



Revisión

Mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias: una enfermedad que también existe



Juan Carlos Pozo Laderas^{a,b,c,*}, Antonio Pontes Moreno^a, Carmen Pozo Salido^d,
Juan Carlos Robles Arista^a y María José Linares Sicilia^e

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España

^d Servicio Urología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2013

Aceptado el 21 de enero de 2014

On-line el 29 de agosto de 2014

Palabras clave:

Mucormicosis diseminada

Inmunocompetente

Rhizomucor pusillus

Anfotericina B liposómica

R E S U M E N

Las mucormicosis son infecciones generalmente agudas, angioinvasivas, que provocan necrosis difusas no supurantes y gran destrucción tisular. Representan el 1,6% de todas las infecciones fúngicas invasivas, y predominan en pacientes inmunodeprimidos con factores de riesgo. Su incidencia se ha incrementado de forma significativa, incluso en pacientes sin inmunodeficiencias.

A propósito de un caso de mucormicosis diseminada producida por *Rhizomucor pusillus* en un paciente joven sin inmunodeficiencias conocidas, hemos realizado una revisión bibliográfica de los casos de mucormicosis en pacientes adultos sin inmunodeficiencias reportados en PubMed, según sus principales localizaciones anatómicas y con referencia especial a los casos de mucormicosis diseminadas.

Se revisan los principales factores de riesgo y la patogenia de la enfermedad, las formas clínicas de presentación y sus posibilidades diagnósticas, incidiendo en las técnicas de diagnóstico precoz, y la terapia actual disponible, discutiendo la indicación del tratamiento de combinación de antifúngicos y el pronóstico. Además, se revisa la taxonomía actual del género *Mucor* y su clasificación.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Disseminated mucormycosis in immunocompetent patients: A disease that also exists

A B S T R A C T

Mucormycosis is usually an acute angioinvasive infections, which leads to non-suppurative necrosis and significant tissue damage. It represents 1.6% of all the invasive fungal infections and predominates in immunosuppressed patients with risk factors. Incidence has been significantly increased even in immunocompetent patients.

Due to finding a case of disseminated mucormycosis caused by *Rhizomucor pusillus* in a young immunocompetent patient, a systematic review was carried out of reported cases in PubMed of mucormycosis in immunocompetent adults according to the main anatomic locations, and especially in disseminated cases.

A review of the main risk factors and pathogenicity, clinical manifestations, techniques of early diagnosis, current treatment options, and prognosis is presented. Taxonomy and classification of the genus *Mucor* has also been reviewed.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Disseminated mucormycosis

Immunocompetent

Rhizomucor pusillus

Liposomal amphotericin B

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: juancarlos.pozo@ono.com, drjcpozo@hotmail.com (J.C. Pozo Laderas).

Las infecciones fúngicas invasivas han emergido en las últimas décadas como causa principal de enfermedad, e inciden especialmente sobre pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes o concomitantes graves⁶².

Las mucormicosis son infecciones poco frecuentes en el ser humano, suponen el 1,6% de todas las infecciones fúngicas invasivas⁵, y aunque aparecen de forma esporádica son la cuarta infección fúngica sistémica tras la candidiasis, la aspergilosis y la criptococosis. Tienen una prevalencia aproximada 10 veces menor que la de la aspergilosis y 50-100 veces menor que la de la candidiasis^{5,67}, aunque representan el 8-13% de todas las infecciones fúngicas encontradas en las autopsias⁶¹.

La incidencia de las mucormicosis varía dependiendo del área geográfica y del periodo de estudio^{5,9,67,77,81}. En España en 2005 era de 0,43 casos por millón de habitantes y de 0,62 casos por cada 100.000 admisiones hospitalarias⁸⁹. En Francia aumentó desde 0,7 casos en 1997 a 1,2 casos por millón de habitantes en 2006¹⁰; y en Bélgica, la incidencia anual se multiplicó por 10 en una década⁷².

La importancia actual de las mucormicosis se basa en dos aspectos: el incremento de casos reportados en los últimos años, por lo que han de ser consideradas infecciones emergentes, y su elevada mortalidad global (30-60%) que alcanza hasta el 58-100% en los casos de mucormicosis diseminadas^{9,10,70,80}.

Las mucormicosis son infecciones generalmente agudas, angioinvasivas, que provocan necrosis difusas no supurantes y gran destrucción tisular. Se han descrito seis formas de presentación clínica basadas en su localización anatómica: 1) rino-órbito-cerebral, 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) abdomino-pélvica o gastro-intestinal, 5) diseminada, y 6) una miscelánea de otras formas (endocarditis, osteomielitis, etc.).

La forma clínica de presentación y el pronóstico están estrechamente relacionados con los factores de riesgo^{7,80,83,85}. Estas infecciones aparecen fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos⁷¹, aunque también pueden producirse en pacientes sin inmunodeficiencias, generalmente como formas de presentación localizada cutáneas tras traumatismos. Pero se han descrito casos de presentaciones rino-cerebrales^{23,41}, pulmonares^{1,48}, renales³⁵, digestivas^{20,76} u óseas²⁵. Sin embargo, en la literatura médica, existen muy pocos casos publicados de mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias y sin factores de riesgo⁹⁴.

