

## REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Zárate LM, Pérez Gutiérrez N, Mejía Sarmiento MA y col. Mucormicosis pulmonar y covid-19: primer reporte de caso en Colombia y revisión de la literatura. *Rev Arg Med* 2023;11:364-9  
DOI: 10.61222/ram.v11i4.905

Recibido: 22 de febrero de 2023.

Aceptado: 30 de marzo de 2023.

<sup>1</sup> Médica. Clínica Primavera, Villavicencio, Meta, Colombia.

<sup>2</sup> Médico. Jefe del Departamento de Patología, Clínica Primavera, Villavicencio, Meta, Colombia.

<sup>3</sup> Médico. Departamento de Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Primavera, Villavicencio, Meta, Colombia.

<sup>4</sup> Médica. Grupo de investigación de Villavicencio, GRIVI.

<sup>5</sup> Médico. Radiólogo, Departamento de Radiología, Clínica Primavera.

<sup>6</sup> Médico. Residente de Medicina interna, Universidad El Rosario/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup> Médico. Magíster en Epidemiología, Universidad CES, Universidad Rosario, Bogotá, Colombia.

<sup>8</sup> Médico. Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

## AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Nicolás Santoyo. Tel: (+5731) 6461-9325.

Correo electrónico: santoyosarmienton@gmail.com

# MUCORMICOSIS PULMONAR Y COVID-19: PRIMER REPORTE DE CASO EN COLOMBIA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

## PULMONARY MUCORMICOSIS AND COVID-19: FIRST CASE REPORT IN COLOMBIA AND LITERATURE REVIEW

Ligia María Zárate  0000-0002-8347-7810,<sup>1,2</sup> Norton Pérez Gutiérrez  0000-0002-6666-0795,<sup>1,3,4</sup> Miguel Ángel Mejía Sarmiento  0009-0006-2448-0549,<sup>1,3</sup> Yuri Gutiérrez  0009-0006-0851-3355,<sup>5</sup> José Arias-Correal  0000-0002-3314-4022,<sup>8</sup> Nicolás Santoyo  0000-0002-9930-413X<sup>6,7</sup>; Grupo de investigación en Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil-LaCardio, Bogotá, Colombia

## RESUMEN

La infección por mucormicosis y covid-19 generó una alerta epidemiológica a nivel mundial dada su agresividad y alta mortalidad, que afecta principalmente a los pacientes con diabetes mellitus y aquellos que están severamente comprometidos. Se presenta el caso de un paciente de 63 años con antecedentes de diabetes mellitus, infección por covid-19 y antecedentes de inmunización, a quien, luego de su fallecimiento, se realizó biopsia pulmonar bajo guía tomográfica, tinciones de hematoxilina eosina, tinción de ácidos periódicos de Schiff (tinción de PAS) y plata metanamina (Grocott/Gomori). En el estudio histológico se documenta el tejido pulmonar con necrosis, membranas hialinas y presencia de hifas irregulares, de tamaño y forma variable, con dilatación bulbosa focal, ramificación irregular no dicotómica en ángulos rectos, ocasionales, algunas plegadas o comprimidas. Los hongos son evidentes también en coloraciones para PAS y plata metanamina (Grocott/Gomori). Hay marcada angioinvasión y adicionalmente se observan focos de infiltrado inflamatorio agudo. Los hallazgos corresponden a mucormicosis pulmonar asociada a daño alveolar difuso en relación con infección grave por SARS-CoV-2 en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 no controlada.

**PALABRAS CLAVE.** Mucormicosis pulmonar, mucormicosis, SARS-CoV-2, covid-19, Colombia.

## ABSTRACT

*Infection by mucormycosis and covid-19 generated an epidemiological alert worldwide due to its aggressiveness and high mortality, which mainly affects patients with diabetes mellitus and those who are severely compromised. We present the case of a 63-year-old patient with a history of diabetes mellitus and covid-19 infection with a history of immunization, which after his death underwent a lung biopsy under tomographic guidance, hematoxylin eosin staining, periodic acid-Schiff staining (PAS staining) and silver methanamine (Grocott/Gomori). The histological study documented lung tissue with necrosis, hyaline membranes and the presence of irregular hyphae, of variable size and shape, with focal bulbous dilation, irregular non-dichotomous branching at right angles, occasional, some folded or compressed. Fungi are also evident in stains for PAS and methanamine silver (Grocott/Gomori), there is marked angioinvasion, and additional foci of acute inflammatory infiltrate are observed. The findings correspond to pulmonary mucormycosis associated with diffuse alveolar damage in relation to severe SARS-CoV-2 infection in a patient with uncontrolled type II diabetes mellitus.*

