invadir los vasos sanguíneos por lo que, en individuos predispuestos, se produce una diseminación amplia con trombosis micótica y múltiples focos metastásicos. Son tan abundantes en la naturaleza, que después al tsunami que ocurrió hace pocos años en Asia, se encontró en sobrevivientes con eventos de casi ahogamiento o lesiones en piel y tejidos blandos la presencia de fascitis por

Mucorales, que tuvo un comportamiento muy agresivo y fue de difícil manejo ⁽³⁾.

Se han descrito de forma esporádica brotes nosocomiales de mucormicosis relacionados con construcciones o remodelaciones y con sistemas de ventilación contaminados. *Rhizopus rhizopodiformis* y *Rhizopus microsporus* se han asociado a infección de dispositivos biomédicos contaminados o a uso de vendajes o yesos no estériles ⁽⁴⁾.

La exposición por el tracto gastrointestinal es otra forma de adquisición del hongo, principalmente a través de leche fermentada, remedios homeopáticos y el uso de bajalenguas contaminados. Sin embargo, la infección de la mucosa gastrointestinal es muy rara y se ha visto relacionada con niños o lactantes desnutridos o en casos de inmunosupresión, úlceras gástricas o extremos de la vida ⁽⁴⁾. Todos los hongos pertenecientes a los Zigomicetos tienen crecimiento rápido, esporulan rápidamente y en forma abundante, colonizan sitios ricos en carbohidratos simples ya que su principal fuente energética para el crecimiento es el carbono de la glucosa; son termotolerantes con crecimiento óptimo a 27°C y abundante humedad ⁽⁴⁾.

Las características microbiológicas más importantes del análisis microscópico son: la presencia de hifas anchas, irregulares, en forma acintada, no tabicadas (aseptadas) y con unas estructuras con forma de bolsas que contienen las esporas llamadas esporangios. Estas características morfológicas permiten diferenciarlos de los hifomicetos hialinos como *Aspergillus spp.* que pueden afectar a pacientes con factores de riesgo similares y que en ocasiones son clínicamente indistinguibles. *Rhizopus* tiende a formar rizoides (raíces); su presencia, por tanto, permite diferenciarlos de los otros géneros. Las hifas de estos hongos tienen un ancho promedio entre tres y 25µm con paredes no paralelas que fácilmente se fragmentan en pedazos más pequeños. Es usual que no tiñan de forma adecuada para su identificación, incluso con tinciones diseñadas específicamente para hongos como el

ácido periódico de Schiff (PAS) o la metenamina argéntica de Gomori ⁽²⁾.

En el examen macroscópico de los tejidos se encuentra abundante material purulento con gran cantidad de neutrófilos y las hifas descritas, tanto intactas como fragmentadas.

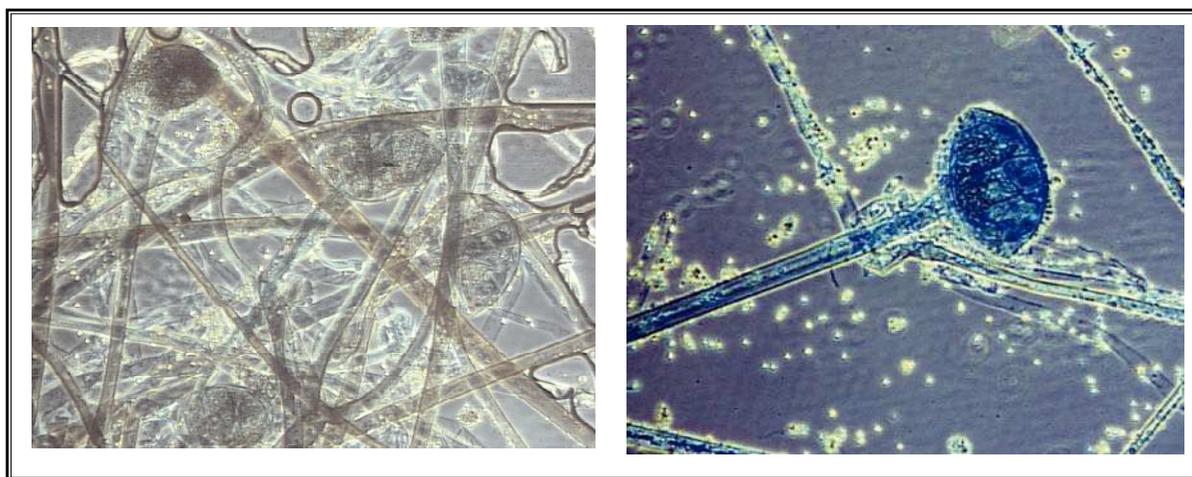
Factores de riesgo

El ser humano tiene una respuesta eficaz y rápida frente a los Zigomicetos, por lo tanto, para que se presente infección se requiere que las esporas sobrepasen la capacidad de fagocitosis de las células monocito-macrófagas y polimorfonucleares, lo cual conducirá a que se desarrollen hifas que luego causen invasión vascular.

