

Mucormicosis

Nathalie Quiroz¹, Janeth del Pilar Villanueva², Edgar Andrés Lozano³

1. Médica dermatóloga, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médica dermatóloga y micóloga; profesora asistente, Sección de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia
3. Médico dermatólogo, Universidad del Valle, Cali, Colombia

RESUMEN

La mucormicosis es una micosis oportunista y poco frecuente, producida por hongos Zygomycetes del orden Mucorales, asociada con inmunosupresión y de curso agresivo y mortal. Puede dividirse en varios tipos, según el lugar de infección, en rinocerebral (por extensión desde la rinofaringe o por diseminación hematogena), cutánea (más habitualmente en pacientes con diabetes mellitus descompensada, leucemia o cáncer) y pulmonar, entre otras.

Generalmente, se adquiere por vía respiratoria ya que las esporas de los hongos se encuentran en el ambiente, aunque en las formas cutáneas primarias, la infección se adquiere por solución de continuidad.

El diagnóstico se confirma con un estudio completo de hongos (examen directo y cultivo para hongos en agar Sabouraud). El estudio anatómico-patológico, aunque permite visualizar perfectamente a los agentes fúngicos, por su demora, no es el método diagnóstico de elección. Una vez hecho el diagnóstico, se debe iniciar un tratamiento temprano, oportuno y adecuado, identificar los factores predisponentes y corregirlos de manera oportuna, ya que esta entidad tiene una alta tasa de mortalidad.

Se utiliza la anfotericina B como tratamiento de elección que se mantiene hasta estabilizar al paciente y, en las variedades rinocerebrales o pulmonares, se requiere la eliminación quirúrgica del material necrótico. Algunos autores recomiendan el uso de azoles para estas infecciones, sin embargo, el consenso general es que el mejor tratamiento sigue siendo la anfotericina B y los otros antifúngicos están reservados para casos especiales.

PALABRAS CLAVE: mucormicosis, mucorales, inmunosupresión

SUMMARY

Mucormycosis is an opportunistic mycosis, uncommonly produced by Zygomycetes fungi of the order Mucorales, associated with immunosuppression, of an aggressive and fatal course. It can be divided into several types, depending on the site of infection, such as rhinocerebral (by extension from the rhinopharynx or by hematogenous dissemination), cutaneous (more commonly in patients with decompensated diabetes mellitus, leukemia or cancer) and pulmonary, among others.

It is generally acquired by the respiratory route since the spores of fungi are

Correspondencia:

Nathalie Quiroz

Email:

nathaliequiroz@hotmail.com

Recibido: 22/12/2015

Aceptado: 22/05/2017

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

found in the environment, although in the primary cutaneous forms, infection is acquired by solution of continuity.

The diagnosis is confirmed by a complete mycological study (direct examination and culture for fungi in Sabouraud agar). The anatomic-pathological study, although it allows visualizing perfectly the mycotic agents, due to its delay is not the method of choice. Once the diagnosis has been made, an early, adequate and appropriate management should be initiated, the predisposing factors identified and corrected promptly, since this entity has a high mortality rate.

Amphotericin B is used as the treatment of choice, which is maintained until the patient is stabilized, and surgical removal of the necrotic material is required in the rhinocerebral or pulmonary varieties. Some authors recommend the use of azoles for these infections, however, in general consensus is that the best treatment is still amphotericin B and the other antifungal drugs are reserved for special cases.

KEY WORDS: Mucormycosis, mucorales, immunosuppression

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una micosis producida por hongos oportunistas del orden Mucorales, ampliamente distribuida, poco frecuente y que ha venido en aumento en los últimos años debido al incremento de pacientes con algún tipo de inmunosupresión (HIV, trasplantes, terapias inmunosupresoras, diabetes mellitus). Las variedades clínicas más frecuentes son: la rinocerebral,

la pulmonar, la digestiva y la cutánea primaria. Es una infección con una evolución aguda y mortal, que requiere un diagnóstico y un tratamiento tempranos por parte del médico tratante para evitar posibles complicaciones y la muerte ⁽¹⁾.

HISTORIA

HISTORIA DE LA MUCORMICOSIS	
Año	Evento
1855	Apéndices de los folículos pilosos
1884	Funcionales en la pubertad
1885	Secreción lipídica
1886	Inervación adrenérgica
1895	V. Herla aisló una especie de Mucor de una caverna pulmonar.
1922-1929	Christiansen describió la primera infección en animales.
1943	Gregory, Golden, et al., reportaron tres casos rinocerebrales en John Hopkins University.
1956	Wilson denominó ficomicosis a las infecciones por mucorales y entomofptorales.
1957	Baker reunió 12 casos de mucormicosis en 75 años.
1962	Roberts describió la modalidad cutánea.
1976	Ajello, Dean e Irwin aislaron Saksenaea vasiforme.