Revisamos estas infecciones a propósito de un caso de mucormicosis diseminada producida por *Rhizomucor pusillus* en un paciente joven, sin factores de riesgo conocidos de inmunodepresión, tras sufrir un traumatismo craneo-facial leve. En el caso presentado⁶⁴, el intervalo de tiempo desde el traumatismo hasta el momento del diagnóstico de las lesiones dérmicas fue de 21 días aproximadamente, y el curso clínico fue muy prolongado y complicado por las lesiones concurrentes: perforación del tabique nasal y gran destrucción tisular nasal, graves secuelas cerebrales secundarias a múltiples infartos cerebrales fronto-témporo-parietales, perforaciones gastro-intestinales que requirieron reintervenciones quirúrgicas y donde se confirmó la diseminación de la mucormicosis, y lesiones pulmonares bilaterales y cavitadas en coinfección con *Aspergillus niger*, que provocaron episodios de neumotórax recidivante.

R. pusillus ha sido considerado un saprobio termófilo y es utilizado en la industria del queso. La incidencia de *R. pusillus* como agente etiológico de mucormicosis es baja (<5%)²⁹, y aunque tiene un bajo potencial patógeno, posiblemente mutaciones de sus factores de virulencia (proteasas) provocan la enfermedad y mayor predisposición a la diseminación hematógena⁶⁹. La mayoría de los casos de mucormicosis por *R. pusillus* descritos en personas presentaron una forma clínica pulmonar o diseminada^{29,69,70}, pero no hemos encontrado en la bibliografía formas diseminadas por *R. pusillus* en pacientes sin inmunodeficiencias.

Material y métodos

Los casos de mucormicosis publicados están muy dispersos en las bases de datos bibliográficas, lo cual complica la realización de búsquedas sistemáticas. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed de los casos publicados de mucormicosis en pacientes sin inmunodeficiencias según sus principales localizaciones anatómicas (tabla 1) y de los casos de mucormicosis diseminadas (tabla 2). Se seleccionaron aquellos casos sin enfermedades subyacentes y sin otros factores de riesgo que no fueran traumatismos o actividades cotidianas, descartándose los casos de pacientes con diabetes, enfermedades crónicas o antecedentes de consumo de drogas.

También se revisó la bibliografía en lo referente a los factores de riesgo, patogenia y diagnóstico de las diversas formas de presentación, con especial interés en los casos de pacientes sin inmunodeficiencias o sin factores de riesgo conocidos de inmunodepresión, así como el tratamiento de las formas generalizadas o diseminadas.

Patogenia

Las mucormicosis aparecen generalmente en pacientes de riesgo, pacientes inmunodeprimidos con factores de riesgo predisponentes⁷¹. Entre estos se incluyen pacientes con hemopatías malignas (leucemias, linfomas u otros tumores sólidos o pacientes trasplantados de médula ósea) y neutropenia posquimioterapia^{46,47,60}, pacientes con insuficiencia renal crónica y sobrecarga de hierro o en tratamiento con deferoxamina¹², pacientes con diabetes mellitus mal controlada, y pacientes con enfermedades inmunodepresoras, con trasplante de órgano sólido o en tratamiento con inmunosupresores^{50,51}. También se han descrito mucormicosis en neonatos, en pacientes malnutridos, usuarios de drogas, pacientes con traumatismos o quemados.

Habitualmente existe algún factor de riesgo que predispone a la enfermedad, aunque se ha incrementado el número de casos publicados de pacientes sin factores de riesgo conocidos o aparentes, o pacientes con estados de inmunodeficiencia ocultos^{20,82}, frecuentemente relacionados con traumatismos^{2,4,22,56,90}; estos episodios suponen alrededor del 20% de todos los casos de mucormicosis^{29,69}. En estos pacientes se han de descartar factores de riesgo frecuentes como diabetes, discrasias sanguíneas (hemograma y punción medular), antecedentes de consumo de drogas, y alteraciones inmunológicas (factores del complemento, distribución de inmunoglobulinas, poblaciones linfocitarias).

La puerta de entrada habitual de los mucorales es la vía aérea, por aspiración de conidias del suelo, o a través de traumatismos que sobrepasan la barrera mucocutánea. También pueden penetrar por vía digestiva tras la colonización de alimentos (granos) o materia orgánica; se han publicado casos de infecciones por agua contaminada⁶⁸ o infecciones nosocomiales por contaminación ambiental o instrumental⁵⁴.

