



Zigomicosis. A propósito de cinco casos

Amalia del Palacio¹, M^a José Ramos¹, Ana Pérez¹, Ana Arribi¹, Izaskun Amondarain¹, Soledad Alonso² y M^a Cruz Ortíz³

¹Servicio de Microbiología, ²Servicio de Anatomía Patológica y ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario "12 de Octubre", Madrid, España

Resumen

El estudio histológico y los cultivos micológicos de tejidos permitieron establecer un diagnóstico seguro de zigomicosis cutánea en cuatro enfermos. Todos habían sido tratados con antibióticos de amplio espectro y un enfermo sometido a trasplante hepático fue además tratado con ciclosporina. Todos tenían acidosis y rotura de barrera cutánea y cuatro enfermos además habían sido tratados con esteroides sistémicos. Los organismos infectantes eran *Absidia corymbifera* (n=2), *Rhizopus stolonifer* (n=1) y *Mucor circinelloides* (n=1). El tratamiento combinado con anfotericina B intravenosa convencional y liposómica y el desbridamiento quirúrgico condujeron a una respuesta clínica y micológica favorable en tres enfermos (infecciones por *A. corymbifera* y *R. stolonifer*). Una enferma con linfoma tuvo una probable infección pulmonar por *Rhizopus pusillus* (presencia de hifas en esputo con cultivo positivo) con una evolución desfavorable. Había sido tratada con antibióticos de amplio espectro y corticosteroides y padecía una profunda neutropenia y acidosis. Se describen los cuadros clínicos, evolución, factores predisponentes haciendo especial hincapié en los procedimientos diagnósticos, tratamiento y medidas preventivas.

Zigomicetos, Infecciones fúngicas profundas, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus stolonifer*, *Mucor circinelloides*, Anfotericina B liposómica

Five cases of zygomycosis

Summary

Combined histological and mycological study of tissue specimens established a proven diagnosis of cutaneous zygomycosis in four patients. All patients had been treated with wide spectrum antibiotics and one patient (liver transplantation) was in addition also treated with cyclosporine. All had acidosis and cutaneous breaks and four had also been treated with systemic corticosteroids. The infecting organisms were *Absidia corymbifera* (n=2), *Rhizopus stolonifer* (n=1) and *Mucor circinelloides* (n=1). Combined treatment with i.v. conventional and liposomal formulations of amphotericin B and surgical treatment lead to a favourable clinical and mycological cure in three patients (*A. corymbifera* and *R. stolonifer* infections). One lymphoma patient with suspected *Rhizopus pusillus* infection of the lungs (presence of hyphae in sputum and positive culture) had an unfavourable outcome. The patient had been treated with wide spectrum antibiotics, corticosteroids and showed severe neutropenia and acidosis. The clinical presentations are outlined, including the outcomes and predisposing factors and focus on the diagnostic procedures, treatment and preventive measures.

Key words

Zygomycetes, Deep fungal infection, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus stolonifer*, *Mucor circinelloides*, Liposomal amphotericin B

Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario
"12 de Octubre", Avenida de Andalucía, Km 5,4,
28041 Madrid, España
Tel: +34 91 390 8239; Fax: +34 91 390 8358;
E-mail: palmatel@h12o.es

Aceptado para publicación el 23 de noviembre de 1998

©1999 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain).
1130-1406/99/5.00 Euros

En 1943, Gregory [1], un médico de la Clínica Mayo, describió en un trabajo los tres primeros casos de ficomicosis rinocerebral. Este trabajo visto con perspectiva histórica puede ser considerado como un clásico de la Medicina Descriptiva. Las publicaciones aparecidas después de la descripción de Gregory eran, casi todos, casos de zigomicosis diagnosticados postmortem y considerados como una rareza. Con el paso de los años al tenerse mayor conocimiento de las formas clínicas causadas por estos hongos oportunistas, de la historia natural de estas micosis y recurrirse a procedimientos agresivos para su diagnóstico, las zigomicosis son reconocidas y diagnosticadas en vida de los enfermos. Al utilizarse procedimientos quirúrgicos conjuntamente con el tratamiento médico han sido comunicados un mayor número de casos de supervivencia.

Las zigomicosis son un grupo heterogéneo de infecciones fúngicas causadas por hongos oportunistas miceliares ubicuos y generalmente saprofitos. Los zigomicetos pertenecen a la clase Zygomycetes orden Mucorales y Entomophthorales, géneros *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* y *Rhizomucor* [2]. También se han descrito otras especies que producen enfermedades con menor frecuencia como *Saksenaea vasiformis* [3], *Cunninghamella bertholletiae* [4,5], *Apophysomyces elegans* [6,7] y *Syncephalastrum* spp. [8]. Los zigomicetos tienen poca capacidad para producir enfermedad en el hombre salvo cuando existen causas predisponentes. Por lo general, se trata de enfermedades de curso clínico y evolución fulminante en las que la forma clínica depende de la puerta de entrada de la infección [9].