La deficiencia de células fagocíticas es, por ende, uno de los principales factores de riesgo, bien sea por déficit en su número (neutropenia) o por alteración en su funcionamiento (uso de esteroides, hiperglicemia o acidosis). Por todo esto, las infecciones por Zigomicetos son características de pacientes con algún grado de inmunosupresión, con una tendencia hacia el predominio en hombres (65%) aún no explicada por los investigadores en este campo. Debido a que estos hongos requieren la presencia de hierro en los tejidos para lograr un crecimiento

expansivo, los pacientes con sobrecarga de hierro como aquellos con hemocromatosis están en riesgo. La cetoacidosis diabética hace a los pacientes altamente susceptibles de formas rinocerebrales de zigomicosis, al parecer porque el pH < 7.4 hace que la transferrina sea incapaz de unir eficazmente el hierro libre. En pacientes inmunocompetentes, los principales factores de riesgo indentificados son: trauma mayor contaminado, laceraciones, cirugía, uso de materiales contaminados, estancia en UCI, uso de drogas endovenosas y terapia con deferoxamina ^(4,6).

En la variedad cutánea de la enfermedad se ha descrito una variación en cuanto a los factores de riesgo predisponentes, pues el 26% de pacientes en una serie publicada por Adam y colaboradores tenía diabetes mellitus y 16% leucemia o neutropenia. Estudios realizados en India han encontrado que el 40% de los enfermos son inmunocompetentes y el 23% tiene una enfermedad hematológica tumoral ⁽⁹⁾. Una causa de esta variación es que, a diferencia de las otras formas clínicas en las que es tan importante la aspiración de esporas por el tracto respiratorio, el cual es altamente eficiente en inmunocompetentes para evitar la colonización, en las formas cutáneas los factores de riesgo son los que se relacionan con la introducción traumática, por tanto de forma directa, del hongo en el tejido



Fotos 1 y 2. *Rhizopus* sp. Montaje Azul de lactofenol. 40X. Se observan hifas septadas, esporangios y esporangiosporas de *Rhizopus* sp.

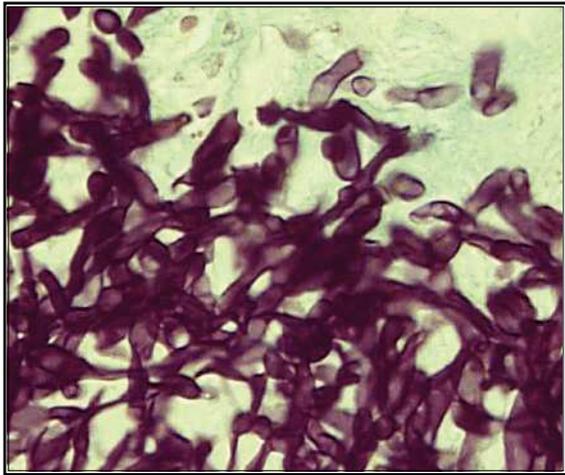


Foto 3. Hifas anchas aseptadas, biopsia de Nódulo pulmonar. Coloración Gomori 100X.

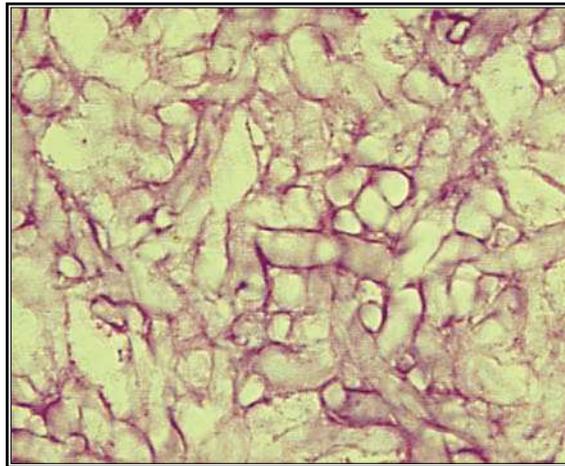


Foto 4. Hifas anchas aseptadas, biopsia de Nódulo pulmonar. Coloración de PAS 100x.

Fotografías cortesía del laboratorio de Micología de la Universidad Nacional de Colombia.

celular subcutáneo. La serie de pacientes de Roden y colaboradores durante cuatro años, encontró que las formas de transmisión fueron: 40% por traumas penetrantes, 8% por vendajes, 8% por cirugía, 9% por quemaduras, 10% por accidentes en vehículos y 2% por caídas ⁽³⁾.

Fisiopatología

Los miembros del orden de los Mucorales causan infecciones en humanos caracterizadas por evolución rápida, con destrucción tisular e invasión de vasos sanguíneos. En la mayoría de

los casos la infección se comporta como oportunista en individuos con factores de riesgo ⁽¹⁰⁾, los cuales incluyen:

1. Inmunosupresión:
 - Neutropenia
 - Tratamiento con corticoides
 - Trasplante
 - Infección por VIH
2. Metabólico:
 - Cetoacidosis diabética
 - Diabetes no controlada
 - Terapia con deferoxamina
 - Acidosis metabólica crónica
3. Ruptura de piel o tejidos blandos:
 - Quemaduras
 - Inoculación traumática
 - Heridas quirúrgicas
4. Otros:
 - Uso de drogas ilícitas intravenosas
 - Desnutrición
 - Neonatos prematuros

Teniendo en cuenta que la infección usualmente se desarrolla después de la inhalación de esporangióforos, la forma sinopulmonar suele ser la puerta de entrada para la enfermedad diseminada. La mayoría de las esporas de los Zigomicetos son suficientemente pequeñas para evitar las defensas de las vías respiratorias superiores, con lo cual pueden llegar a los alvéolos distales. Los esporangióforos más grandes (> 10 micras) se ubican en el tracto respiratorio superior, predisponiendo a los pacientes a sufrir sinusitis. La inhalación de grandes cantidades de Zigomicetos puede ocurrir durante excavaciones, construcciones y trabajos con ductos de aire contaminados, esto puede causar enfermedad sinopulmonar lentamente progresiva aun en personas inmunocompetentes ⁽¹¹⁾.