Tabla 1. Historia de la mucormicosis

TAXONOMÍA

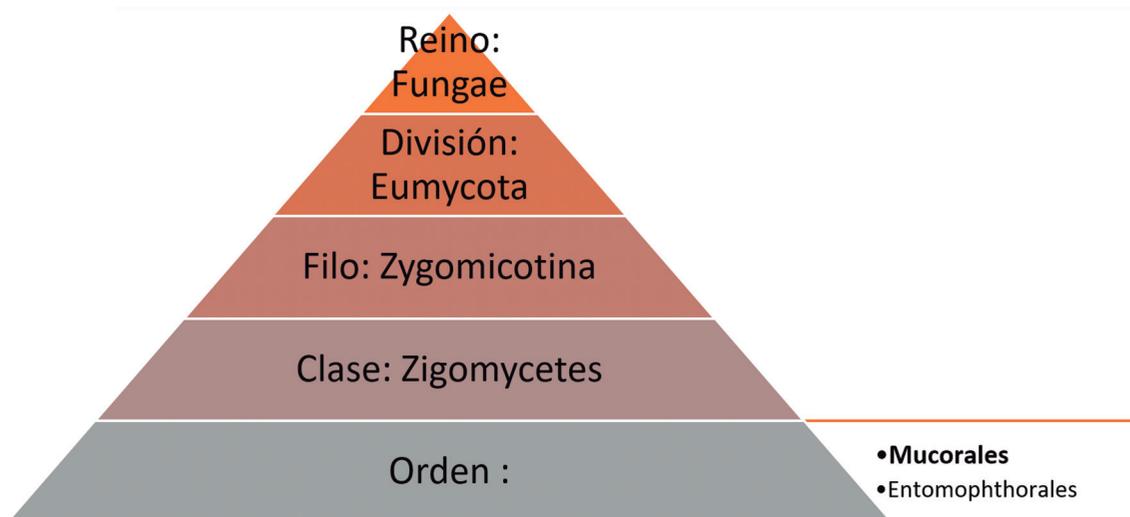


Figura 1. Taxonomía de los mucorales

MICOLOGÍA

El orden Mucorales causa la mayoría de las infecciones en humanos; estos microorganismos no son agentes patógenos en la naturaleza y se pueden encontrar en la vegetación y en el suelo. Estos hongos crecen rápidamente y liberan gran cantidad de esporas que se diseminan en el aire; normalmente, los humanos están expuestos a este tipo de hongos en las actividades de la vida diaria, sin embargo, no se genera enfermedad con un sistema inmunológico sano ⁽²⁾.

Los géneros que más comúnmente se encuentran en las infecciones humanas son: *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*; otros menos implicados son *Cunninghamella*, *Absidia*, *Saksena* y *Apophysomyces* ⁽³⁻⁵⁾

Las hifas de los mucorales son características y permiten una identificación presuntiva en los especímenes, ya que son hifas gruesas (5-15 μ de diámetro), ramificadas irregularmente y, generalmente, sin tabiques ⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La mucormicosis tiene distribución mundial y se ha visto un aumento de los casos en los últimos años, asociado al incremento de pacientes con algún tipo de inmunosupresión. No es posible calcular las tasas exactas de incidencia porque la mayoría de los datos son de reportes de casos o series de casos. En Colombia,

no es una enfermedad de notificación obligatoria y, por lo tanto, no se tienen datos exactos ⁽⁶⁾.

Se presenta en ambos sexos, predominantemente en adultos jóvenes. En una revisión de 929 pacientes con mucormicosis desde 1940 hasta 2003, se encontró que solo el 9,6 % de los pacientes afectados no tenía otra enfermedad de base asociada, en el 36 % se asociaba con diabetes mellitus de tipo 2; en el 17 %, a neoplasias hematológicas, y en el 12 %, a trasplantes ⁽⁴⁾.

La mucormicosis es una infección de rápida progresión, asociada a elevada mortalidad con cifras que van desde el 40 % hasta el 70 %, dependiendo del sitio afectado, siendo mayor cuando el compromiso es centrofacial y los sobrevivientes tienen una morbilidad residual muy alta ⁽⁵⁾.

PATOGENIA

Los mucorales son ubicuos en la naturaleza, son termotolerantes y, usualmente, se encuentran en materia en descomposición. Las esporas se pueden encontrar en la madera, el pan, las frutas, los vegetales, el suelo y los excrementos de animales ⁽²⁾.