Clínica y diagnóstico de las mucormicosis

La forma clínica de presentación está relacionada con el perfil de riesgo de los pacientes, con su grado de inmunodepresión y con factores de riesgo concomitantes. La localización anatómica condicionará el pronóstico^{70,80}. Es habitual la existencia de un periodo de latencia, de 2-4 semanas hasta el comienzo de los síntomas, preciso para la germinación de las conidias aspiradas o inoculadas durante el traumatismo y la invasión de las hifas^{4,59,65,90}. Se han publicado casos de apariciones mucho más tardías, dado que las conidias de algunos hongos son marcadamente termófilas y permanecen viables a la temperatura corporal. También se ha demostrado en algunos zigomicetos la formación de biofilms⁷⁸ que les

Tabla 1

Número de referencias reportadas en PubMed de casos de mucormicosis en pacientes adultos sin inmunodeficiencias conocidas según su localización anatómica o forma de presentación

Búsqueda bibliográfica	N.º de referencias en PubMed (hasta el 3 septiembre de 2013)	
	Sin inmunodepresión ^a	Global
«(rhino OR orbital) AND mucormycosis»	17	227
«cutaneous AND mucormycosis»	34	294
«gastrointestinal AND mucormycosis»	11	131
«pulmonary AND mucormycosis»	17	726
«disseminated AND mucormycosis»	13	270
Total	92	1.648

^a Añadiendo a la búsqueda: «AND (immunocompetent OR non-immunocompromised)».

Tabla 2

Mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias

Autor	Año	Sexo	Edad (años)	Patogenia	Presentación inicial	Especie	Tratamiento	Resultado
Mayayo et al. ⁵⁶	2013	F	46	Politraumatismo por accidente de tráfico	Cutánea	<i>Saksenaea vasiformis</i>	L-AmB (3 mg/kg)	Falleció
Xia et al. ⁹⁴	2013	F	29	Desconocida	Cutánea	<i>Mucor irregularis</i>	AmB-DC (DA = 0,7 g) + L-AmB (DA = 5,2 g)	Sobrevivió
Choi et al. ¹⁵	2012	M	69	Granjero Leucopenia transitoria (no enfermedad hematológica)	Intestinal	Diagnóstico histológico	AmB-DC	Falleció
De la Cruz et al. ¹⁸	2012	M	21	Gran quemado 90% SCT	Cutánea	<i>Apophysomyces variabilis</i>	L-AmB + voriconazol	Falleció
Christy et al. ¹⁶	2012	F	21	Politraumatismo por accidente de tráfico	Cutánea	Diagnóstico histológico	AmB-DC	Falleció
Radowsky et al. ⁶⁶	2011	M	22	Herida de guerra	Abdominal	Diagnóstico histológico	L-AmB + Posaconazol	Falleció
Van Sickels et al. ⁹⁰	2011	M	26	Traumatismo tóraco-abdominal por arma de fuego (3 semanas antes)	Abdominal y gastro-intestinal	<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>microsporus</i>	AmB-D altas dosis + Micafungina dosis estándar	Sobrevivió
Li et al. ⁵³	2010	M	36	Desconocida	Abdominal - Masa adrenal - Masa hepática	Diagnóstico histológico	L-AmB (DA = 3 g, en 3 meses), después itraconazol 4 meses	Sobrevivió
Ribeiro et al. ⁶⁸	2010	M	34	Accidente avión militar Quemado 60% SCT	Cutáneo	<i>Rhizomucor variabilis</i>	AmB-DC + Amputación ambas piernas	Sobrevivió
Shiva Prasad et al. ⁷⁶	2008	M	28	Gastroenteritis con fiebre y diarrea sanguinolenta (10 días antes)	Gastro-intestinal	Diagnóstico histológico	AmB-DC 1 mg/kg/d	Falleció
Belfiori et al. ⁶	2007	M	17	Traumatismo abdominal grave producido por máquina agrícola	Cutánea (con hemocultivos positivos)	<i>Absidia corymbifera</i>	L-AmB 5 mg/kg/d × 40 d	Sobrevivió
Deja et al. ²⁰	2006	M	48	Accidente de tráfico ciclista	Gastro-intestinal	<i>Mucor indicus</i>	L-AmB (7,5 mg/kg × 33 d; DA = 18,2 g) Nefrectomía	Sobrevivió
Mkaouer et al. ⁵⁸	2006	M	20	Desconocida	Renal	Diagnóstico histológico	Nefrectomía	Falleció
Stamm ⁸⁷	2005	M	52	Granjero Hemorragia retroperitoneal secundaria a traumatismo por precipitación	Gastro-intestinal	Diagnóstico histológico	ND	Sobrevivió
Garbino et al. ²⁶	2005	M	55	Traumatismo facial grave (patada de caballo)	Rino-cerebral	<i>Absidia</i> spp.	Posaconazol 400 mg bid (intolerancia a AmB y L-AmB)	Sobrevivió
Solano et al. ⁸²	2000	M	59	Inhalación de esporas (cultivador de orquídeas)	Endocarditis	<i>Saksenaea vasiformis</i>	AmB, una dosis	Falleció
Eaton et al. ²¹	1994	M	70	Traumatismo torácico leve con la rama cortada de un árbol	Osteomielitis esternal	<i>Apophysomyces elegans</i>	AmB-DC	Sobrevivió
Carr et al. ¹⁴	1999	M	54	Estreñimiento de un mes	Intestinal	<i>Rhizopus</i> sp.	L-AmB 5 mg/kg/d	Falleció

AmB-DC: anfotericina B desoxicolato; DA: dosis acumulada; F: femenino; L-AmB: anfotericina B liposómica; M: masculino; ND: no determinado; SCT: superficie corporal total.