**KEY WORDS.** Pulmonary mucormycosis, mucormycosis, SARS-CoV2, covid-19, Colombia.

## Introducción

La infección por SARS-CoV2 se convirtió desde finales de 2019 en una amenaza mundial; dentro de su espectro se encuentran desde enfermedades leves hasta severas que ocasionan un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Asimismo, incluye manifestaciones extrapulmonares ampliamente descritas (1). Además, se han reportado coinfecciones bacterianas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*; también otras infecciones virales como influenza, rinovirus, parainfluenza y metaneumovirus; u hongos como *Apergillus spp.* (2,3) y mucormicosis; esta última ha generado una alarma epidemiológica a nivel mundial dada su agresividad y alta mortalidad que afecta principalmente a pacientes con diabetes mellitus y a aquellos severamente comprometidos (4).

Presentamos un caso de mucormicosis asociado a covid-19, diagnosticado post-mortem mediante biopsia pulmonar que fue atendido en la ciudad de Villavicencio, Meta, Colombia; y con ello realizamos una breve revisión de la literatura.

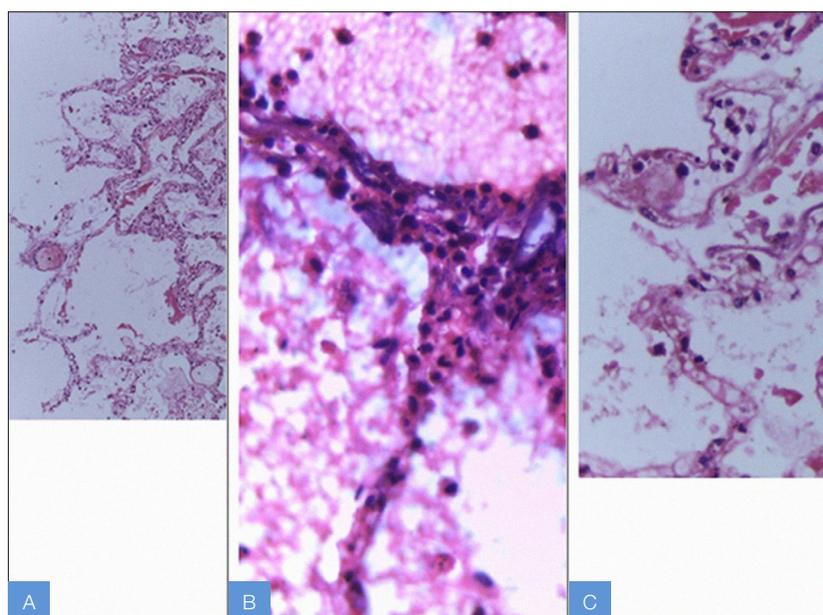
## Presentación del caso

Un hombre de 63 años de edad, ganadero, procedente del área rural, manifestó que su cuadro clínico se inició con malestar general, astenia, adinamia, dolor articular generalizado y tos seca. Se le diagnosticó SARS-CoV-2 por prueba molecular. A los ocho días de los síntomas, consultó a un hospital local y le dieron egreso. El paciente se trasladó por sus propios medios a Villavicencio, donde un médico par-

ticular le indicó dexametasona, vitamina D, colchicina y nebulizaciones. Sin embargo, por evolución tórpida y aumento de la dificultad respiratoria, ingresó a la institución al día 13 desde el comienzo de los síntomas. En el hospital se documentaron antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, resección de masa entre recto y próstata, exposición a biomasa tipo humo de leña y única inmunización para SARS-CoV-2 el 1 de junio de 2021 (SINOVAC).