Las diferentes formas clínicas de mucormicosis reflejan, en parte, la puerta de entrada del hongo al cuerpo. Las esporas pueden entrar al cuerpo por la vía respiratoria, por piel afectada, por vía percutánea (agujas o catéteres) o por ingestión de comida contaminada ⁽⁵⁾. Una vez que las esporas penetran en el or-

ganismo, se desarrollan en tejidos profundos, invaden los vasos por medio de la adhesión a las proteínas de matriz subendotelial (laminina o colágeno IV), perforan las paredes y causan trombosis con necrosis consecutiva y, dada la afección vascular grave, es fácil la diseminación hematológica a otra ubicación.

Las hifas son muy gruesas, lo que dificulta la fagocitosis, además de que las esporangiosporas son capaces de secretar proteasas y toxinas que lesionan las células endoteliales y, por último, secretan metabolitos antifúngicos que disminuyen la reacción inmunitaria frente a ellos ⁽¹⁾.

Los factores de virulencia de los hongos (mucorales) son:

- El tamaño de las esporas: de 3 a 11 μm , lo que les permite ser inhaladas ⁽⁵⁾.
- La termotolerancia: tienen la capacidad de crecer a 37 °C y más ⁽⁵⁾.
- La secreción de enzimas: tienen muchos más genes que codifican para enzimas líticas en comparación con otras especies ⁽⁷⁻⁹⁾.
- La captación de hierro: el hierro es un elemento esencial para el crecimiento y desarrollo fúngico. La sobrecarga de hierro per se es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de mucormicosis ^(9,10).
- La angiоinvasión: invaden las células endoteliales del huésped por un mecanismo de endocitosis por medio de una proteína regulada por glucosa (GRP78), al parecer, específica para los mucorales; asimismo, se ha evidenciado, tanto in vitro como in vivo, que los altos niveles de glucosa, como ocurre en la cetoacidosis diabética, inducen la expresión de la proteína GRP78 ^(11,12).
- La capacidad para evadir el reconocimiento y la eliminación por el sistema inmunitario del huésped: la fagocitosis de las esporas es menos eficiente comparada con la de otras especies ⁽¹³⁾; se cree que es por una diferencia en el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP), al parecer, por diferencias en la composición de la pared celular ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Asimismo, se han encontrado diferencias en el patrón de citocinas producido, y la IL-6 y el TNF son las principales citocinas producidas por los mucorales ^(17,18).

FACTORES DE RIESGO

A pesar de que hay algunos reportes de mucormicosis en pacientes inmunocompetentes ⁽¹⁹⁻²¹⁾, casi todos los pacientes con mucormicosis tienen algún factor in-

munosupresor de base que predispone a la infección y que, por lo tanto, influyen en la presentación clínica. Se cree que la deficiencia es principalmente en la función de los fagocitos que inhibirían la germinación de las esporas en los individuos sanos.

Los factores de riesgo más comunes son:

- la diabetes mellitus de tipo 2 descompensada, sobre todo en casos de cetoacidosis diabética ⁽²⁾;
- el uso prolongado de esteroides sistémicos: orales o intravenosos ⁽²²⁾;
- las neoplasias hematológicas ⁽²³⁻²⁵⁾;
- los trasplantes de células hematopoyéticas ^(4,22,26);
- los trasplantes de órganos sólidos ⁽²⁶⁻²⁹⁾;
- el tratamiento con deferoxamina ⁽³⁰⁾;
- la sobrecarga de hierro ⁽³¹⁾;
- el HIV-sida;
- el uso intravenoso de drogas;
- el trauma y las quemaduras ⁽³²⁾;
- la desnutrición;
- los traumas durante los desastres naturales: tornados, huracanes, tsunamis, erupciones volcánicas ⁽³³⁻³⁵⁾, y
- el uso de voriconazol en pacientes de alto riesgo, tanto para profilaxis como para tratamiento de otras infecciones fúngicas. El voriconazol ha demostrado in vitro ser efectivo contra mucorales ^(24,36-38).

FORMAS CLÍNICAS

Rino-órbito-cerebral. Es la forma clínica más común, se define como la enfermedad que se origina en los senos paranasales después de la inhalación de esporas en un huésped vulnerable, con extensión al sistema nervioso central. La diabetes mellitus de tipo 2 descompensada es la condición más asociada a esta forma clínica ⁽³⁹⁾.

Se observa el compromiso secuencial de nariz, senos paranasales, ojos y cerebro. Los síntomas iniciales son similares a los de una sinusitis aguda, e incluyen dolor facial, congestión nasal, fiebre, edema de tejidos blandos y cefalea. Puede asociarse a ulceración nasal. La progresión de la enfermedad es rápida si no se trata a tiempo, con extensión a los tejidos contiguos, trombosis y necrosis, lo cual genera una escara negra y dolorosa en el paladar o en la mucosa nasal ^(5,20,40,42).