Figura 1. Lesión cutánea necrótica secundaria a mucormicosis angioinvasiva orbito-cerebral en un paciente diabético.

permitiría persistir durante más tiempo. Durante este intervalo de latencia es frecuente la aparición de infecciones intercurrentes que hacen el curso evolutivo complejo. Las lesiones cutáneas necróticas en placas (fig. 1) o hemorrágicas y ulceradas aparecen cuando la enfermedad está ya bien establecida y son prácticamente patognomónicas de lesiones angioinvasivas, pero son tardías. Previamente aparece intenso edema y tumefacción tisular, aunque la sospecha clínica es difícil en pacientes no inmunodeprimidos que han sufrido accidentes de tráfico, y a veces no graves o con escasa destrucción cutánea (fig. 2). Las mucormicosis cutáneas son un problema particular en pacientes quemados, y se caracterizan por fiebre, eritema, edema intenso, dolor e induración.

La sospecha clínica de mucormicosis en pacientes de riesgo es obligada (tabla 3). El diagnóstico clínico de sospecha es el factor

de mayor impacto sobre la supervivencia del paciente, supone el tratamiento anticipado a la presentación de formas diseminadas y por ello está asociado a mayor supervivencia.

El diagnóstico de la enfermedad puede ser microbiológico si existe crecimiento fúngico en muestras estériles. Las pruebas serológicas no han demostrado utilidad. El diagnóstico microbiológico es complicado porque los cultivos con frecuencia son negativos excepto en las muestras cutáneas. Los hemocultivos tienen escasa sensibilidad y el rendimiento del cultivo de biopsias de vías respiratorias es bajo (30%). El cultivo de un hongo filamentoso no septado en muestras no estériles no es un criterio diagnóstico de enfermedad¹⁹; en estos casos el diagnóstico de confirmación es histopatológico³². Por ello, ante la mínima sospecha clínica es obligada la biopsia inmediata de las lesiones. El examen microscópico directo es una técnica sencilla de realizar, rápida, sensible, de bajo costo y específica cuando se utiliza la tinción con blanco de calcoflúor.

El diagnóstico histológico suele ser más rápido que el microbiológico y también puede valorar la extensión de la enfermedad. En la práctica histológica diaria, los mucorales son identificados por la presencia de filamentos hialinos en forma de cintas, con hifas de paredes irregulares y de diámetro variable, aunque más anchos en comparación con otros hongos filamentosos hialinos. Las hifas crecen irregularmente ramificadas, en ángulos mayores de 45° que con frecuencia se describen como «en ángulo recto», y con ausencia o con muy escasos septos. Pueden ser visibles con las tinciones rutinarias de hematoxilina-eosina por sus prolongaciones eosinófilas en trombos o en tejidos necróticos, aunque generalmente requieren de tinciones específicas o procedimientos moleculares sobre tejidos frescos o fijados. La utilización de blanco de calcoflúor puede facilitar la observación de hifas cuando hay poca cantidad de muestra o cuando su concentración en la misma es baja. En el procesamiento de las muestras para diagnóstico histológico de las infecciones fúngicas se realizan habitualmente dos tinciones específicas: la técnica del ácido peryódico de Schiff y la técnica de Gomori-Grocott a base de metenamina de plata. La identificación de estos hongos también puede llevarse a cabo mediante técnicas inmunohistoquímicas⁴⁴ y procedimientos moleculares que facilitan el diagnóstico sobre muestras biológicas y cultivos^{34,40,57,74,75}. Distintos métodos de laboratorio para la detección y el diagnóstico de las mucormicosis han sido revisados por Guarner et al.³².

Las nuevas técnicas moleculares pueden ayudar de forma muy significativa al diagnóstico precoz^{17,45,57,92}, y a la detección, identificación y diferenciación de diferentes hongos filamentosos⁹⁵.