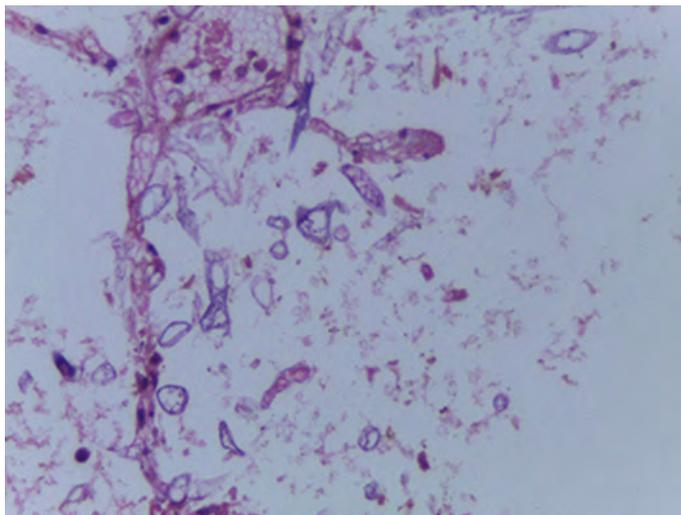
En el departamento de urgencias se lo observó con mala apariencia general, palidez, somnolencia, y llama la atención su taquicardia, taquipnea, tirajes, disociación toraco-abdominal y aleteo nasal, saturación en 75% con FiO2 al 80% e hiperglucemia documentada en 452 mg/dl. El puntaje de Glasgow es de 11/15 (RO: 3 RV: 2 RM: 6); en la auscultación se encuentra con estertores en ambos campos pulmonares. Por lo anterior, se le indica protección de la vía aérea con intubación orotraqueal, con la cual recuperó la saturación de oxígeno al 98%, con FiO2 al 100%. Es trasladado a la unidad de cuidados intensivos bajo sedoanalgesia, y en tratamiento con insulinas, protección gástrica, heparinas de bajo peso molecular y dexametasona 6 mg/día. Dado su deterioro progresivo se inició soporte inotrópico y vasopresor y piperacilina/tazobactam. Adicionalmente, registró sangrado digestivo alto, aparentemente no activo. Posteriormente presentó disfunción de órganos múltiples y falleció el día 14 de su enfermedad.

La lectura de placa de radiografía de tórax portátil arrojó consolidaciones multifocales confluentes bilaterales que se extienden desde la base al vértice pulmonar, de posible etiología infecciosa. Se descarta neumonía intersticial de origen viral. No se observa neumotórax ni enfisema; el catéter subclavio derecho se observa en terminación de vena cava superior.



**Figura 1.** Coloración de hematoxilina eosina.

- A. Pulmón.
- B. Pulmón infiltrado inflamatorio agudo.
- C. Membranas hialinas.



**Figura 2.** Coloración de hematoxilina eosina, formas de hongos.

En su estudio postmórtem, fue llevado a biopsia dirigida por escanografía. El radiólogo tomó muestras del pulmón derecho. Se fijaron en formol buferado por 48 h, después fueron procesadas de manera rutinaria y coloreadas con tinciones de hematoxilina eosina, tinción de ácido periódico de Schiff (tinción de PAS) y plata metanamina (Grocott/Gomori). El espécimen es pequeño y no se toman muestras de otros órganos.

En el estudio histológico se documentó tejido pulmonar con necrosis, membranas hialinas y presencia de hifas irregulares, de tamaño y forma variable, con dilatación bulbosa focal, ramificación irregular no dicotómica en ángulos rectos, ocasionales, algunas plegadas o comprimidas (Figs. 1 y 2). Los hongos son evidentes también en coloraciones de PAS y plata metanamina (Grocott/Gomori) (Figs. 3 y 4); hay marcada angioinvasión y adicionalmente se observan focos de infiltrado inflamatorio agudo.

Los hallazgos corresponden a mucormicosis pulmonar asociada a daño alveolar difuso en relación con infección grave por SARS-CoV-2 en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 no controlada.