Los signos clínicos de compromiso orbitario incluyen: edema periorbitario, proptosis y ceguera. El entumecimiento facial es frecuente y resulta del infarto de las ramas sensoriales del V par craneal. La diseminación de la infección del seno etmoidal al lóbulo frontal genera obnubilación. La diseminación del seno esfe-

noidal al seno cavernoso adyacente puede generar parálisis craneal, trombosis del seno y compromiso de la carótida ⁽²⁾.

La especie más comúnmente aislada en los casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral es *Rhizopus oryzae* ⁽²⁾.

Pulmonar. Es una infección rápidamente progresiva que ocurre después de la inhalación de esporas a los bronquiolos y alvéolos ⁽²⁾. La fiebre y la tos son los síntomas más comunes, asociados a dolor pleurítico y disnea. La hemoptisis se presenta cuando hay invasión de los vasos sanguíneos ⁽⁵⁾. Puede haber diseminación por contigüidad (mediastino, corazón) o por vía hematológica a otros órganos ^(2,41,42).

Las manifestaciones clínicas son muy similares a las de la aspergilosis. Los hallazgos radiográficos son casi idénticos: consolidaciones focales, masas, derrames pleurales o múltiples nódulos ^(43,44). Sin embargo, se han establecido algunas características radiológicas especiales para la mucormicosis: sinusitis concomitante, la presencia de más de 10 nódulos, así como la formación de micronódulos, derrame pleural en la tomografía computadorizada (TC) y uso previo de voriconazol como profilaxis ⁽⁴⁴⁾.

Cutánea. Generalmente, resulta de la inoculación de las esporas a la dermis, generada por trauma, heridas, uso de catéteres, mordeduras de arañas, sitios de inyección de insulina, heridas traumáticas, quemaduras o heridas en sitios quirúrgicos ^(33,45-51).

Usualmente, aparece como una mácula o placa eritematosa, dolorosa e indurada que evoluciona a una lesión similar a un ectima, de tipo placa violácea necrótica, circunscrita a la zona afectada. La diseminación y el compromiso de los tejidos profundos es poco común, sin embargo, hay casos reportados en la literatura ^(2,33,46-48,52).

Gastrointestinal. Es causada por la ingestión de comida contaminada con esporas. Es una infección relativamente infrecuente ⁽⁴⁾. Hay reportes de contaminación de medicinas herbales y homeopáticas ⁽⁵²⁾. Se reporta que el estómago es el sitio más comprometido (58 %), seguido del colon (32 %) ^(55,56).

Los síntomas más comunes son dolor abdominal, diarrea, melenas y hematemesis. Las lesiones gastrointestinales son úlceras necróticas que pueden producir perforación y peritonitis ⁽⁵³⁾. Los infartos intestinales y el choque hemorrágico también se han reportado asociados a la mucormicosis; el pronóstico de estos pacientes es pobre ⁽⁵⁷⁾.

Renal. El compromiso renal aislado se ha reportado, al parecer, relacionado con diseminación hematológica en un episodio de fungemia. Son factores de riesgo el uso

de catéteres intravenosos y el de drogas intravenosas, y el sida ⁽⁵⁸⁻⁶²⁾. Los síntomas, generalmente, son fiebre y dolor en el flanco. El compromiso puede ser unilateral o bilateral ⁽²⁾.

Diseminada. Se puede originar en cualquier sitio de infección primaria: pulmón, cerebro o piel. En la mayoría de los casos, la diseminación se produce desde el pulmón. Los síntomas son muy variados, las lesiones metastásicas en piel podrían sugerir una mucormicosis diseminada ⁽⁵⁾.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico, la cual se confirma con el examen directo y la histopatología; el cultivo establece el género y la especie causal ⁽¹⁾. A veces es difícil el crecimiento del hongo en el medio de cultivo y la identificación de las estructuras típicas de mucorales en la histopatología es la única evidencia de la infección: se observan hifas gruesas no tabicadas con bifurcaciones en ángulos rectos.

Otra técnica que podría ser usada es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que ofrece una nueva alternativa cuando los cultivos son negativos ⁽²⁾.

Examen directo. Se puede hacer de muestras de esputo, mucosa nasal, tejido necrótico, lavado broncoalveolar o aspirado de senos paranasales. Se debe conservar el espécimen en solución salina normal o infusión cerebro-corazón. Se realiza en lugol, hidróxido de potasio (KOH) o negro de clorazol. Se observan filamentos hialinos poco tabicados, largos y anchos, con contornos irregulares y paredes gruesas ⁽¹⁾ (**figura 2**).

Cultivo. Es positivo solo en 30% de las muestras, crecen a 37 °C, se utiliza agar papa o extracto de malta. Crecen rápidamente y las colonias son visibles a partir de las 12 a las 18 horas (excepto *Mucor circinelloides*). Se observan filamentos muy gruesos, sin tabiques (cenocíticos), con estructuras asexuadas de reproducción (esporangióforo, esporangio y esporangiosporas) ⁽¹⁾ (**figura 3**).