Las barreras mucosas y endoteliales sirven como defensas estructurales contra la invasión por los Zigomicetos. Sin embargo, se ha demostrado que los esporangióforos tienen la capacidad de unirse e invadir el endotelio intacto

to, lo cual puede ocurrir a través de la unión a proteínas de la matriz subendotelial, incluyendo laminina y colágeno tipo IV ⁽¹²⁾. Se ha demostrado, adicionalmente, que la lesión inducida por estos hongos puede ser mediante la secreción de toxinas o proteasas. Una vez las esporas son tomadas por el endotelio, tanto los mononucleares como los fagocitos polimorfonucleares evitan la germinación de las conidias y eliminan las hifas del hongo ⁽¹³⁾.

En el huésped normal, los macrófagos evitan la infección a través de la fagocitosis y la eliminación de esporas por mecanismos oxidativos; sin embargo, si se encuentran alteraciones en la cantidad o función de las células fagocíticas, pueden fracasar los mecanismos para eliminar las esporas y permitir la germinación. De esta forma, las hifas pueden causar invasión local y destrucción tisular ⁽¹⁴⁾.

El factor más importante para predecir el riesgo de infección fúngica invasiva en pacientes con neutropenia es la duración de la misma, con riesgo aproximado de, 60% si la neutropenia persiste por más de tres semanas y alcanza el 100% si, adicionalmente, el recuento de neutrófilos, que también influye en el pronóstico de la infección, es menor de 100 células/mL. En las series de casos reportadas en la literatura se ha encontrado que la mayoría de infecciones por Mucorales se presentan en pacientes neutropénicos (71-100%) con duración media de neutropenia de 12 a 16 días ⁽¹⁵⁾.

La cetoacidosis es otro de los factores asociados a infección por Zigomicetos. Se ha demostrado que la disminución del pH sérico altera la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos ⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, se ha demostrado que el sistema de transferrina es menos funcional a pH ácido, lo cual permite que el hierro circule libremente en el suero, que queda disponible para ser usado por los hongos ⁽¹⁷⁾.

Papel del hierro y sus quelantes en la patogénesis de la zigomicosis

El hierro es fundamental para el crecimiento y virulencia de prácticamente todos los microorganismos. En los hongos es un cofactor importante para la síntesis de metaloenzimas, catalasa y citocromos. Las bajas concentraciones de hierro libre en plasma y tejidos son un mecanismo importante de protección contra los microorganismos. La habilidad para obtener el hierro es un componente esencial en la patogénesis de los Zigomicetos, por esto han desarrollado múltiples mecanismos para obtener o "robar" hierro del huésped, con lo cual se establece una fuerte competencia por el mismo. En los mamíferos queda muy poco hierro disponible para los microorganismos ya que se encuentra fuertemente unido a proteínas como la transferrina. Las enfermedades y condiciones acompañadas de aumento en las concentraciones de hierro se asocian al incremento de la susceptibilidad a las infecciones, entre las cuales se encuentran la hipoxia, cetoacidosis diabética, acidosis de cualquier otro origen, lesión y necrosis tisular, estados post traumáticos, hemocromatosis, enfermedad hepática, el cáncer y su tratamiento ⁽⁶⁾.

Los hongos pueden adquirir el hierro mediante el uso de sistemas específicos de transporte en los que la forma férrica es reducida a la forma ferrosa mediante la acción de reductasas (ferroxiidasas) que se encuentran en la superficie celular. Posteriormente, el hierro ferroso es internalizado mediante tres mecanismos distintos. El primero depende del hecho de que las ferroxiidasas con hierro tienen una alta afinidad por proteínas específicas de transporte conocidas como permeasas. El segundo involucra la producción de quelantes de bajo peso molecular conocidos como sideróforos, los cuales son excretados a través de la pared fúngica en su forma deférrica, unen el hierro y son posteriormente tomados por el hongo. El tercer mecanismo está en relación con la hem oxigenasa, la cual capta el hierro a partir del hem ⁽¹⁸⁾.

Desde 1987 se ha demostrado que la terapia con deferoxamina (usada como quelante de hierro) se asocia a un aumento en el riesgo de zigomicosis, particularmente en pacientes con insuficiencia renal crónica. Desde el punto de vista de los Zigomicetos, la deferoxamina se comporta como un xenosideróforo; esto se debe a que los sideróforos fúngicos tienen mayor afinidad por el hierro que la deferoxamina, por lo cual son capaces de desprenderlo con facilidad y tomarlo posteriormente. Esta habilidad es particularmente prominente en los Zigomicetos ya que pueden remover cantidades de hierro 8 a 40 veces más que las especies de *A.fumigatus* y *C.albicans*, respectivamente ⁽¹⁹⁾.

Algunos autores han sugerido que la presencia concomitante de insuficiencia renal juega un papel importante al prolongar la vida media y la retención sérica de los complejos hierro-sideróforo, lo que aumenta la disponibilidad de hierro para los Zigomicetos ⁽²⁰⁾, y a su vez explicaría por qué esta infección es menos común en otros tipos de sobrecarga de hierro.