En esta comunicación presentamos cinco nuevos casos documentados de zigomicosis diagnosticados en el Hospital Universitario "12 de Octubre" entre Abril de 1994 y Abril de 1998, presentados cronológicamente.

CASOS CLINICOS

En la Tabla 1 se resumen algunas de las características de los enfermos.

Caso 1. Zigomicosis de herida quirúrgica con puerta de entrada cutánea. Se trataba de un varón de 50 años con antecedentes de cirrosis alcohólica, pancitopenia por hiperesplenismo y diabetes mellitus no insulina dependiente en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Fue sometido a trasplante hepático el 4 de Marzo de 1994 y tratado con ciclosporina, metil-prednisolona, ceftazidima y vancomicina. El 24 de Marzo del mismo año fue trasplantado por estenosis anastomótica de la arteria hepática. El 7 de Abril creció en hemocultivos y punta de catéter *Acinetobacter baumannii* iniciándose tratamiento con imipenem. Una semana más tarde apareció una mácula eritematosa en la herida abdominal debajo del espara-

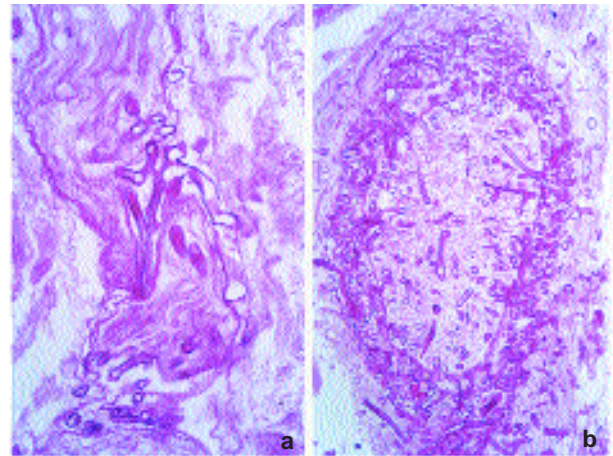


Figura 1. a: Tinción de PAS(200X) pared arterial infiltrada con micelios no septados. b: Tinción de PAS (400X) infiltración de un nervio por hifas no septadas.

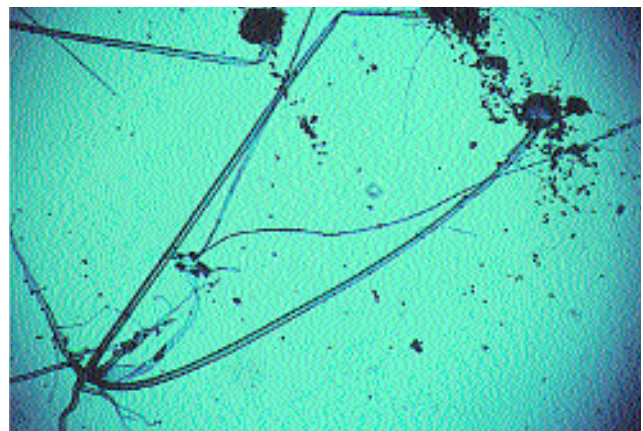


Figura 2. Esporangióforos y esporangios de *R. stolonifer* (azul-algodón de lactofenol 400X, 4º día de crecimiento).

Tabla 1. Datos clínicos de cinco pacientes con zigomicosis.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 |
|---------------------------------|---|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Edad (años) | 50 | 47 | 41 | 19 | 63 |
| Sexo | V | M | V | V | M |
| Enfermedad de base | Trasplante hepático, DMNID Hepatopatía crónica etílica | Linfoma B células grandes | Politraumatizado | Politraumatizado | DMID, alcoholismo, hipertensión portal, cirrosis. |
| Neutropenia | SI Pancitopenia | SI | NO | NO | NO |
| Acidosis metabólica | SI | NO | SI | SI | SI |
| Rotura de barrera | SI | NO | SI | SI | SI |
| Esteroides sistémicos | SI | SI | SI | NO | SI |
| Antibióticos de amplio espectro | SI | SI | SI | SI | SI |
| Ciclosporina | SI | NO | NO | NO | NO |
| Forma clínica | Piel, tejido subcutáneo | Pulmonar | Piel, tejido subcutáneo, óseo | Piel, tejido subcutáneo, óseo | Piel, tejido subcutáneo |
| Micelios en tejido | SI | Examen directo esputo | SI | SI | SI |
| Especie | <i>Rhizopus stolonifer</i> | <i>Rhizomucor pusillus</i> | <i>Absidia corymbifera</i> | <i>Absidia corymbifera</i> | <i>Mucor circinelloides</i> |
| Tratamiento | B+D | A | B+C+D+R | A+D | A+C+D+R |
| Evolución | Curación | Exitus | Curación | Curación | Exitus |

DMNID: diabetes mellitus no insulina dependiente, DMID: diabetes mellitus insulina dependiente, A: Anfotericina intravenosa convencional, B: Anfotericina liposómica, C: Cirugía plástica reparadora, D: desbridamiento, R: Resección