Histopatología. Aunque no se hace de forma rutinaria debido a lo agudo del cuadro clínico y a la necesidad de una confirmación diagnóstica temprana, se observa trombosis capilar e hifas en la luz de los vasos, y necrosis supurativa con infiltrado de neutrófilos y eosinófilos. Los filamentos son largos y gruesos (10-25 µm) con pocos tabiques y en forma de listón. Las tinciones de PAS y Gomori-Grocott permiten una mejor observa-

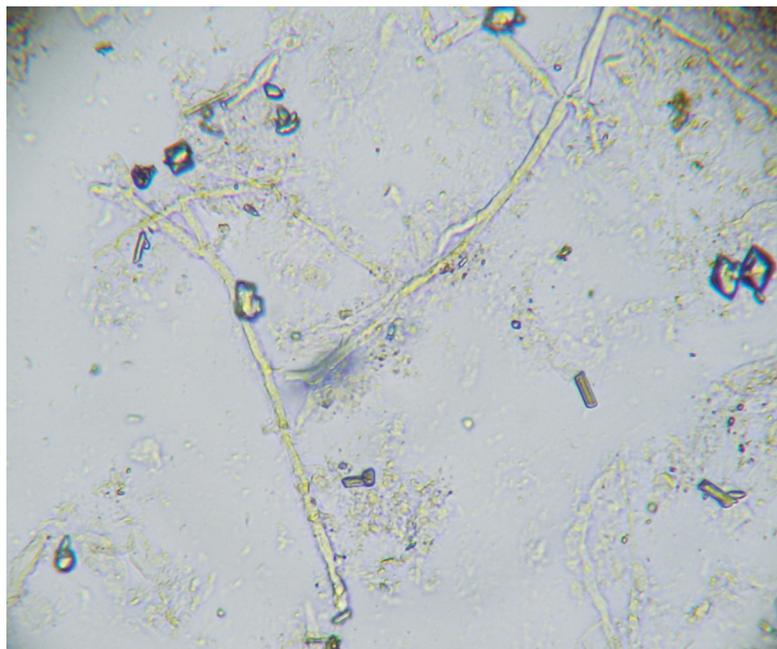


Figura 2. Examen directo con hidróxido de potasio (KOH) en el que se visualizan filamentos hialinos de bordes irregulares, largos y anchos, y con escasos tabiques.

ción de las estructuras del hongo. El hallazgo más relevante es la presencia de hifas ⁽¹⁾.

Otros estudios complementarios, dependiendo de la forma clínica, incluyen:

- TC cerebral o la resonancia magnética cerebral y la

evaluación endoscópica de los senos paranasales;

- TC de tórax, la radiografía de tórax y el lavado broncoalveolar;
- endoscopia gastrointestinal con biopsia, y
- biopsia percutánea renal y la TC o la ecografía renal.

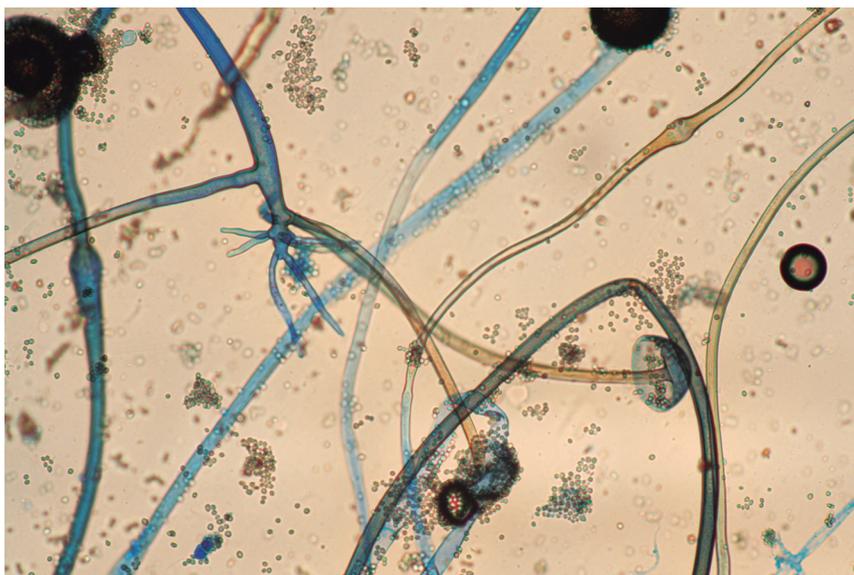


Figura 3. Examen directo del cultivo con azul de lactofenol en el que se observan filamentos muy gruesos, sin tabiques (cenocíticos), con estructuras asexuadas de reproducción (esporangióforo, esporangio y esporangiosporas).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MUCORMICOSIS EN TODAS SUS FORMAS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PRESENTACIÓN CUTÁNEA (1)
Rinoscleroma	Edema hemorrágico agudo de la infancia
Linfomas	Pioderma gangrenoso
Micobacteriacutánea ulcerosa	Eritema multiforme
Aspergilosis pulmonar	Síndrome de Lyell
Amebiasis o infarto intestinal	Enfermedad de Behçet
Úlcera gástrica	Lupus eritematoso sistémico
	Síndrome de Rowell