Hay dos nuevos quelantes de hierro: deferiprone y deferasirox, que son eficaces en la práctica clínica pero su uso no se ha asociado al aumento en el riesgo de infecciones por Zigomicetos. Las razones para esta discrepancia con la deferoxamina incluyen las diferentes estructuras químicas y afinidades de los tres medicamentos. La deferoxamina es un quelante exdentado, tiene mayor masa molecular y muestra relación quelante con el hierro férrico de 1:1; mientras que deferiprone es un quelante bidentado y su relación quelante es de 3:1, lo que quiere decir que cada molécula de hierro férrico es quelado por tres moléculas de deferiprone; y deferasirox es un quelante tridentado con relación quelante de 2:1. Por estas razones, los nuevos quelantes no actúan como xenosideróforos ya que los Zigomicetos no pueden desprender el hierro unido a ellos. Esto probablemente, se debe al inadecuado acceso

molecular ya que son moléculas más pequeñas que la deferoxamina, o por su mayor afinidad por el hierro lo cual hace que tanto deferiprone como deferasirox formen complejos más estables que no pueden ser desestabilizados en presencia de enzimas o sideróforos fúngicos. Adicionalmente, el hallazgo de la actividad inhibitoria de estas dos moléculas sugiere que probablemente son capaces de desprender hierro de los Zigomicetos y unirlo de manera más estable ⁽⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

La característica más importante de la zigomicosis invasiva es el rápido desarrollo de necrosis tisular, resultante de invasión a los vasos sanguíneos y subsiguiente trombosis. En la mayoría de los casos, la infección es inevitablemente progresiva y termina con la muerte del paciente a no ser que se corrijan los factores de riesgo y se combine la terapia antifúngica con resección quirúrgica del tejido comprometido ⁽¹¹⁾.

Basado en la presentación clínica y la predilección anatómica, la zigomicosis invasiva se puede clasificar en una de seis formas: 1. síndrome rinocerebral, 2. pulmonar, 3. cutáneo, 4. gastrointestinal, 5. diseminado e 6. infrecuente.

Factores de riesgo y principales manifestaciones de las Zigomicosis.

Condición predisponente	Presentación clínica
Inmunosupresión	Infección pulmonar y diseminada
Metabólicas	Infección pulmonar y rinocerebral
Deferoxamina	Infección diseminada
Ruptura de piel y tejidos blandos	Infección primaria de piel y tejidos blandos
Uso de drogas IV ilícitas	Endocarditis, infección cerebral
Neonatos prematuros	Infección gastrointestinal y diseminada
Desnutrición	Infección gastrointestinal

Síndrome rinocerebral:

Es la forma más frecuente de zigomicosis (30 a 50%)⁽²¹⁾. Aproximadamente entre el 30 y el 70% de los casos ocurre en pacientes con cetoacidosis diabética; y también se presenta en pacientes inmunosuprimidos. La infección se origina en los senos paranasales, después de la inhalación de esporas. Las manifestaciones reflejan el compromiso secuencial de la nariz, senos paranasales ojo y cerebro. Los síntomas incluyen congestión nasal, rinorrea con sangre oscura o epistaxis, cefalea retro-ocular, fiebre y malestar general. Posteriormente, los síntomas progresan a edema periorbitario, visión borrosa, epífora, quemosis, parestesias periorbitarias, diplopía, proptosis y pérdida de la visión en el ojo afectado. También puede haber progresión hacia la cavidad oral, con eventual ulceración necrótica en el paladar duro; también se pueden encontrar estas "escaras negras" en el septum y los cornetes nasales. Estas lesiones pueden encontrarse en el 50% de los pacientes dentro de los primeros tres días del inicio de la infección⁽²²⁾. También es común el compromiso del nervio trigémino y facial. La invasión ósea se debe a los efectos de presión asociados a la expansión del proceso infeccioso, o más probablemente a la invasión directa con infarto tisular⁽¹⁰⁾.

El deterioro del estado mental es de forma usual un signo de mal pronóstico que puede representar el compromiso del sistema nervioso central; la extensión hacia el cerebro puede ir a través del nervio óptico o del drenaje venoso de los senos paranasales por el seno cavernoso. Las manifestaciones por trombosis del seno cavernoso incluyen pérdida visual, oftalmoplejía, anestesia de la córnea y anhidrosis facial; también puede presentarse trombosis de la arteria carótida interna con la subsiguiente hemiplejía contralateral.

La mejor forma de evaluar la extensión del proceso y guiar el desbridamiento quirúrgico

se logra con TAC o RNM; sin embargo, se debe tener presente que estos estudios pueden ser normales en los estadios tempranos de la enfermedad. La manifestación más frecuente es el engrosamiento leve de la mucosa de los senos paranasales. Otras manifestaciones radiológicas incluyen niveles hidroaéreos, destrucción ósea y osteomielitis⁽²³⁾.

Se debe enfatizar en la importancia de iniciar terapia empírica con Anfotericina B ante la sospecha de esta entidad mientras se realizan los estudios en busca de confirmar la patología⁽¹³⁾.