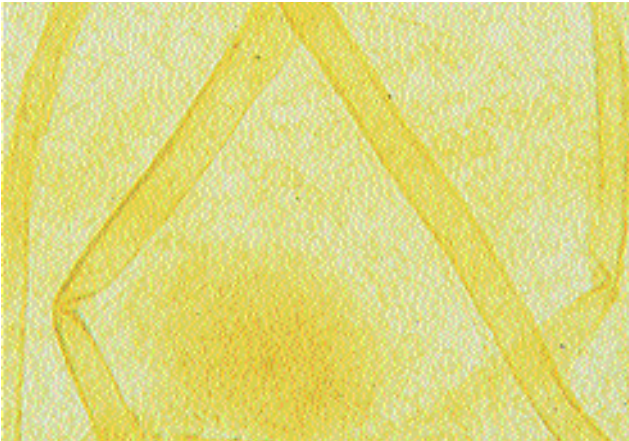


Figura 3. Examen directo de secreciones bronquiales (KOH 400X). Hifas anchas no septadas.

drapo apareciendo inicialmente pústulas que en 24 h se ulceraron y dieron lugar a necrosis. A pesar de la limpieza quirúrgica con desbridamiento la necrosis fue extendiéndose. En el material biopsico obtenido se evidenció la existencia de micelios anchos no septados que infiltraban la dermis, nervios, vasos y anejos (Figura 1) y se obtuvo un cultivo puro en todos los medios de *Rhizopus stolonifer* (Figura 2). Ante el diagnóstico de zigomicosis, el día 20 de Abril se realizó desbridamiento quirúrgico más amplio y se añadió anfotericina B liposomal (Ambisome, NexStar, España) por vía intravenosa y tópica. Cinco días más tarde se aisló en sangre citomegalovirus con lo que se introdujo tratamiento con ganciclovir. Se mantuvo el tratamiento con anfotericina durante un mes (dosis total acumulada: 3000 mg), con buena evolución clínica. El paciente fue dado de alta el 6 de Junio de 1994 sin presentar complicaciones posteriores.

Caso 2. Zigomicosis pulmonar. Se trataba de una mujer de 47 años diagnosticada en Enero de 1997 de linfoma B de células grandes difuso. Al mes de finalizar el sexto y último ciclo de quimioterapia estándar con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, desarrolló parálisis facial y lesión ocupante de espacio por linfoma en hemisferio cerebral derecho. Se inició tratamiento con dexametasona, fluconazol profiláctico y citarabina a altas dosis. En la aplasia subsiguiente desarrolló shock séptico, consolidación pulmonar en lóbulo superior derecho con hemocultivo positivo para *Escherichia coli* y deterioro gasométrico grave que requirió ingreso en UCI (27 de Julio de 1997) para estabilización hemodinámica y respiración asistida. Inicialmente fue tratada con ceftazidima, amikacina y vancomicina además de mantener la profilaxis con fluconazol y sustituir la dexametasona por actocortina 100 mg/8h. Aunque hubo control transitorio de la fiebre (sin modificación de la consolidación de lóbulo superior derecho), apareció derrame pleural derecho y consolidación parenquimatosa, con aumento de secreciones en lóbulo inferior derecho, situación coincidente con reaparición de la fiebre, recuperación de neutrófilos y presencia en secreciones bronquiales de hifas anchas no septadas (Figura 3) identificadas en cultivo como pertenecientes a *Rhizomucor pusillus*. La trombopenia extrema impidió la realización de lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial. A pesar de la instauración de anfotericina hubo diseminación pulmonar contralateral y finalmente consolidación pulmonar bilateral con imágenes parcheadas tendentes a confluir (Figura 4). La paciente falleció el 11 de Agosto de 1997. Recibió 240 mg de anfotericina B. La paciente no era diabética y no estuvo

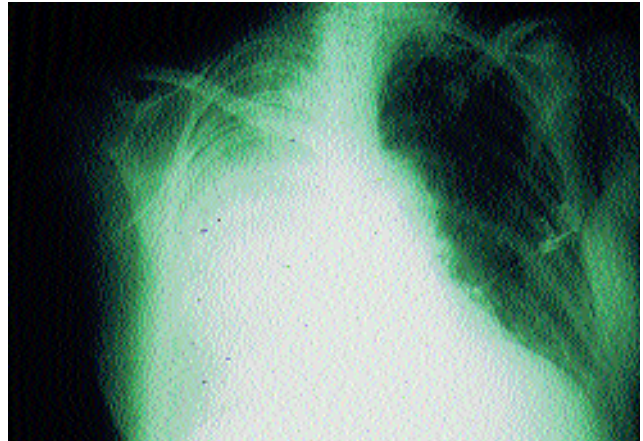


Figura 4. Radiografía anteroposterior de tórax. Consolidación pulmonar bilateral con imágenes parcheadas con tendencia a confluir.

en acidosis metabólica. Se mantuvieron los esteroides hasta el éxitus. No se obtuvo permiso para necropsia.