Tabla 2. Diagnóstico diferencial

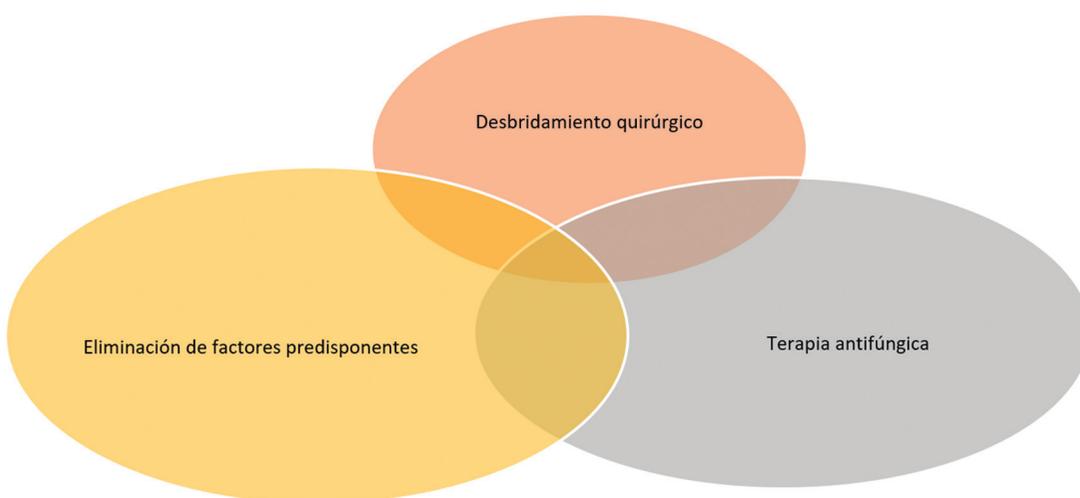


Figura 4. Tratamiento de la mucormicosis

TRATAMIENTO

El tratamiento se debe iniciar con prontitud después del diagnóstico; se enfoca principalmente en tratar la enfermedad subyacente; asimismo, combina el tratamiento quirúrgico y los medicamentos antifúngicos.

Cirugía. Se requiere manejo quirúrgico temprano, desbridamiento agresivo con remoción del tejido necrótico, que a menudo es mutilante. Hay reportes de pacientes con infección pulmonar temprana con cura después de las lobectomías (61-65).

Terapia antifúngica. El inicio temprano de la terapia antifúngica mejora el pronóstico; se ha observado que el inicio tardío (6 días después del diagnóstico) au-

menta al doble la mortalidad a las 12 semanas de diagnóstico (83 Vs. 49 %) (66).

La anfotericina B intravenosa es el medicamento inicial de elección; generalmente, se usa en forma de liposomas para mejorar su absorción y disminuir la toxicidad renal. La dosis diaria usual va de 5 mg/kg a 10 mg/kg. No hay reportes sobre el tiempo de uso necesario; se ha reportado que se usa hasta que el paciente muestre signos de mejoría (resolución de signos y síntomas, mejoría radiológica), lo cual se logra generalmente después de varias semanas (2).

Una opción para el tratamiento de mantenimiento es el posaconazol en tabletas de liberación prolongada, a dosis de 300 mg cada 12 horas por un día y, luego,

300 mg cada 24 horas ⁽⁶⁷⁾. El posaconazol intravenoso es una opción en los pacientes que no toleran o no mejoran con la anfotericina B.

PRONÓSTICO

El pronóstico de esta infección es muy pobre, la mayoría de los pacientes fallece. Las cifras de mortalidad de las formas pulmonares y rino-cerebrales van del 50 al 70 % y se incrementan hasta el 95 % si la infección es diseminada.

Los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente se curan pero, en la mayoría de los casos, quedan con defectos serios que requieren reconstrucciones quirúrgicas ⁽¹⁾.