Zigomicosis pulmonar

Las manifestaciones son similares a las de la aspergilosis pulmonar invasiva. La mayoría de casos ocurre en pacientes profundamente neutropénicos como aquellos con neoplasias hematológicas o trasplante de médula ósea, y con menos frecuencia en quienes reciben tratamiento prolongado con corticoides. Los síntomas suelen incluir fiebre persistente tras el uso de antibióticos de amplio espectro, tos no productiva, dolor pleurítico y disnea rápidamente progresiva⁽¹¹⁾. Se puede presentar de forma aislada o como manifestación de enfermedad diseminada. Las manifestaciones radiográficas, en orden descendente de frecuencia incluyen: consolidación lobar, cavitación, masas y nódulos. Se pueden presentar opacidades en forma de cuña que corresponden a infartos pulmonares. Se encuentra predilección por los lóbulos superiores entre el 55 y el 84% de los casos⁽²⁴⁾. La mejor forma de evaluar los pacientes es mediante la TAC de tórax con cortes de alta resolución ya que con esta técnica se pueden demostrar lesiones antes de que se hagan evidentes en la radiografía⁽¹³⁾. La infección usualmente progresa rápido con necrosis extensa, diseminación a estructuras adyacentes como la pared torácica, pericardio, miocardio, vena cava y el diafragma, o con diseminación hematógena a tejidos distantes⁽¹⁰⁾.

La mortalidad de la zigomicosis pulmonar se encuentra entre el 50 y el 70% pero aumenta al 95% cuando se encuentra como parte de infección diseminada ⁽¹⁵⁾.

Entre las manifestaciones atípicas figuran: infección crónica con síntomas constitucionales en pacientes relativamente inmunocompetentes, aneurismas micóticos, pseudoaneurismas, obstrucción bronquial, nódulos solitarios, micetomas y radiografías normales ⁽¹¹⁾.

En los pacientes con cáncer, la zigomicosis pulmonar es clínicamente similar a la Aspergilosis Pulmonar Invasiva; sin embargo, la presencia de sinusitis concomitante o de más de diez nódulos, o haber recibido profilaxis con voriconazol o sufrido un derrame pleural, se asocian significativamente a zigomicosis ⁽²⁶⁾.

Zigomicosis cutánea

Puede ocurrir por inoculación directa por alteraciones en la integridad de la piel en pacientes inmunocomprometidos, con quemaduras o traumatismos severos de tejidos blandos; o como manifestación de enfermedad diseminada. Puede ser muy invasiva y comprometer tejido celular subcutáneo, grasa, músculo, fascia y hueso; incluso puede haber fascitis necrosante. Las lesiones típicas inician con eritema e induración en el sitio de punción con posterior progresión a necrosis ⁽¹¹⁾. Las lesiones asociadas a la diseminación hematogena tienden a ser nodulares con mínima destrucción de la epidermis. El diagnóstico se establece mediante el estudio histopatológico directo y cultivo del hongo ⁽¹⁰⁾. Las biopsias se deben tomar del centro de la lesión e incluir la grasa subcutánea.

Zigomicosis gastrointestinal

Es una manifestación infrecuente: sólo el 25% es diagnosticado ante mortem. Los factores de riesgo incluyen la desnutrición extrema, la in-

gestión de sustancias no nutritivas (pica), enfermedades sistémicas graves (sida, lupus eritematoso sistémico), los extremos de la edad y la inmunosupresión ⁽¹¹⁾. Aunque se pueden comprometer todas las porciones del tracto gastrointestinal, los sitios más frecuentemente afectados son estómago, colon e ileón; se presenta con invasión de la mucosa, submucosa y vasos sanguíneos, pueden presentarse perforaciones y peritonitis; en los niños prematuros se manifiesta como enterocolitis necrotizante y en los adultos suele haber compromiso ileal o lesiones tipo masa en el apéndice. Los síntomas incluyen dolor, distensión, náuseas, vómito, diarrea, fiebre, hematemesis y hematoquezia. Usualmente es fatal ⁽¹⁰⁾.

Zigomicosis diseminada

Se presenta en pacientes severamente inmunosuprimidos y en quienes reciben tratamiento con deferoxamin; se asocia a elevada mortalidad por lo que debe haber alto índice de sospecha. El pulmón es el principal sitio de entrada, aunque también puede haber diseminación hematogena desde tracto gastrointestinal, senos paranasales o lesiones cutáneas ⁽¹³⁾. El principal sitio al cual se disemina la infección es el cerebro, aunque también se pueden encontrar lesiones metastásicas en bazo, corazón, piel y otros órganos. Dado el bajo rendimiento de los hemocultivos y la recuperación subóptima de las secreciones respiratorias, la biopsia de el o los sitios afectados es la principal forma de confirmar el diagnóstico ⁽¹¹⁾.

Formas infrecuentes:

Se han descrito casos de endocarditis asociada a cirugía cardíaca, principalmente tras reemplazos valvulares; también puede haber compromiso de miocardio y pericardio; igualmente ha habido casos de peritonitis aisladas asociadas a diálisis peritoneal ⁽²⁷⁾, compromiso de tráquea ⁽²⁸⁾, mediastino ⁽²⁹⁾, riñón ⁽³⁰⁾, bazo ⁽³¹⁾, hueso ⁽³²⁾ y vena cava superior ⁽³³⁾.

Diagnóstico de laboratorio

Dado que las infecciones por Mucorales pueden ser rápidamente fatales, el diagnóstico rápido puede evitar demoras en el tratamiento. Sin embargo, aunque se debe buscar la confirmación del diagnóstico, el tratamiento se debe iniciar tan pronto como se tenga la sospecha clínica debido a la gravedad de estas infecciones.