Caso 3. Zigomicosis de miembros inferiores con puerta de entrada cutánea. Se trataba de un varón de 41 años de edad que ingresó el 5 de Octubre de 1997 tras politraumatismo secundario a accidente de tráfico. Presentaba situación de shock, cambios degenerativos artrósicos de columna vertebral, fractura intraarticular de escápula derecha y fractura de clavícula derecha, fracturas costales derechas (2^a-10^a), fractura de platillo tibial derecho y probable arrancamiento de ligamentos externos con velamiento de hemitórax derecho e infiltrado intersticial izquierdo, hematoma subgaleal parietal izquierdo, leve contusión renal derecha y acidosis metabólica (pH= 7,06) dependiente de perfusión de bicarbonato que se mantuvo durante el primer día de estancia. Se le colocó férula posterior en miembro inferior derecho e inmovilización cuello-puño del miembro superior derecho. Presentó importante disfunción multiorgánica que precisó ventilación mecánica, hemofiltración y soporte vasoactivo. Se le realizaron varios ciclos de antibioterapia empírica (meropenem, amikacina, vancomicina) a la que se le añadió polimixina intravenosa tras aislarse *Acinetobacter baumannii* multirresistente en secreciones bronquiales. El 23 de Noviembre de 1997 se inició corticoterapia a altas dosis durante 45 días tras la cual mejoró la función multiorgánica. El 25 de Noviembre se sospecha infección de la herida de la pierna derecha (lesión ulcerada de gran tamaño con pérdida de substancia, con exudado necrótico



Figura 5. Esporangios de *A. corymbifera* (azul-algodón de lactofenol 100X, 3^o día de crecimiento).

serohemorrágico) por lo que se realizaron cultivos microbiológicos donde se cultivó *Absidia corymbifera* (Figura 5). Se solicitó estudio anatomopatológico de la biopsia que evidenció presencia de tejido necrótico cutáneo y subcutáneo con infiltrado inflamatorio crónico y presencia de hifas no septadas y anchas invadiendo el tejido y los vasos. En este momento se inició tratamiento con anfotericina B liposómica (Ambisome) a dosis crecientes (dosis acumulada total de 4.100 mg), y desbridamiento amplio de la zona. Tras completar el tratamiento antifúngico ninguna de las muestras tomadas como control evidenciaron infiltración fúngica.

Caso 4. Zigomicosis de miembro inferior con puerta de entrada cutánea. Se trataba de un varón politraumatizado de 19 años de edad admitido en el hospital el 23 de Enero de 1998 como consecuencia de precipitarse desde un sexto piso. Presentaba neumotórax derecho, fracturas costales izquierdas bajas, fractura de pelvis con diástasis importante, fractura de dos apófisis transversas en columna lumbar, fractura de calcáneo de pie derecho con luxación calcáneo-cuboide y tibio-astragalina, fractura del calcáneo del pie izquierdo, contusión temporal izquierda leve, líquido libre perihepático y periesplénico. Al segundo día del ingreso se realizó estabilización de fracturas mediante fijación externa de pelvis, así como colocación de férulas en ambos miembros inferiores. Posteriormente entró en shock hipovolémico hemorrágico por rotura esplénica, con lo que se procedió a la esplenotomía. A partir de la primera semana, estando ingresado en la UVI, entró en deterioro respiratorio progresivo, que hizo preciso aumentar los parámetros ventilatorios y fracaso multiorgánico por lo que se le colocó un catéter de Swan-Ganz y se inició hemofiltración veno-venosa continua. En este momento se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam y amikacina más vancomicina al aislarse en hemocultivos *Staphylococcus epidermidis*. En secreciones respiratorias se cultivó *Acinetobacter baumannii* multirresistente, así como en cultivos de la herida por lo que se añadió tobramicina intravenosa. Tras la mejoría clínica pasó a planta donde continuó con fiebre por lo que se le añadió imipenem. A primeros de Marzo ante la sospecha de infección de la herida del talón (aspecto necrótico sin tejido de granulación) izquierdo se realizaron cultivos aislándose *Absidia corymbifera* en cultivo puro. Se mandó biopsia del lugar para estudio anatomopatológico objetivándose piel y tejido celular subcutáneo con necrosis, infiltrado inflamatorio crónico, presencia de hifas no septadas y anchas en las dermis profunda y tejido celular subcutáneo. Se inició tratamiento con anfotericina B intravenosa en dosis crecientes (dosis total acumulada de 3000 mg) más lavados y curas con desbridamiento de la herida. Durante su estancia en planta adquirió neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* por lo que se inició tratamiento con ciprofloxacina más ampicilina-sulbactam. En el momento de escribir esta comunicación (Mayo del 98) se sigue una actitud expectante, realizándose diariamente inspección de la herida que está cicatrizando normalmente por segunda intención. Igualmente se realizan bisemanalmente cultivos, siguiendo la herida colonizada por *Absidia corymbifera*, pero en ningún momento el estudio de los tejidos ni la inspección de la herida han demostrado que exista infiltración del tejido por el ficomiceto, por lo que el enfermo sigue colonizado por *Absidia corymbifera* pero dada la evolución todo parece indicar que va a ser favorable.