## Revisión de la literatura

La mucormicosis ha surgido como una de las múltiples complicaciones agregadas a la covid-19. En marzo de 2021 se habían reportado 41 casos de mucormicosis asociada a covid-19 en todo el mundo y el 70% eran de la India; desde entonces la cantidad de informes ha ido en aumento. La mucormicosis asociada en los pacientes con covid-19 se ha observado con mayor frecuencia en quienes tienen el antecedente de diabetes mellitus y en el 95% de los individuos con covid-19 grave o crítica (5,6). Un alto

número de pacientes con covid-19 han tenido esta infección durante su hospitalización o en la convalecencia (6). Durante el último año ha aumentado exponencialmente el número de casos de mucormicosis en muchos países del mundo (7), lo cual ha suscitado una alarma mundial al respecto. En nuestro país, el INS generó una alerta epidemiológica al respecto en junio de 2021.

La mucormicosis fue descrita inicialmente en 1855 por Paltauf, ya que este fue el primer caso humano auténtico de esta condición (8). En 1876, la mucormicosis pulmonar fue descrita por Furbringer en Alemania en un paciente con cáncer que presentaba un infarto hemorrágico en el pulmón derecho que consistía en hifas fúngicas y esporas (Furbringer, 1876) (5,6). Una importante serie de mucormicosis pulmonar fue publicada por Baker en 1956 (9).

Hoy en la mucormicosis se describen infecciones causadas por hongos del orden Mucorales (10). Los patógenos fueron observados en una revisión sistemática publicada por Jeong y colaboradores, y los que se identificaron con mayor frecuencia en la mucormicosis rino-oral-cerebral son *Rhizopus spp.*, *Cunninghamella spp.* fue más común en infecciones pulmonares o diseminadas, mientras que *Apophymuces spp.*, *Lichthemia spp.* o *Saksenaea complex* fueron más comunes en la mucormicosis cutánea (11,12). Sin embargo, la primera secuenciación genómica fue de la cepa de *Rhizopus oryzae*, que se aisló en un paciente diabético con mucormicosis cerebral mortal (13). Esta identificación genética ha permitido identificar la virulencia de las diferentes especies, el desarrollo y la diana de los diferentes antimicóticos útiles en el tratamiento, así como la explicación en cuanto a la diferencia en el crecimiento rápido de las especies en los pacientes, a pesar de una respuesta inmune adecuada (14).

La infección por mucormicosis se ha asociado con frecuencia a neoplasias malignas principalmente hematológicas y trasplante de órganos sólidos. Adicionalmente, la diabetes mellitus mal controlada, en especial el estado de cetoacidosis, es una de las comorbilidades que genera más susceptibilidad a la infección, según los reportes a nivel mundial (4,15-18). Entre otros factores de riesgo menos comunes se encuentra el trauma mayor para la manifestación cutánea a través de inoculación directa de esporangioesporas, y, adicionalmente, asociada a dispositivos médicos como apósitos contaminados, agujas o dispositivos de acceso intravenoso, como lo demostrado en el trabajo de Blandine Rammaert y colaboradores (19). Sin embargo, cabe destacar que la principal forma de infección está dada por inhalación de esporas a partir de fuentes ambientales (20).

Las esporas de las esporangioesporas son lo suficientemente pequeñas para alcanzar el espacio alveolar, y aquellas que llegan a medir más de 10 micrómetros pueden quedarse en los cornetes nasales, y presentar sinusitis clásica (21, 22). Sin embargo, es claro que cuanto mayor la inhalación de esporas, más aumenta el riesgo

de mucormicosis diseminada o pulmonar, incluso en personas inmunocompetentes (24). A pesar de las múltiples investigaciones, el mecanismo de anclaje de esporangioesporas no es claro; no obstante, estas pueden adherirse a la matriz celular por medio de la laminina y el colágeno tipo IV (23).