El cultivo de un hongo filamentoso en las muestras de biopsias sirve para realizar el diagnóstico etiológico y la identificación microbiológica, y es fundamental para establecer la sensibilidad a los antifúngicos. También es preciso para establecer el diag-

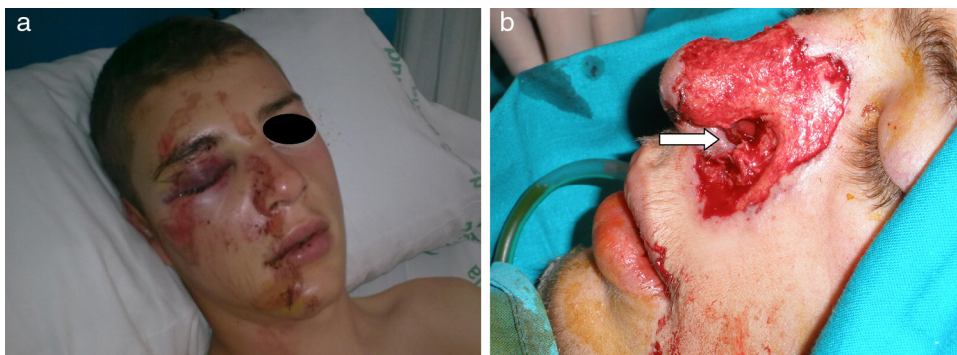


Figura 2. Mucormicosis diseminada de inicio rinosinusal en un paciente con traumatismo craneofacial. (a) Día 1 del trauma. (b) Día 26 postrauma. Perforación del tabique nasal (flecha).

Tabla 3
Clínica y diagnóstico de sospecha de las mucormicosis

Forma de presentación	Pacientes de riesgo	Lesiones típicas	Diagnóstico de sospecha
Rino-órbito-cerebral	Diabéticos	Edema intenso con tumefacción tisular en la región periorbitaria que evoluciona a la necrosis Las placas de necrosis aparecen cuando la enfermedad está ya bien establecida, prácticamente patognomónicas de lesiones angioinvasivas	Clínico Tomografía Resonancia magnética (puede ayudar al diagnóstico precoz cuando las lesiones rino-órbito-cerebrales no están bien establecidas) ^{38,73}
Pulmonar	Típica de los pacientes más inmunodeprimidos Pacientes con cáncer, hemopatías malignas o trasplantados de precursores hematopoyéticos ^{37,88} o de órganos sólidos	Lesiones nodulares, cavitadas, con signo del halo o signo del halo inverso ²⁸ Imágenes pleomorfas que tienden a la cavitación ⁵²	Angiotomografía pulmonar computarizada
Cutánea	Traumatizados Quemados Sin factores de riesgo	Edema intenso, dolor, eritema e induración. Lesiones necróticas en placas o hemorrágicas y ulceradas, que pueden ser superficiales antes de invadir tejidos profundos, y que evolucionan a la mionecrosis cuando se produce la afectación vascular	Clínico
Gastro-intestinal	Traumatizados Sin factores de riesgo	Síntomas abdominales inespecíficos como dolor y distensión abdominal, o hemorragias por lesiones mucosas que provocan episodios de melenas y tienden a la perforación	Endoscopia precoz
Diseminada	Inmunodeprimidos En las formas pulmonares ⁴⁶		Clínico El diagnóstico debe ser establecido mediante la confirmación de la enfermedad en dos focos no-contiguos

nóstico en los casos de infección fúngica mixta o combinada por hongos filamentosos (aspergilosis y mucormicosis), que pueden aparecer en pacientes intensamente inmunodeprimidos, pacientes con linfomas¹¹ o trasplantados⁴⁰ y, de forma excepcional, en pacientes sin inmunodeficiencias⁶⁴.

El diagnóstico de las formas diseminadas, alrededor del 15-25% de los casos^{50,61}, debe ser establecido mediante la confirmación de la enfermedad en dos focos no contiguos.

Taxonomía actual

La taxonomía de los hongos es compleja y cambiante^{36,55}. La clasificación de los hongos se ha basado tradicionalmente en la morfología de sus estructuras fértiles, aunque en la actualidad la identificación de hongos patógenos se realiza mediante la identificación de secuencias de ácidos nucleicos por marcadores moleculares^{33,39,43}. Los estudios moleculares del ADN ribosómico de distintas regiones genéticas³ y de pequeñas secuencias de ARN ribosómico⁴⁹ son herramientas útiles en la identificación de las especies más comunes y clínicamente significativas, y han servido para la reclasificación filogenética de algunos elementos. Sin embargo, estas técnicas solo se utilizan en laboratorios de referencia.

«Zigomicosis» es el término que comprendía las infecciones causadas por los hongos del *phylum* Zygomycota, nombre este último no incluido en los sistemas taxonómicos. La taxonomía de los hongos se basaba en las similitudes morfológicas de sus estructuras reproductivas sexuales, reconociéndose tres clases: Phycomycetes, Ascomycetes y Basidiomycetes. La clase Phycomycetes fue eliminada y sus miembros fueron acomodados en otras subclases (Zygomycetes, Chytridiomycetes, Hypochytridiomycetes, Trichomycetes, y Oomycetes). Posteriormente, la clasificación fue modificada teniendo en cuenta aspectos ecológicos, del ciclo vital, de modos nutricionales, bioquímicos y de ultraestructura.