Caso 5. Zigomicosis de miembro inferior con puerta de entrada cutánea. Se trataba de una mujer de 63 años que ingresó en el hospital el 11 de Abril de 1998 por fractura cerrada trimalleolar suprasindesmal de tobillo dere-

cho. La fractura fue reducida quirúrgicamente. Se le administraron antibióticos de amplio espectro (ampicilina, gentamicina que posteriormente en el postoperatorio fueron sustituidos por ciprofloxacino y metronidazol).

Presentó importante disfunción multiorgánica con episodios de cetoacidosis metabólica y le fueron administrados corticoides a altas dosis. La enferma padecía una diabetes insulín-dependiente desde hacía varios años y en su historia médica destacaba que era alcohólica, presentaba hipertensión portal con cirrosis hepática y hernia de hiato. La herida operatoria se ulceró con signos de enrojecimiento y tumefacción de toda la zona quirúrgica, apareciendo posteriormente necrosis extensa sin tejido de granulación.

El día 8 de Mayo de 1998 fue reintervenida, realizándose exéresis quirúrgica de los colgajos, seguida de un injerto. No fueron hechos cultivos microbiológicos ni histológicos de la zona necrótica. En este segundo postoperatorio la enferma estaba séptica con elevada fiebre e intensa cetoacidosis metabólica. Los colgajos de la herida se volvieron a necrosar y fue de nuevo intervenida de urgencia el día 16 de Mayo, realizándose una amputación a nivel supracondíleo. En el tejido de amputación se aisló *Mucor circinelloides* (Figura 6) en cultivo puro y en el estudio histológico se evidenció la existencia de tejido necrótico con infiltrados inflamatorios no específicos y presencia de hifas anchas no septadas con invasión vascular, muscular y nerviosa. Se inició tratamiento con dosis crecientes de anfotericina B intravenosa conservando como tratamiento antibiótico amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino. El día 27 de Mayo fue sometida a nueva amputación a nivel infracondríaco por haber avanzado la infiltración fúngica. En los siguientes estudios microbiológicos realizados siguieron visualizándose ficomiceto y cultivándose *M. circinelloides* en cultivo puro. La evolución de la paciente fue mala entrando en shock séptico sin posibilidad de mayor resección quirúrgica y sin respuesta al tratamiento antifúngico. La paciente falleció a primeros de Junio.



Figura 6. Esporangióforos y esporangios de *M. circinelloides* (azul-algodón de lactofenol 400X, 4º día de crecimiento).

Determinación de la sensibilidad in vitro. En la Tabla 2 se encuentran recogidos los datos de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de estas especies fúngicas realizadas según la técnica modificada del Protocolo M27-A del NCCLS [10]. En esta técnica se dispone de microplacas en cuyos pocillos se disponen diluciones seriadas de antifúngicos preparados en medio RPMI 1640. Estos son inoculadas con suspensiones del agente a estudiar en medio RPMI a una concentración

Tabla 2. CMI's para los distintos antifúngicos de las especies de ficomicetos.

| | Especie Fúngica | Anfotericina B CMI(µg/ml) | Fluconazol CMI (µg/ml) | Itraconazol CMI (µg/ml) | Ketoconazol CMI (µg/ml) | Flucitosina CMI (µg/ml) |
|--------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Caso 1 | <i>R. stolonífer</i> | 0,5 | >256 | 4 | 16 | >64 |
| Caso 2 | <i>R. pusillus</i> | 0,5 | >256 | 4 | 16 | >64 |
| Caso 3 | <i>A. corymbifera</i> | 0,25 | >256 | 2 | 8 | >64 |
| Caso 4 | <i>A. corymbifera</i> | 0,25 | >256 | 2 | 8 | >64 |
| Caso 5 | <i>M. circinelloides</i> | 0,5 | >256 | 4 | 8 | >64 |

final de 0,4-5 x 10⁴ ufc/ml. Las placas se incuban a 35 °C durante 24-72 h. Tras esta incubación se compara el crecimiento en cada pocillo con el pocillo control sin antifúngico. La CMI de la anfotericina B es la concentración más baja en la que se produce un 100% de inhibición del crecimiento y para los azoles un 80% de inhibición del crecimiento.

En cada ensayo se introducen como cepas control las siguientes: *Candida albicans* ATCC 90028, *C. albicans* ATCC 24433, *Candida krusei* ATCC 6458, *Candida parapsilosis* ATCC 90018, *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida tropicalis* ATCC 750. Como puede verse en la tabla 2 todas las cepas son sensibles *in vitro* exclusivamente a la anfotericina B.