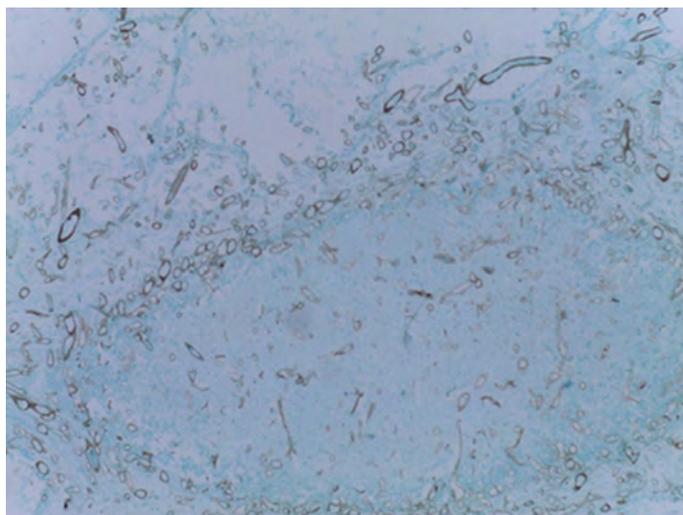
Como se ha mencionado, la diabetes mellitus es un factor de riesgo para covid-19 grave y se asocia con una mayor mortalidad por esta enfermedad por múltiples mecanismos (14,25,26), adicionalmente, es un factor de riesgo para infección por mucormicosis (15,27). En primera instancia, la diabetes afecta la inmunidad innata al perjudicar la función fagocítica; la respuesta ineficaz de las células dendríticas retrasa la activación oportuna de las respuestas inmunes adaptativas. Adicionalmente se ha descrito diabetes diagnosticada *de novo* en pacientes que han sufrido recientemente covid-19, probablemente por dos mecanismos: por una parte, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se encuentra en los pulmones y el páncreas sirve como receptor de entrada para la covid-19. La proteína ACE2 permite la entrada de SARS-CoV-2 en las células de los islotes pancreáticos y puede dañar las células  $\beta$ . Por otro lado, la covid-19 grave aumenta la resistencia a la insulina a través de una mayor secreción de hormonas del estrés (cortisol y otras) y citoquinas (6). Es así como la diabetes mellitus mal controlada es el factor de riesgo más común para la mucormicosis, tanto para pacientes con covid-19 como sin covid-19. Los pacientes con cetoacidosis diabética son aún más propensos a la mucormicosis (6).

Una de las explicaciones para los pacientes con diabetes mellitus y en especial con cetoacidosis diabética es la alta expresión de betahidroxibutarato, glucosa y hierro, y esto aumenta la expresión de la proteína 79 reguladora del receptor de la glucosa (GRP78). La expresión de esta proteína

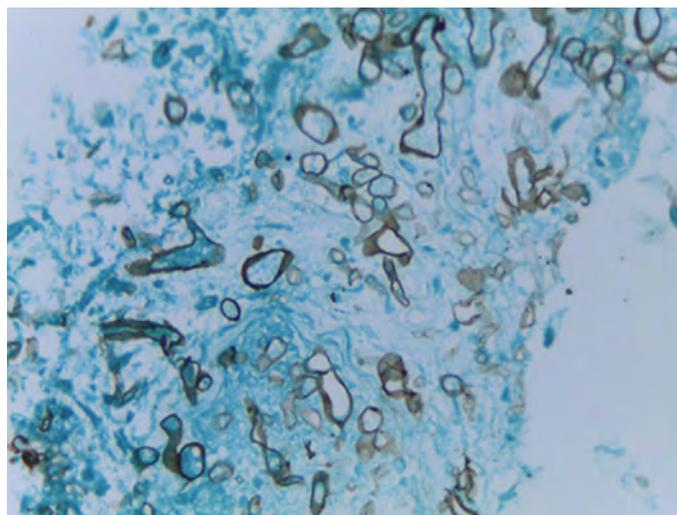
facilita el anclaje de mucormicosis a las células endoteliales, lo que facilita la invasión vascular a través de su proteína de capa de esporas (CotH); la proteína CotH3 es más significativa en este grupo de pacientes (28-30). Esta unión (CotH-GPT78) genera una endocitosis del hongo y provoca la muerte celular endotelial (28,31).