El diagnóstico de laboratorio está basado en la identificación morfológica de los elementos micóticos y la recuperación de los zigomicetos en cultivo de especímenes obtenidos del sitio anatómico presuntamente comprometido. La evaluación de esputo, secreciones de senos paranasales y lavados broncoalveolares usualmente son negativos al igual que las muestras de sangre y orina. El hallazgo de cultivos positivos de secreciones respiratorias puede ser difícil de interpretar dada la ubicuidad de los agentes y el hecho de que pueden colonizar personas normales y que son contaminantes relativamente frecuentes del laboratorio⁽¹³⁾. Sin embargo, el aislamiento de estos hongos de sitios anatómicos normalmente estériles de pacientes con factores de riesgo, no se deben descartar como contaminantes.

Se requieren muestras tomadas por métodos invasivos que pueden ser aspirados con aguja fina, biopsias transbronquiales, muestras de biopsias de senos paranasales, raspados de lesiones necróticas mucocutáneas y biopsias abiertas.

Estos hongos pueden ser difíciles de cultivar. Se recomienda que el material tomado sea incubado por un mínimo de tres a cinco días; el crecimiento de los Mucorales puede ser rápido (de uno a siete días)⁽³⁴⁾.

Los especímenes infectados suelen mostrar hifas gruesas, irregulares, con ramificaciones en ángulos perpendiculares, usualmente no septadas; las hifas

se observan invadiendo tejidos y vasos sanguíneos con o sin trombosis. Se debe tener presente que la recuperación de los Zigomicetos en cultivo aumenta si el tejido es cortado en pequeños pedazos⁽¹⁰⁾.

La dificultad para recuperar los Zigomicetos puede deberse a la escasa septación de las hifas, lo cual hace a los hongos más susceptibles de lesionarse con la manipulación del tejido. Las técnicas de cultivo que tratan de simular las condiciones fisiológicas de los Zigomicetos *in vivo* (como las relativamente anaerobias y la incubación de 35 a 37 °C) pueden aumentar el rendimiento del cultivo⁽¹¹⁾.

Se debe recordar que por la escasa cantidad de galactomanan y B-glucano en la pared de los Zigomicetos no hay hasta el momento marcadores serológicos de la enfermedad.

Se han hecho avances en el diagnóstico molecular de los Zigomicetos, principalmente en la identificación de especies y tejidos. Estas técnicas pueden ser más rápidas y confiables que la identificación micológica tradicional; sin embargo, se necesitan más estudios buscando mejorar la estandarización de las pruebas para mejorar la sensibilidad de la identificación en tejidos⁽³⁵⁾.

Tratamiento

El manejo de las zigomicosis tiene dos componentes básicos, el quirúrgico y la terapia antifúngica. El antimicótico más potente frente a estas infecciones es la Anfotericina B. Se han logrado tasas de curación del 70% con cirugía agresiva y anfotericina en la mayor parte de series de casos. La cirugía debe incluir la resección de todos los tejidos infartados, debridamiento extenso o, si el caso es de mucormicosis rinocerebral, el drenaje exhaustivo de los senos. Estos procedimientos deben ser hechos cuantas veces sea necesario y de la forma más amplia posible. Es frecuente que se requiera posteriormente cirugía reconstructiva^(3,8).

En el manejo de las formas orbitomaxilares se recomienda resección de todo el tejido comprometido de la cara, que incluye piel y músculo, piel de la nariz que esté afectada, senos maxilares y etmoidales, tejido necrótico del área temporal y la fosa infratemporal, y exenteración orbital. Este tipo de procedimientos tan amplios ha demostrado que salvan la vida del paciente. La exenteración se recomienda en caso de ceguera e inmovilidad del ojo con invasión fúngica activa. Este esquema de tratamiento, junto con la terapia antifúngica apropiada, ha tenido como apoyo reciente el uso de oxígeno hiperbárico con exposición a oxígeno al 100% durante un tiempo comprendido entre 90 minutos y dos horas, a presiones de 2,0 a 2,5 atmósferas con un total de dos sesiones diarias por un total de 40 tratamientos. Se ha relacionado su uso con teratogenicidad y muy ocasionalmente efectos nocivos en el pulmón o el sistema nervioso central. Actualmente, esta terapia sólo la ofrecen pocos centros en el mundo pero en estos sitios ha tenido gran utilidad en los pacientes más deteriorados ⁽³⁹⁾.

Existen dos métodos estandarizados para determinar la susceptibilidad de los mohos a agentes antimicóticos; uno, elaborado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), conocido como "Método de referencia para la dilución en caldo para el análisis de susceptibilidad antifúngica"; y otro, elaborado por el Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana (Eucast). La concordancia entre ellos de 92,5%.

Con base en los métodos de evaluación en el laboratorio anteriormente anotados, se sabe que la Anfotericina B muestra la mejor actividad *in vitro* frente a todos los agentes responsables de zigomicosis. Sin embargo, según la especie en cuestión hay gran variabilidad en la concentración mínima inhibitoria (CMI). Por ejemplo, *Cunninghamella* spp (especialmente *Cunninghamella bertholletiae*) y *Rhizopus* spp. tienen las mayores CMI frente a este antifúngico, mientras que *Mucor* spp.

y *Absidia* spp. son los más susceptibles de todos. El uso de Anfotericina B liposomal sólo está sustentado en cuanto a la mejor tolerancia más que a una mayor efectividad frente a la Anfotericina B desoxicolato con la que se cuenta en Colombia.