DISCUSIÓN

Los zigomicetos son hongos ampliamente distribuidos en la naturaleza y especialmente subsisten en materia orgánica en descomposición, materiales orgánicos y en el pan estropeado. Las esporas se encuentran en forma libre en el aire y habitualmente constituyen las partículas infectivas que asientan en el hombre, produciéndose enfermedades generalmente en sujetos inmunocomprometidos o con serias enfermedades subyacentes [2,11]. Además, los zigomicetos forman parte de la biota saprofita normal de la piel y mucosas y crecen fácil y rápidamente en los medios de cultivo [11]. Por lo expuesto, se comprende que el diagnóstico de zigomicosis no puede establecerse solamente por la positividad de los cultivos y que es imprescindible demostrar en los tejidos invasión fúngica [2,11]. Para la identificación de las distintas especies es imprescindible la realización de cultivos pues todas ellas tienen en común una característica: la existencia de anchas hifas desprovistas de tabiques que se ramifican en ángulo recto con frecuente invasión vascular por lo que se producen embolias, infartos y necrosis [2,11]. Se requiere, en cualquier caso, considerable experiencia para identificar correctamente estos hongos, por ser de difícil clasificación taxonómica. Para el diagnóstico de certeza de zigomicosis es necesario recurrir a procedimientos diagnósticos agresivos (obtención de biopsia de tejidos). Actualmente, las técnicas serológicas no resultan de utilidad práctica para el diagnóstico de la zigomicosis [14,15]. Es imprescindible la exéresis quirúrgica radical, pues la presencia en los tejidos de áreas infiltradas con zigomicetos da lugar a complicaciones importantes postoperatorias tales como hemorragias y extensión por contigüidad [11,12]. Además el único tratamiento médico es la anfotericina B intravenosa que produce frecuentemente toxicidad e intolerancia. Obviamente, a las medidas anteriores hay que añadir el control de la enfermedad de base [11,13].

Las formas clínicas de zigomicosis dependen de la puerta de entrada y cada una se suele asociar con distintos factores de riesgo [2,9,11,16,17]. Característicamente el curso clínico es fulminante y de evolución fatal si no se realiza tratamiento combinado (médico y exéresis quirúrgica)

y corrección simultánea de los factores predisponentes o enfermedades de base. Los zigomicetos invaden con rapidez los tejidos, siendo característica la invasión vascular con subsiguiente trombosis, isquemia y necrosis. En los casos aquí descritos, cuatro casos (casos 1, 2, 4 y 5) eran formas de presentación sistémica cutánea, confirmadas según los criterios de la ISHAM [18], es decir, presencia de hifas no tabicadas en tejido con afectación de un órgano y confirmado con un cultivo positivo. Uno de los casos (caso 2), según estos criterios, sería un caso probable de zigomicosis pulmonar, es decir, se definiría como tal la existencia de signos clínicos y radiológicos con examen directo positivo y cultivo positivo con zigomicetos en una localización.

En las formas cutáneas las esporas de ficomicetos llegan al huésped por rotura de la barrera cutánea (casos 1, 3 y 4) que en ocasiones es tan mínima que pasa desapercibida (caso 5). En todos los casos cutáneos había acidosis metabólica y en dos casos (casos 1 y 5) diabetes mellitus. Además cuatro enfermos (casos 1, 2, 3 y 5) habían sido tratados con esteroides sistémicos y todos habían recibido antibióticos de amplio espectro. Los corticosteroides se ha comprobado en modelos animales que contribuyen decisivamente a aumentar la susceptibilidad para contraer zigomicosis [19]. Uno de los enfermos estaba inmunosuprimido por ciclosporina (caso 1) y dos (casos 1 y 5) tenían hepatopatía crónica etílica.

Las formas cutáneas de zigomicosis con factores predisponentes o en diabéticos tienen una evolución rapidísima y fulminante, así como en inmunosuprimidos, a diferencia de los individuos sanos sin factores predisponentes en quienes la evolución puede ser subaguda. El signo diana que debe alertar al clínico es la necrosis debida a la invasión vascular y la rapidez del curso evolutivo, especialmente si aparece en enfermos con diabetes y cetoacidosis. Los casos 1, 3 y 4 fueron sospechosos inicialmente, pero en el caso n° 5 desgraciadamente no existió sospecha clínica temprana siendo la evolución fatal en parte debido a lo tardíamente que se instauró la anfotericina B.

En estos últimos años se han descrito infecciones cutáneas nosocomiales por la utilización de esparadrapo [20,21] y depresores linguales de madera contaminados con zigomicetos [22]. Posteriormente se han descrito zigomicosis nasorrinoencefálicas y pulmonares en enfermos hematológicos de origen nosocomial y debidas a la contaminación del aire acondicionado [24,25] pero no se han descrito formas cutáneas de zigomicosis por transmisión aérea.

Las zigomicosis secundarias cutáneas, pueden ser consecuencia de una diseminación hematogena o bien aparecer por infiltración fúngica por contigüidad de los senos paranasales [1,2,11,16,17].

El enfermo n° 2, padecía una probable zigomicosis pulmonar según los criterios de la ISHAM [18], como ya se indicó. Las formas pulmonares se adquieren por inhalación y rara vez se diagnostican premortem. Es característico el infarto pulmonar, pudiendo también observarse

necrosis con cavitación, erosión de grandes vasos o bronquios y afectación pleural y mediastínica, pudiendo aparecer hemorragias masivas, insuficiencia pulmonar y diseminación hematológica. El principal factor de riesgo es la neutropenia intensa y mantenida (leucemia, linfoma) así como la administración de corticosteroides y en menor medida a la existencia de diabetes e insuficiencia renal [2,9,11,16]. La incidencia de formas pulmonares parece haber aumentado en los últimos años, debido fundamentalmente a un incremento en la sospecha clínica y una mayor supervivencia de los pacientes leucémicos. El caso nº 2 presentaba además otros factores de riesgo como son la administración de corticosteroides sistémicos, acidosis metabólica y en menor medida administración de antibióticos sistémicos.