Por otra parte, los hongos poseen sideróforos como la ferririzoferrina, quelantes del hierro, y estos permiten la supervivencia del hongo en un humano; por ello la acidosis ( $\text{pH} < 7,4$ ) en los pacientes con cetoacidosis diabética causa menor capacidad de la transferrina para unirse al hierro, lo que causa un mayor crecimiento de las hifas por la captación de hierro libre (32-34). Adicionalmente, se han identificado diferentes genes que permiten la captación del hierro de las diferentes proteínas del huésped tras un proceso inflamatorio, dado que en estos procesos disminuyen la disponibilidad del hierro sérico secundario a la inflamación. Dentro de los genes implicados en la unión y captación de hierro a través de la ferritina y la transferrina, entre otros, se encuentra FRE1, FRE2, FET3, FTR1, por lo que la hiperferritinemia secundaria a la covid-19 no impide la captación del hierro en los pacientes con infección por mucormicosis, dados los amplios genes para la unión del hongo y la captación de este mismo para aumentar la producción de hifas (15,31,35).

Los corticosteroides, especialmente la dexametasona, se utilizan mucho para tratar a pacientes graves con covid-19, y su contribución a la patogénesis de la covid-19 asociada a mucormicosis parece innegable. Los corticosteroides son potentes inmunosupresores, con una amplia gama de efectos sobre diversos aspectos de la inmunidad adaptativa e innata. Además, la hiperglucemia inducida por corticosteroides aumenta aún más el riesgo. Aparte de los efectos de la hiperglucemia crónica sobre las funciones de los fagocitos y los neutrófilos, incluso los glucocorticoides a corto plazo



**Figura 3.** Angioinvasión, coloración de Gomory.



**Figura 4.** Coloración de Gomory: hifas de paredes delgadas y formas variables.

TABLA 1. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO DEL PACIENTE

Paraclínicos	Ingreso, día 1	Control del día 2
Hemoglobina	14,1 g/dl	10,8 g/dl
Hematocrito	45,9%	34,3%
Leucocitos	45,840/mm <sup>3</sup>	18,470/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	42,840/103/mm <sup>3</sup> (93,47%)	17,540/mm <sup>3</sup> (93,47%)
Linfocitos	2,370 103/mm <sup>3</sup> (1,09%)	650/mm <sup>3</sup> (3,5%)
Monocitos	1,630/mm <sup>3</sup> (3,57%)	1,340/mm <sup>3</sup> (0,247%)
Eosinófilos	10/mm <sup>3</sup> (0,03%)	10/mm <sup>3</sup> (0,00%)
Plaquetas	507000 103/mm <sup>3</sup>	206000 103/mm <sup>3</sup>
BUN	27 mg/dl	48 mg/dl
Creatinina	1,20 mg/dl	3,10 mg/dl
Glucosa	399 mg/dl	399 mg/dl
Troponina I	0,0250 ng/ml (0,012-0,033)	
Alanino aminotransferasa	20 U/l (5,1-55)	
Aspartato aminotransferasa	22 U/l (5-34)	
Deshidrogenasa láctica	425 U/l (125-220)	
Proteína C reactiva	225 mg/dl	
Bilirrubinas (T/D/I)	0,30-0,20-0,10 mg/dl	
Sodio	141 mEq/L	
Cloro	115 mEq/L	
Potasio	3,9 mEq/L	
Dímero D por EIA (Enzyme-linked immunosorbent assay)	0,5 mg/l	
PT	13,1 segundos	14,6 segundos
INR	1,08	1,22
PTT	29,4 segundos	1,23 segundos
Ferritina	1900 ng/ml (20-250)	

pueden precipitar la hiperglucemia, y se ha demostrado que predisponen a mucormicosis (12,27,36,37).