Los azoles tienen una actividad *in vitro* muy pobre. Sin embargo, *in vivo*, en modelos animales, se ha descrito un mejor efecto terapéutico. En general, el efecto de los azoles no es homogéneo pues el que tiene mayor potencia frente a estos hongos es el posaconazol. La utilidad del itraconazol sólo ha sido demostrada frente a *Rhizomucor*, *Syncephalastrum* y *Absidia*; sin embargo, su uso sólo está apoyado en el caso de tener a la mano análisis de susceptibilidad antifúngica frente a estos hongos. Su uso empírico no está recomendado. Es importante referirse al voriconazol ya que los Zigomicetos son resistentes en general a este medicamento con CMI > 8 mg/L. En la mayoría de estudios, por tanto, su uso extendido en pacientes con leucemia y trasplante de médula ósea en profilaxis ha generado un aumento en las infecciones causadas por estos hongos ⁽⁵⁾. Por último, el posaconazol es el único azol al que se le ha encontrado utilidad en el tratamiento de estas infecciones, con CMI *in vitro* < 1mg/L, exceptuando *Rhizopus* spp. y *Cokeromyces recurvatus* que tienen CMI promedio de > 2mg/L. Van Burik reportó en su estudio acerca de terapia de salvamento con posaconazol frente a zigomicosis, una respuesta del 60% en 91 pacientes. Sin embargo, 25 de ellos tuvieron infección por *Rhizopus* spp. de los cuales el 52% tuvo curación por lo que, incluso frente a este Zigomiceto, podría ser de utilidad como terapia de salvamento. El estudio de Sun encontró el 79% de respuesta en 24 pacientes. Otro autor que ha utilizado posaconazol frente a estas infecciones es Stark, quien publicó un caso de una paciente con zigomicosis rinosinusal por *Rhizopus* spp. que no respondió a anfotericina B liposomal, pero en el que se logró controlar la enfermedad con un esquema prolongado de posaconazol, aunque con gran destrucción tisular por la infección ^(7,40).

La dosis de anfotericina B recomendada es de 1,5mg/kg/día y al estabilizarse el paciente se puede disminuir a 0,8 a 1mg/kg/día o en días alternos por un periodo de al menos ocho a diez semanas hasta lograr resolución completa de los síntomas, usualmente dos a cuatro gramos de dosis total acumulada. Con la evidencia disponible con posaconazol, la tendencia actual es a disminuir la toxicidad asociada al uso prolongado de polienos, sobre todo desoxicolato, cambiando a terapia oral luego de la estabilización completa del paciente con posaconazol 200mg cada seis horas. Una limitante al uso de este azol de reciente aparición es la absorción oral de la suspensión en pacientes con mucositis o diarrea severa o con pobre ingesta de alimentos, además de que existe un límite en el nivel intestinal de absorción del medicamento (800mg/día). Debido a su vida media prolongada sólo se logran concentraciones en estado estable a la semana del inicio de su uso ^(3,8).

Otros esquemas de tratamiento como anfotericina B aerolizada para el tratamiento de formas pulmonares de la enfermedad, terbinafina, rifampicina y caspofungina tienen reportes de casos en la literatura pero no existen aún suficientes estudios clínicos adecuados que permitan su recomendación. Un estudio de Reed y colaboradores sobre el uso de caspofungina asociada a anfotericina en mucormicosis cerebral en 41 pacientes, logró éxito terapéutico en 100% de los que tuvieron la terapia combinada frente a 45% que recibieron sólo Anfotericina B ⁽⁸⁾.

El uso de deferasirox, un quelante de hierro diferente a deferoxamina, mejoró el desenlace en un modelo murino de cetoacidosis diabética y zigomicosis diseminada y en un reporte de caso fue la única manera de salvar al paciente, por lo que su uso podría ser tenido en cuenta en un futuro como coadyuvante a la terapia antifúngica.

Además de las intervenciones previamente expuestas, el control de la acidosis o hipoglicemia en pacientes diabéticos es vital para lograr el control de la infección. En pacientes con neutropenia, la recuperación de la misma mejora el pronóstico al igual que en aquellos con neoplasias de origen hematológico en los cuales la remisión de la enfermedad será el principal determinante de resolución. En cuanto a la neutropenia, se han utilizado factores de crecimiento o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y transfusiones de granulocitos movilizados (GTX). Estas conductas se han tomado teniendo en cuenta que trabajos previos como el de Pagano, Kontoyiannis y Kara han demostrado que en pacientes con neutropenia no demostraron que el uso de estas terapias para disminuir el tiempo de la enfermedad mejoraran el pronóstico; solamente el uso de terapia antifúngica con Anfotericina B y la duración de la terapia han tenido impacto en la mortalidad.

Conclusiones

Las zigomicosis se encuentran cada vez con mayor frecuencia en la práctica clínica. Se presentan en pacientes con factores de riesgo para múltiples tipos de infecciones y pueden afectar prácticamente cualquier órgano del cuerpo; su presentación clínica es inespecífica, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha ya que el inicio temprano de la terapia antifúngica, la corrección de la patología de base (cuando es posible) y el desbridamiento quirúrgico agresivo pueden mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por estas infecciones potencialmente letales.

Agradecimientos

Laboratorio de Micología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de interés.