En cuanto a los agentes etiológicos, *A. corymbifera* constituye una causa frecuente de zigomicosis, *Rhizopus pusillus* es muy poco frecuente y *R. stolonifer* es excepcional [2,11,16,21,24,25].

Debido a que el pronóstico de las zigomicosis es grave a pesar del tratamiento, se le ha dedicado especial atención a las medidas preventivas, siendo ésto únicamente posible cuando se reconoce o identifica un foco de infección (esparadrapos, aire acondicionado...) o bien se corrigen los factores predisponentes [20-25]. El pronóstico de las infecciones por zigomicetos es malo, pero en estos últimos años ha mejorado por la instauración de un diagnóstico precoz y medidas terapéuticas adecuadas [13]. Parecería que las formas cutáneas tienen un pronóstico más favorable, aunque su morbilidad es importante [26], habiendo nosotros confirmado en nuestro hospital una tendencia similar [17]. Las formas pulmonares casi siempre son de diagnóstico post-mortem y tienen un pronóstico ominoso [12].

La zigomicosis tiene un curso invariablemente fatal sin tratamiento y para alcanzar el éxito terapéutico es imprescindible el diagnóstico precoz. Los factores de riesgo y enfermedades subyacentes deben ser controlados y el tejido infiltrado por el hongo eliminado quirúrgicamente, debiéndose siempre recurrir a la administración intravenosa de anfotericina B. El caso nº 5 fue diagnosticado tardíamente y evolucionó al exitus en lo cual también influyeron los múltiples factores predisponentes.

En algunos casos la excisión quirúrgica es una medida curativa "per se", habiendo casos aislados de supervivencia en formas rinocerebrales, pulmonares y cutáneas, siempre que simultáneamente se asocian con el control de los factores de riesgo y enfermedades de base [12]. La tomografía computarizada y la resonancia magnética ayudan a establecer la extensión de la infección fúngica, y aún en las lesiones muy extensas y no del todo resecables, el desbridamiento quirúrgico es un componente importante del tratamiento [12].

El tratamiento médico sigue siendo exclusivamente la anfotericina B intravenosa, siendo el único antifúngico con actividad probada en la zigomicosis [2,11,12,26]. La duración del tratamiento depende de la extensión de la infección y de la evolución clínica. El tratamiento se debe iniciar con anfotericina B convencional, con una dosis de prueba de 1 mg en infusión durante 1 h y, de no aparecer

intolerancia, se aconseja la administración de 1 mg/Kg/día, administrándose en infusiones de 4 a 6 h. No están estandarizadas ni la duración del tratamiento ni la dosis total acumulada de anfotericina B, pero lo recomendado es la continuación hasta que cese la progresión de la enfermedad y se hayan controlado las enfermedades subyacentes.

La utilización de la anfotericina B convencional se ve seriamente limitada por su asociación con una serie de efectos adversos inmediatos relacionados con la infusión intravenosa (náuseas, vómitos, fiebre, tironas, cefaleas y mialgias) o dependientes de la dosis (hipopotasemia, hipomagnesemia, anemia, insuficiencia renal, broncoespasmos, cardio y hepatotoxicidad, etc) [27].

La insuficiencia renal aparece hasta en el 80% de los enfermos tratados, pudiendo incluso no ser dosis dependiente [27]. La posibilidad de toxicidad de anfotericina B convencional se incrementa con el aumento de la dosis, así como con la administración de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como ciclosporina o aminoglicósidos [28].

Con la finalidad de reducir la toxicidad de la anfotericina B convencional, se han desarrollado nuevas formulaciones lipídicas. En España se dispone de una formulación unida a liposomas (anfotericina liposómica) o bien a complejos lipídicos en forma de cintas [29]. Estas nuevas formulaciones alcanzan mayor concentración de anfotericina B en el sistema reticuloendotelial (bazo, hígado y pulmón) siendo muy bajas sus concentraciones en el tejido renal y resultando virtualmente indetectables en el tejido cerebral [29]. Ambas formulaciones se suelen utilizar en dosis de 5 mg/Kg/día, aunque en el caso de la anfotericina liposómica incluso se ha llegado a administrar 10 mg/Kg/día [29].