El diagnóstico de esta entidad no es fácil, dado que el hongo se encuentra presente en el ambiente y este puede contaminar los cultivos generando un falso positivo. Sin embargo, las hifas en la muestra histopatológica, ya sea BAL, ACAF o biopsia en relación con el cultivo en pacientes inmunosuprimidos o con factores de riesgo, permiten acercarnos al diagnóstico. La rápida progresión de la enfermedad asociada a covid-19 severa limita el tiempo para la espera del cultivo (27,38). Como se presentó en nuestro caso, no hubo tiempo, ni las circunstancias permitieron realizar estudios invasivos, como la endoscopia de vías digestivas pese al sangrado gastrointestinal que presentó; este último es relevante en el caso, dado que la mucormicosis gastrointestinal se manifiesta con hemorragia de vías digestivas y se ha reportado en pacientes con covid-19 (39).

En la imagen histopatológica típica se aprecian hifas con una dilatación bulbosa focal y una ramificación irregular no dicotómica; usualmente se aprecian varias formas mixtas de las hifas, plegadas, rotadas o comprimidas evidentes en las tinciones de rutina (Figs. 1 y 2) y también en las coloraciones especiales para hongos Gomory (Figs. 3 y 4). Se aprecia además un marcado angiotropismo con trombos y necrosis. Entre otras opciones para identificar la mucormicosis se encuentra la secuenciación de ácidos nucleicos por PCR, la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS); sin embargo, estas estrategias aún son limitadas en nuestro país (40).

Para finalizar, se recomienda la anfotericina B liposomal en dosis altas (5 mg/kg/día). Si no se dispone de esta, la indicación es la anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg/día) si la función renal lo permite (7). Como alternativas están el posaconazol o el isavuconazol cuando hay refractariedad a la terapia con anfotericina B liposomal; sin embargo, en diferentes reportes *in vitro* se ha observado mayor susceptibilidad de la mucormicosis a isavuconazol en comparación con el posaconazol (41).

## Conclusiones

El diagnóstico temprano de mucormicosis en pacientes con covid-19 constituye un gran reto para los médicos tratantes, principalmente por los siguientes motivos: la rapidez con que evoluciona la enfermedad, la dificultad de realizar procedimientos invasivos en pacientes graves, la limitación en los métodos diagnósticos y el tiempo que demoran los resultados. También por estos motivos, probablemente tenemos un subregistro de esta complicación. Dado que es muy claro que esta complicación se presenta predominantemente en diabéticos, sería importante establecer en estos pacientes protocolos de manejo que incluyan procedimientos diagnósticos que permitan excluir la enfermedad.

En los pacientes fallecidos por covid-19 y cuyo cuadro sugiere sobreinfección pulmonar se debe evaluar la opción de realizar biopsias dirigidas con las debidas medidas de bioseguridad que permitan hacer una aproximación diagnóstica a la real incidencia de mucormicosis en nuestro medio, y a medida que evolucione la pandemia, retomar la realización de autopsias clínicas.

## Agradecimientos

A nuestros pacientes, colegas y toda persona afectada por esta pandemia. Permitirnos compartir la información es importante para poder mejorar. A nuestros profesores y familias, quienes nos apoyan y nos dieron el tiempo para realizar este manuscrito. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