Referencias

- Richardson M, Koukila-Kähkölä P. Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. En: Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. Manual of Clinical Microbiology. 9th Edition, 1. Washington: ASM Press; 2007. p. 1839-56.
- Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schrenckenberger P, et al. Procedimientos de laboratorio para la identificación presuntiva de aislamientos de hongos. En: Koneman EW, editor. Diagnóstico Microbiológico. Texto y atlas color. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 1118-21.
- Kontoyiannis D. Agents of Mucormycosis and Entomophthoromycosis en: Mandell, Douglas and Benett's principles and practice of infectious diseases, 7th Edition. Philadelphia:Elsevier, 2010.
- Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl.5): 2-9.
- Pongas GN, Lewis RE, Samoni G, Kontoyiannis D. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl.5):93-97.
- Symeonidis A.S. The role of iron and iron chelators in zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl.5): 26-32.
- Cornely OA, Vehreschild JJ, Rüping M. Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl.5): 77-81.
- Rogers T. Treatment of zygomycosis: current and new options. J Antimicrob Chemother 2008; 61 (Suppl.1):i35-i39.
- Hiemenz J, Groll A, Walsh T. Infections caused by uncommon fungi in patients undergoing hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. In: Raleigh A, Bowden P, Snyderman D. Transplant Infections 3th Edition. NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Corina E, Gonzalez, Michael G, Rinaldi, Alan M. Sugar. Zygomycosis. Infect Dis Clin N Am 16 (2002) 895-914
- Dimitrios P, Kontoyiannis, MD, ScD, FIDSA, Russell E, Lewis, PharmD Invasive Zygomycosis: Update on Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. Infect Dis Clin N Am 2006;20:581-607.
- Bouchara JP, Oumeziane NA, Lissitzky JC. Attachment of spores of the human pathogenic fungus Rhizopus oryzae to extracellular matrix components. Eur J Cell Biol 1996;70(1):76-83.
- Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 2005;18(3):556-69.
- Diamond RD, Clark RA. Damage to Aspergillus fumigatus and Rhizopus oryzae hyphae by oxidative and nonoxidative microbicidal products of human neutrophils *in vitro*. Infect Immunol 1982;38: 487-95.
- Kontoyiannis DP, LionakisMS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. J Infect Dis 2005;191(8):1350-60.
- Chinn RYW, Diamond RD. Generation of chemotactic factors by Rhizopus oryzae in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis. Infect Immunol 1982;38: 1123-9.
- Baldwin DA, De Sousa DM, Von Wandruszka RM. The effect of pH on the kinetics of iron release from human transferrin. Biochim Biophys Acta 1982;719:140-6.
- Nyilasi I, Papp T, Tako M, Nagy E, Vagvolgyi C. Iron gathering of opportunistic pathogenic fungi. A mini review. Acta Microbiol Immunol Hung 2005; 52: 185-197.
- Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore mediated infection: *in vitro* and *in vivo* animal studies. J Clin Invest 1993;91:1979-86
- Verpooten GA, D'Haese PC, Boelaert JR, Beclus I, Lamberts LV, De Broe ME. Pharmacokinetics of aluminexamine and ferrioxamine and dose finding of desferrioxamine in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1992;7(9):931-8.
- Pillsbury HC, Fischer ND. Rhinocerebral mucormycosis. Arch. Otolaryngol 1977;103(10):600-604.
- Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol 1994;39(1):3-22.
- Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, Colletti PM. MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathological correlation. Magn Reson Imaging 1992;10: 81-7.
- McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, Patz EF Jr. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. AJR Am J Roentgenol 1997;168(6):1541-8.
- Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 2000;13(2):236-301.
- Chamilos C, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of Pulmonary Zygomycosis versus Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cancer. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:60-6.
- Branton MH, Johnson SC, Brooke JD, Hasbargen JA. Peritonitis due to Rhizopus in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Rev Infect Dis 1991;13(1):19-21.
- Schwartz JR, Nagle MG, Elkins RC, Mohr JA. Mucormycosis of the trachea: an unusual cause of acute upper airway obstruction. Chest 1982;81(5):653-4.
- Connor BA, Anderson RJ, Smith JW. Mucor mediastinitis. Chest 1979;75(4):525-6.
- Lussier N, Laverdière M, Weiss K, Poirier L, Schick E. Primary renal mucormycosis. Urology 1998;52(5): 900-3.
- Pastor E, Real E, Grau E. Splenic mucormycosis. Haematologica 1999; 84:375
- Echols RM, Selinger DS, Hallowell C, Goodwin JS, Duncan MH, Cushing AH. Rhizopus osteomyelitis. A case report and review. Am J Med 1979;66(1):141-5.
- Bosken CH, Szporn AH, Kleinerman J. Superior vena cava syndrome due to mucormycosis in a patient with lymphoma. Mt Sinai J Med 1987;54(6):508-11.
- C. Lass-Flörl. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 5): 60-65.
- Dannaoui E. Molecular tools for identification of Zygomycetes and the diagnosis of zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 5): 66-70.
- Reed C, Bryant R, Ibrahim AS. Combination polyene- caspofungin treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. Clin Infect Dis 2008; 47:364-371.
- Ibrahim A.S, Gebermarian T, Fu Y. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. J Clin Invest. 2007; 117: 2649-2657.
- Reed C, Ibrahim A, Edwards JE Jr, Walot I, Spellberg B. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 3122-3125
- Rapidis D. Orbitomaxillary mucormycosis (zygomycosis) and the surgical treatment: perspectives from a maxillofacial surgeon. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (suppl.5):98-102.
- Alastruey-Izquierdo A, Castelli MV, Cuesta I, Zaragoza O, Monzón A, Mellado E, et al. *In vitro* activity of antifungals against Zygomycetes. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 5):71-76.