PUNTOS CLAVE

- La mucormicosis, a pesar de ser poco reportada, es una infección que se relaciona con alta morbimortalidad por lo cual se requiere el conocimiento del especialista sobre esta enfermedad para hacer un diagnóstico adecuado e iniciar el manejo oportuno.
- Siempre se debe sospechar esta infección en pacientes con compromiso del sistema inmunitario.
- Las manifestaciones en piel pueden ser similares a la celulitis, pero con posterior formación de lesiones necróticas.
- El examen directo y el cultivo son vitales para hacer el diagnóstico.
- El tratamiento involucra: eliminación de los factores predisponentes, inicio temprano del tratamiento antifúngico y desbridamiento quirúrgico.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología médica ilustrada. Cuarta edición. México, D.F.: Editorial McGraw Hill; 2011. p. 251-68.
2. Cox G. Mucormycosis (zygomycosis). Uptodate. 2015;1-19.
3. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: Molecular mycologic perspectives. Clin Infect Dis. 2012;54(Suppl.1):S8-15.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005;41:634-53.
5. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis - from the pathogens to the disease. Clin Microbiol Infect. 2014;20(Suppl.6):60-6.
6. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: Real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2268-73.
7. Lalwani S, Govindasamy M, Gupta M, Siraj F, Varma V, Mehta N, et al. Gastrointestinal mucormycosis – four cases with different risk factors, involving different anatomical sites. Indian J Gastroenterol. 2012;31:139-43.
8. Ma LJ, Ibrahim AS, Skory C, Grabherr MG, Burger G, Butler M, et al. Genomic analysis of the basal lineage fungus *Rhizopus oryzae* reveals a whole genome duplication. PLoS Genet. 2009;5:1-11.
9. Morace G, Borghi E. Invasive mold infections: Virulence and pathogenesis of mucorales. Int J Microbiol. 2012;2012:1-5.
10. Symeonidis AS. The role of iron and iron chelators in zygomycosis. Clin Microbiol Infect. 2009;15(Suppl.5):26-32.
11. Ibrahim AS, Spellberg B, Avanesian V, Fu Y, Edwards JE Jr. *Rhizopus oryzae* adheres to, is phagocytosed by and damages endothelial cells in vitro. Infect Immun. 2005;73:778-83.
12. Mingfu L, Spellberg B, Phan QT, Fu Y, Fu Y, Lee AS, et al. The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. J Clin Invest. 2010;120:1914-24.
13. Levitz SM, Selsted ME, Ganz T, Lehrer RI, Diamond RD. In vitro killing of spores and hyphae of *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus oryzae* by rabbit neutrophil cationic peptides and bronchoalveolar macrophages. J Infect Dis. 1986;154:483-9.
14. Netea MG, Ferwerda G, van der Graaf CA, van der Meer JW, Kullberg BJ. Recognition of fungal pathogens by toll-like receptors. Curr Pharm Des. 2006;12:4195-201.
15. Netea MG, van der Meer JW, Kullberg BJ. Role of the dual interaction of fungal pathogens with pattern recognition receptors in the activation and modulation of host defense. Clin Microbiol Infect. 2006;12:404-9.
16. Chamilos G, Lewis RE, Lamaris G, Walsh TJ, Kontoyannis DP. Zygomycetes hyphae trigger an early, robust pro-inflammatory response in human polymorphonuclear neutrophils through toll-like re-

- ceptor 2 induction but display relative resistance to oxidative damage. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:722-4.
17. van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, van der Meer JW, Gow NA, Netea MG. Host-microbe interactions: Innate pattern recognition of fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol.* 2008;11:305-12.
 18. Warris A, Netea MG, Verweij PE, Gaustad P, Kullberg BJ, Weemaes CM, Abrahamsen TG. Cytokine responses and regulation of interferon-gamma release by human mononuclear cells to *Aspergillus fumigatus* and other filamentous fungi. *Med Mycol.* 2005;43:613-21.
 19. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol.* 2013;8:1163-75.
 20. Spellberg B, Edwards J, Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:556-69.
 21. Geramizadeh B, Modjalal M, Nabai S, Banani S, Abbas F, Hamidreza F, et al. Gastrointestinal zygomycosis: A report of three cases. *Mycopathologia.* 2007;164:35-8.
 22. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000;30:851-6.
 23. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: An emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9:435-40.
 24. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, 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;191:1350-60.
 25. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, McKoy JM, Parada J, Mehta J, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:425-9.
 26. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1629-32.
 27. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006;6:2365-74.
 28. Aslani J, Eizadi M, Kardavani B, Khoddami-Vishteh HR, Nemati E, Hoseini SM, Einollahi B. Mucormycosis after kidney transplantations: Report of seven cases. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:703-6.
 29. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: A prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009;200:1002-11.
 30. Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards J, Jr. Iron acquisition: A novel perspective on mucormycosis pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:620-5.
 31. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachée P, Verhoef GE, Vandenberghe P, Boogaerts MA. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: Report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:307-12.
 32. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, García-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl.1):35-43.
 33. Andresen D, Donaldson A, Choo L, Knox A, Klaassen M, Ursic C, et al. Multifocal cutaneous mucormycosis complicating polymicrobial wound infections in a tsunami survivor from Sri Lanka. *Lancet.* 2005;365:876-8.
 34. Kouadio IK, Aljunid S, Kamigaki T, Hammad K, Oshitani H. Infectious diseases following natural disasters: Prevention and control measures. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:95-104.
 35. Neblett-Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebajo T, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med.* 2012;367:2214-25.
 36. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2012;96:748-57.
 37. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med.* 2004;350:950-2.
 38. Oren I. Breakthrough zygomycosis during empirical voriconazole therapy in febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2005;40:770-1.
 39. Gale GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi. I. Inhibition of *Rhizopus oryzae* by human serum. *Am J Med Sci.* 1961;241:604-12.