- Lai C-C, Ko W-C, Lee P-I, et al. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents [Internet]* 2020;56:106024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>
- Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect [Internet]* 2020;53:505-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
- Lai C-C, Yu W-L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]* 2021;54:46-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>
- Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol [Internet]* 2018;56:29-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx017>
- Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res [Internet]* 2021;201:111643. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
- Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and pathophysiology of COVID-19-associated mucormycosis: India versus the rest of the world. *Mycopathologia [Internet]* 2021;186:739-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-021-00584-8>
- Chao C-M, Lai C-C, Yu W-L. COVID-19 associated mucormycosis - An emerging threat. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]* 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2021.12.007>
- Paltauf A. Mycosis mucorina: ein Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Fadenpilz-krankungen. *Virchows Arch Pathol Anat* 1885;102:543-64.
- Baker RD. Pulmonary mucormycosis. *Am J Pathol* 1956;32:287-313
- Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral mucormycosis and COVID-19 pneumonia. *J Med Cases [Internet]* 2021;12:85-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14740/jmc3637>
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect [Internet]* 2019;25:26-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am [Internet]* 2006;20:581-607, vi. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2006.06.003>
- Monte Junior ES do, Santos MELD, Ribeiro IB, et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (zygomycosis) in a COVID-19 patient: A case report. *Clin Endosc [Internet]* 2020;53:746-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5946/ce.2020.180>
- Lewis RE, Lortholary O, Spellberg B, et al. How does antifungal pharmacology differ for mucormycosis versus aspergillosis? *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 1): S67-S72.
- John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: The perfect storm for mucormycosis. *J Fungi (Basel) [Internet]* 2021;7:298. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof7040298>
- Kennedy KJ, Daveson K, Slavin MA, et al. Mucormycosis in Australia: contemporary epidemiology and outcomes. *Clin Microbiol Infect [Internet]* 2016;22:775-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.005>
- Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004;89:207-14
- Chakrabarti A, Das A, Mandal J, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol [Internet]* 2006;44:335-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13693780500464930>
- Rammaert B, Lantermier F, Zahar J-R, et al. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis [Internet]* 2012;54(Suppl 1):S44-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir867>
- Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:143-63
- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am [Internet]* 2006;20:581-607, vi. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2006.06.003>
- England AC (III), Weinstein M, Ellner JJ, et al. Two cases of rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis) with common epidemiologic and environmental features. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:497-8.
- Bouchara JP, Oumeziane NA, Lissitzky JC, et al. Attachment of spores of the human pathogenic fungus *Rhizopus oryzae* to extracellular matrix components. *Eur J Cell Biol* 1996;70:76-83
- Giri M, Puri A, Wang T, Guo S. Comparison of clinical manifestations, pre-existing comorbidities, complications and treatment modalities in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Sci Prog [Internet]* 2021;104:368504211000906. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/00368504211000906>
- Yin T, Li Y, Ying Y, Luo Z. Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors. *BMC Infect Dis [Internet]* 2021;21:200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-05915-0>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet]* 2020;395:1054-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Johnson AK, Ghazarian Z, Cendrowski KD, Persichino JG. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. *Med Mycol Case Rep [Internet]* 2021;32:64-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.03.006>
- Liu M, Spellberg B, Phan QT, et al. The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. *J Clin Invest* 2010;120:1914-24
- Gebremariam T, Lin L, Liu M, et al. Bicarbonate correction of ketoacidosis alters host-pathogen interactions and alleviates mucormycosis. *J Clin Invest* 2016;126:2280-94.
- Gebremariam T, Liu M, Luo G, et al. CoH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. *J Clin Invest* 2014;124:237-50
- Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis - from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect [Internet]* 2014;20(Suppl 6):60-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12566>
- Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes [Internet]* 1982;31:1109-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.31.12.1109>
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Lin L, et al. The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis. *Mol Microbiol* 2010;77:587-604
- Artis WM, Patrusky E, Rastinejad F, et al. Fungistatic mechanism of human transferrin for *Rhizopus oryzae* and *Trichophyton mentagrophytes*: alternative to simple iron deprivation. *Infect Immun* 1983;41:1269-78
- Stanford FA, Voigt K. Iron assimilation during emerging infections caused by opportunistic fungi with emphasis on *Mucorales* and the development of antifungal resistance. *Genes (Basel) [Internet]* 2020;11:1296. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11111296>
- Bhanuprasad K, Manesh A, Devasagayam E, et al. Risk factors associated with the mucormycosis epidemic during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis [Internet]* 2021;111:267-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.037>
- Chinn RY, 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 Immun [Internet]* 1982;38:1123-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/iai.38.3.1123-1129.1982>
- Glazer M, Nusair S, Breuer R, et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Chest [Internet]* 2000;117:279-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.1.279>
- Monte Junior ES, Santos MELD, Ribeiro IB, et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (zygomycosis) in a COVID-19 patient: A case report. *Clin Endosc [Internet]* 2020;53:746-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5946/ce.2020.180>
- Hammond SP, Bialek R, Milner DA, et al. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol [Internet]* 2011;49:2151-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00256-11>
- Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. In vitro activity of isavuconazole and comparators against clinical isolates of the *Mucorales* Order. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]* 2015;59:7735-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01919-15>