En la actualidad el reino Fungi se divide en dos subreinos: Dykaria, que agrupa las divisiones Ascomycota y Basidiomycota, y el llamado de los «Hongos basales», que agrupa al resto

de los hongos^{30,31,33}. El análisis filogenético molecular ha confirmado que el antiguo *phylum* Zygomycota sería polifilético y la taxonomía convencionalmente clasificada como Zygomycota ahora es distribuida entre el nuevo *phylum* Glomeromycota y 4 *subphyla* de incierta adscripción. El *phylum* Zygomycota contenía a los Mucorales, Entomophthorales, y ocho órdenes más, pero los primeros son tan distintos que fueron incluidos en dos *subphyla* separados: Mucoromycotina y Entomophthoromycotina, y que se equiparan con otros dos *subphyla*, Kickxellomycotina y Zoopagomycotina^{30,31,49}. La subdivisión Mucoromycotina contiene tres órdenes (Endogonales, Mucorales, y Mortierellales), más de 60 géneros, y más de 300 especies. El orden Mucorales lo forman hongos filamentosos tubulares blancos con esporangios esféricos negros, y a las enfermedades producidas por estos hongos se optó por nombrarlas de manera específica «mucormicosis».

Los mucorales son hongos ubicuos de distribución universal. La mayoría son saprobios y su hábitat natural es la materia orgánica en descomposición. Crecen sobre sustratos en suelos, frutas y excrementos. Se encuentran con frecuencia sobre el pan mohoso, y en las patatas y frutas en putrefacción. A veces se aíslan como contaminantes o parásitos de la piel y el tubo digestivo de animales, en raíces de plantas y en hongos, y son causa de infecciones en animales (frecuente en bovinos) y en el ser humano. Dentro de este orden, predominan los géneros *Rhizopus*, *Lichtheimia* (anteriormente *Absidia*) y *Mucor*, que suponen el 70-80% en conjunto. Menos frecuentes son *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Saksenaea* y otros mucorales^{3,29}.

El cultivo de las muestras no requiere de medios especiales, crecen bien en agar glucosado de Sabouraud a 25-30° C, produciendo colonias algodonosas que cubren la superficie de la placa en pocos días. La incubación a 37° C produce un rendimiento 10 veces superior⁶³. Siempre hay que descartar una posible contaminación de la muestra, puesto que los mucorales son contaminantes muy frecuentes en los laboratorios. En los casos de crecimiento de hongos filamentosos no septados, la identificación del género y la especie sigue siendo una tarea difícil y que consume tiempo, aunque las características morfológicas evaluadas

por microbiólogos expertos en la identificación de hongos pueden proporcionar un alto nivel de precisión.

Tratamiento actual

No existe tratamiento estandarizado de las mucormicosis en pacientes no inmunodeprimidos. El tratamiento habitual se basa en la extrapolación de las guías terapéuticas en pacientes inmunodeprimidos^{13,24,79}. Las conclusiones de la Conferencia Europea para el tratamiento de las infecciones en pacientes con leucemia (ECIL-3) recomiendan el abordaje global como primera línea de tratamiento de las mucormicosis (recomendación A-II) basado en los fármacos antifúngicos junto a la cirugía del foco y al control de los factores predisponentes⁷⁹. El retraso en el tratamiento multiplica por ocho el riesgo de muerte⁹², por lo que la profilaxis o el tratamiento anticipado estarían indicados en pacientes de riesgo sin signos de infección pero con crecimiento de mucorales en cultivos de lugares no estériles, dada la extrema gravedad de los cuadros de mucormicosis invasiva.

El antifúngico de elección es la anfotericina B liposómica (AmB-L)^{24,79,86}. No existe consenso en la dosificación de AmB-L, aunque en pacientes sin comorbilidades pueden tolerarse aceptablemente dosis de hasta 10-15 mg/kg/día⁹³. La dosis debe ser individualizada dependiendo de la gravedad de la infección y de las condiciones del paciente. Se recomienda la dosis inicial de 5-7,5 mg/kg/día, intentando alcanzar la mayor dosis/día posible y una dosis acumulada superior a 10 g. La cirugía debe ser lo más radical posible para disminuir de forma significativa la carga fúngica, erradicar la enfermedad y evitar la recidiva. La duración del tratamiento antifúngico también ha de individualizarse dependiendo de la forma clínica y de la respuesta al tratamiento.

Se han realizado tratamientos con combinación de antifúngicos, generalmente triazoles de tercera generación o candinas asociados a AmB-L, pero no existen estudios controlados y aleatorizados para determinar si la terapia de combinación con cualquiera de estas opciones es superior a la monoterapia con AmB-L. En la actualidad el uso de la terapia de combinación no está estandarizada, y su prescripción podría conllevar mayor frecuencia de efectos adversos para los pacientes, y un costo difícilmente justificable, si no demuestra su superioridad⁸⁴.