40. Teixeira CA, Medeiros PB, Leushner P, Almeida F. Rhinocerebral mucormycosis: Literature review a propôs of a rare entity. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:1-3.
41. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;40:990-6.
42. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1044-50.
43. Brown RB, Johnson JH, Kessinger JM, Sealy WC. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: An urgent surgical problem. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:854-5.
44. Murphy RA, Miller WT, Jr. Pulmonary mucormycosis. *Semin Roentgenol.* 1996;31:83-7.
45. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005;41:60-6.
46. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerchi G, Jr. Mucormycosis: Emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis.* 1994;19:67-76.
47. Cocanour CS, Miller-Crotchett P, Reed RL 2nd, Johnson PC, Fischer RP. Mucormycosis in trauma patients. *J Trauma.* 1992;32:12-5.
48. Warkentien T, Rodríguez C, Lloyd B, Wells J, Weintrob A, Dunne JR, et al. Invasive mold infections following combat related injuries. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1441-9.
49. Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA, Chatha L, Singh SK, Das A, et al. Primary cutaneous zygomycosis due to *Saksenaea vasiformis* and *Apoophysomyces elegans*. *Clin Infect Dis.* 1997;24:580-3.
50. Weinberg WG, Wade BH, Cierny G 3rd, Stacy D, Rinaldi MG. Invasive infection due to *Apoophysomyces elegans* in immunocompetent hosts. *Clin Infect Dis.* 1993;17:881-4.
51. Arnáiz-García ME, Alonso-Peña D, González-Vela MC, García-Palomo JD, Sanz-Giménez-Rico JR, Arnáiz-García AM. Cutaneous mucormycosis: Report of five cases and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:434-41.
52. Geisen M, Fodor P, Eich G, Zollinger A, Dzemali O, Blumenthal S. Disseminated cutaneous mucormycosis in a patient on high-dose steroid therapy for severe ARDS. *Intensive Care Med.* 2011;37:1895-6.
53. Ismail MH, Hodgkinson HJ, Setzen G, Sofianos C, Hale MJ. Gastric mucormycosis. *Trop Gastroenterol.* 1990;11:103-5.
54. Oliver MR, van Voorhis WC, Boeckh M, Mattson D, Bowden RA. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis.* 1996;22:521-4.
55. Agha FP, Lee HH, Boland CR, Bradley SF. Mucormycoma of the colon: Early diagnosis and successful management. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145:739-41.
56. Prasad N, Ram R, Satti Reddy V, Dakshinamurthy KV. Nonfatal gastric mucormycosis in a renal transplant recipient. *South Med J.* 1997;90:341-4.
57. Hosseini M, Lee J. Gastrointestinal mucormycosis mimicking ischemic colitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1360-2.
58. Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: Case report and review. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:2014-9.
59. Nagy-Agren SE, Chu P, Smith GJ, Waskin HA, Altice FL. Zygomycosis (mucormycosis) and HIV infection: Report of three cases and review. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10:441-9.
60. Weng DE, Wilson WH, Little R, Walsh TJ. Successful medical management of isolated renal zygomycosis: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1998;26:601-5.
61. Langston C, Roberts DA, Porter GA, Bennett WM. Renal phycomycosis. *J Urol.* 1973;109:941-4.
62. Melnick JZ, Latimer J, Lee El, Henrich WL. Systemic mucormycosis complicating acute renal failure: Case report and review of the literature. *Ren Fail.* 1995;17:619-627.
63. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1044-50.
64. Brown RB, Johnson JH, Kessinger JM, Sealy WC. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: An urgent surgical problem. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:854-5.
65. González CE, Couriel DR, Walsh TJ. Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient: Successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis.* 1997;24:192-6.
66. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:503-9.
67. Noxafil (posaconazole). Highlights of prescribing information. Fecha de consulta: 18 de marzo de 2014. Disponible en: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/noxafil/noxafil_pi.pdf.