Las cifras de curación de las zigomicosis, utilizando estas nuevas formulaciones, son extrapolables a los de la anfotericina B convencional, pero en cambio, se minimizan la nefrotoxicidad y los efectos adversos relacionados con la infusión, especialmente con la formulación liposómica. Sin embargo, su uso se ve limitado por su elevado coste [29]. El hecho de que, en casos documentados de zigomicosis no existan estudios comparativos ni con la anfotericina B convencional ni entre ambas formulaciones lipídicas entre sí, trae como consecuencia que no se puedan actualmente sentar con claridad las indicaciones de tratamiento. Parecería que la anfotericina liposómica es menos tóxica y mejor tolerada que el complejo lipídico de anfotericina, pero sin embargo, el coste de la primera es muy superior al de la segunda [30]. En la situación actual habría que efectuar una valoración individualizada en cada caso para la elección de la formulación idónea a emplear.

Bibliografía

1. Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system: report of three cases. *Bull John Hopkins Hosp* 1943; 73: 405-419.
2. Richardson MD, Shankland GS. *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.) *Manual of Clinical Microbiology*, 6ª ed. Washington DC, American Society for Microbiology, 1995: 809-824.
3. Ajello L, Dean DJ, Irwin RS. The zygomycete *Saksenaea vasiformis* as a pathogen of humans with a critical review of the etiology of zygomycosis. *Mycologia* 1976; 68: 52-62.
4. Sands JM, Macher AM, Ley TJ, Nienhuis AW. Disseminated infection caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with beta-thalassemia. Case report and review of the literature. *Ann Intern Med* 1985; 102: 59-63.
5. Mostaza JM, Barbado FJ, Fernández Martín J, Peña Yañez J, Vázquez Rodríguez JJ. Cutaneoarticular mucormycosis due to *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with AIDS. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 316-318.
6. Misra PC, Srivastava KJ, Lata K. *Apophysomyces*: a new genus of the mucorales. *Mycotaxon* 1979; 8: 377-382.
7. Cooter RD, Lim IS, Ellis DH, Leitch IOW. Burn wound zygomycosis by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2151-2153.
8. Kamalam A, Thambiah SS. Cutaneous infection by *Syncephalastrum*. *Sabourandia* 1980; 273-277.
9. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edward JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 93-108.
10. NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. NCCLS document M27-A. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 1997.
11. Rippon JW. Zygomycosis. En: *Medical Microbiology* (3rd ed). Philadelphia, Saunders Co, 1988: 681-713.
12. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.) *Principles and practice of infectious diseases*. New York, Churchill Livingstone, 1995: 2311-2321.
13. Parfrey N. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. *Medicine* 1986; 65: 113-123.
14. Kaufman L, Mendoza L, Standard PG. Immunodiffusion test for diagnosis of subcutaneous zygomycosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1887-1890.
15. Pierce PF, Solomon SI, Kaufman L. Zygomycete brain abscess in narcotic addicts with serological diagnosis. *J Am Med As* 1982; 248: 2881-2882.
16. Torres Rodríguez JM, del Palacio Hernanz A, Guarro Artigas J, Negrón Briz R, Pereiro Miguens M (Eds.) *Micología Médica*. Barcelona, Masson, 1993: 315-324.
17. González A, del Palacio A, Cuétara MS, Gómez C, Carabias E, Malo Q. Zygomycosis: revisión de 16 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 233-239.
18. Odds FC, Arai T, Disalvo AF. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a sub-committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 1-10.
19. Baker RD, Linares G. Prednisone induced mucormycosis in rhesus monkeys. *Sabourandia* 1974; 12: 75-80.
20. Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch TG, Weitzman I. Hospital acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue. *Epidemiology, mycology and treatment*. *N Engl J Med* 1978; 299: 824-828.
21. del Palacio Hernanz A, Delgado Vazquez R, Bernardo de Quirós JC, Pérez Revilla A, Martín Rabadán Caballero P. Cinco casos de zygomycosis en un hospital general. Estudio epidemiológico de un posible origen nosocomial. *Rev Iber Micol* 1987; 4: 135-148.
22. Dennis JE, Rhodes KH, Cooney DR, Roberts GD. Nosocomial *Rhizopus* infection (zygomycosis) in children. *J Pediatr* 1980; 96: 825-828.
23. Mitchell SJ, Gray J, Morgan MEI, Hocking MD, Durbin GM. Nosocomial infection with *Rhizopus microsporus* in preterm infants: association with wooden tongue depressors. *Lancet* 1996; 348: 441-443.
24. del Palacio Hernanz A, Ferreres J, Larregla Garrans S, Rodríguez-Noriega A, Sanz Sanz F. Nosocomial Infection by *Rhizomucor pusillus* in a clinical haematology unit. *J Hosp Infec* 1983; 14: 45-49.
25. St-Germain G, Robert A, Ishak M, Tremblay C, Claveau S. Infection due to *Rhizomucor pusillus*: report of four cases in patients with leukemia and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 640-645.
26. Adam RD, Hunter G, Di Tomasso J, Comesci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 67-76.
27. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 308-329.
28. Perfect JL, Lindsay MH, Drew RH. Adverse drug reactions to systemic antifungals: prevention and management. *Drug Safety* 1992; 7: 323-363.
29. Pahissa A. Anfotericina B complejo lipídico versus liposómica ¿Cuál, por qué, cuándo? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 1-3.
30. Tollemar J, Ringden O. Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? *Drug Safety* 1995; 13: 207-218.