Se han publicado casos de mucormicosis tratados con posaconazol y con candinas como agentes únicos o en combinación^{79,91}, con factores estimuladores de colonias de neutrófilos²⁷ y con los nuevos agentes quelantes del hierro (deferasirox y deferiprone) como terapia de rescate o adyuvante⁴², todos ellos con buenos resultados, aunque no existen datos suficientes para hacer actualmente una recomendación fuerte de uso, excepto retirar la deferoxamina en los casos prescritos y ser lo más restrictivo posible con las transfusiones de hematías, ya que es preciso evitar el aporte de hierro al hongo como factor patogénico.

La mortalidad de las mucormicosis es muy elevada a pesar de conseguir un diagnóstico etiológico y un tratamiento adecuado. Las comorbilidades del paciente, las neoplasias activas, la neutropenia, los niveles de hierro y ferritina elevados, y el retraso o la mala respuesta inicial al tratamiento son factores independientes asociados a la mortalidad^{85,92}. En los pacientes sin inmunodeficiencias o sin factores de riesgo de inmunodepresión se obtienen mejores resultados, oscilando la mortalidad global desde el 4,2% hasta el 35%^{10,70}, dependiendo de la localización anatómica. El pronóstico es mejor en pacientes traumatizados y peor en quemados, pero el pronóstico de los pacientes sigue siendo sombrío cuando ya se ha producido la diseminación (mortalidad del 96%)⁷⁰. Por ello, solo la sospecha clínica precoz, incluso en pacientes sin inmunodeficiencias, y las nuevas técnicas de imagen y de diagnóstico microbiológico^{8,37,57} podrán mejorar estos resultados clínicos.

Conclusión

Las mucormicosis son infecciones emergentes que aparecen predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y con factores de riesgo, pero que pueden presentarse en pacientes sin inmunodeficiencias. Pueden tener un periodo de latencia prolongado hasta la aparición de la clínica relacionada con la infección fúngica, y el curso clínico puede estar jalonado de múltiples infecciones bacterianas concomitantes. Los estudios histológicos y microbiológicos son fundamentales para establecer el diagnóstico de certeza, la identificación del hongo y la sensibilidad a los antifúngicos, pero precisamos realizar técnicas radiológicas y procedimientos microbiológicos moleculares basados en la detección de los ácidos nucleicos fúngicos para el diagnóstico precoz.

El tratamiento debe ser global: cirugía radical del foco, eliminación de los factores predisponentes y uso de fármacos antifúngicos a dosis elevadas. El fármaco de elección es la AmB-L y se recomienda alcanzar una dosis total acumulada mayor de 10 g. Actualmente no tenemos suficiente evidencia científica para recomendar terapias de combinación. El diagnóstico precoz y el tratamiento con AmB-L son los principales factores de éxito. A pesar de todo ello, las formas diseminadas tienen una mortalidad mayor del 80%, pero en pacientes sin inmunodeficiencias la supervivencia parece ser mayor.

Autoría

JCPL ha participado en la elaboración del manuscrito y siguientes revisiones, y en la revisión final.

APM, CPS, JCRA y MJLS han participado en la elaboración del manuscrito y la revisión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Aboutanos MB, Joshi M, Scalea TM. Isolated pulmonary mucormycosis in a patient with multiple injuries: A case presentation and review of the literature. *J Trauma*. 2003;54:1016-9.
2. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G Jr. Mucormycosis: Emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis*. 1994;19:67-76.
3. Alvarez E, Sutton DA, Cano J, Fothergill AW, Stchigel A, Rinaldi MG, et al. Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1650-6.
4. Ayala-Gaytán JJ, Petersen-Morfin S, Guajardo-Lara CE, Barbosa-Quintana A, Morfin-Otero R, Rodriguez-Noriega E. Cutaneous zygomycosis in immunocompetent patients in Mexico. *Mycoses*. 2010;53:538-40.
5. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: Update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:293-300.
6. Belfiori R, Terenzi A, Marchesini L, Repetto A. *Absidia corymbifera* in an immune competent accident victim with multiple abdominal injuries: Case report. *BMC Infect Dis*. 2007;7:46.
7. Benbow EW, Stoddart RW. Systemic zygomycosis. *Postgrad Med J*. 1986;62:985-96.
8. Bernal-Martínez L, Buitrago MJ, Castelli MV, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Development of a single tube multiplex real-time PCR to detect the most clinically relevant Mucormycetes species. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E1-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03976.x>.
9. Binder U, Lass-Flörl C. Epidemiology of invasive fungal infections in the mediterranean area. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3:e20110016.
10. Bitar D, van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1395-401.
11. Blin N, Morineau N, Gaillard F, Morin O, Milpied N, Harousseau JL, et al. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2161-3.
12. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Mucormycosis among patients on dialysis. *N Engl J Med*. 1989;321:190-1.
13. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology—guidelines of the Infectious

- Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S133–40.
14. Carr EJ, Scott P, Gradon JD. Fatal gastrointestinal mucormycosis that invaded the postoperative abdominal wall wound in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis.* 1999;29:956–7.
 15. Choi HL, Shin YM, Lee KM, Choe KH, Jeon HJ, Sung RH, et al. Bowel infarction due to intestinal mucormycosis in an immunocompetent patient. *J Korean Surg Soc.* 2012;83:325–9.
 16. Christy MR, Shridharani SM. Appearance of a rapidly expanding facial eschar in a severely injured trauma patient. *JAMA.* 2012;307:1080–1.
 17. Dannaoui E, Schwarz P, Slany M, Loeffler J, Jorde AT, Cuenca-Estrella M, et al. Molecular detection and identification of zygomycetes species from paraffin-embedded tissues in a murine model of disseminated zygomycosis: a collaborative European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) evaluation. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2043–6.
 18. De la Cruz WP, Calvano TP, Griffith ME, White CE, Kim SH, Sutton DA, et al. Invasive *Apophysomyces variabilis* infection in a burn patient. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2814–7.
 19. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813–21.
 20. Deja M, Wolf S, Weber-Carstens S, Lehmann TN, Adler A, Ruhnke M, et al. Gastrointestinal zygomycosis caused by *Mucor indicus* in a patient with acute traumatic brain injury. *Med Mycol.* 2006;44:683–7.
 21. Eaton ME, Padhye AA, Schwartz DA, Steinberg JP. Osteomyelitis of the sternum caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol.* 1994;32:2827–8.
 22. El Deeb Y, Al Soub H, Almaslamani M, Al Khuwaiteer J, Taj-Aldeen SJ. Post-traumatic cutaneous mucormycosis in an immunocompetent patient. *Ann Saudi Med.* 2005;25:343–5.
 23. Elinav H, Zimhony O, Cohen MJ, Marcovich AL, Benenson S. Rhinocerebral mucormycosis in patients without predisposing medical conditions: A review of the literature. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:693–7.
 24. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:435–54.
 25. Fortún J, Cobo J, Cañal J, Martínez-San Millán J. Post-traumatic cranial mucormycosis in an immunocompetent patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53:1099–102.
 26. Garbino J, Uçkay I, Amini K, Puppo M, Richter M, Lew D. *Absidia* posttraumatic infection: Successful treatment with posaconazole. *J Infect.* 2005;51:e135–8.
 27. Garcia-Diaz JB, Palau L, Pankey GA. Resolution of rhinocerebral zygomycosis associated with adjuvant administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis.* 2001;32:e145–50.
 28. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1144–55.
 29. Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-*Rhizopus*, *-Mucor*, and *-Lichtheimia* species. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:411–45.
 30. Grigoriev IV, Cullen D, Goodwin SB, Hibbett D, Jeffries TW, Kubicek CP, et al. Fueling the future with fungal genomics. *Mycology.* 2011;2:192–209.
 31. Grigoriev IV, Nordberg H, Shabalov I, Aerts A, Cantor M, Goodstein D, et al. The genome portal of the Department of Energy Joint Genome Institute. *Nucleic Acids Res.* 2012;40:D26–32.
 32. Guarnier J, Mary E, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:247–80.
 33. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:33–9.
 34. Guinea J, Canton E, Garcia-Rodriguez J, Martin-Mazuelos E, Pemán J. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. En: Cercenado E, Canton R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Madrid: SEIMC; 2012, cap 45. p.1-52 [consultado 9 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
 35. Gupta KL, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Jha V, Radotra BD, et al. Renal zygomycosis: An under-diagnosed cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2720–5.
 36. Hawksworth DL, Crous PW, Redhead SA, Reynolds DR, Samson RA, Seifert KA, et al. The Amsterdam declaration on fungal nomenclature. *IMA Fungus.* 2011;2:105–12.
 37. Herbrecht R, Roedlich MN. Earlier diagnosis of angioinvasive pulmonary mold disease: Is computed tomography pulmonary angiography a new step? *Clin Infect Dis.* 2012;54:617–20.
 38. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base.* 2009;19:117–25.
 39. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res.* 2007;111:509–47.
 40. Hofman V, Dhoubi A, Butori C, Padovani B, Gari-Toussaint M, Garcia-Hermoso D, et al. Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. *Diagn Pathol.* 2010;5:1–7.
 41. Hussain S, Salahuddin N, Ahmad I, Salahuddin I, Jooma R. Rhinocerebral invasive mycosis: Occurrence in immunocompetent individuals. *Eur J Radiol.* 1995;20:151–5.
 42. 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.
 43. James TY, Kauff F, Schoch CL, Matheny PB, Hofstetter V, Cox CJ, et al. Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. *Nature.* 2006;443:818–22.
 44. Jensen HE, Schönheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *APMIS.* 1996;104:241–58.
 45. Kasai M, Harrington SM, Francesconi A, Petraitis V, Petraitiene R, Beveridge MG, et al. Detection of a molecular biomarker for zygomycosis by quantitative PCR assays of plasma, bronchoalveolar lavage, and lung tissue in a rabbit model of experimental pulmonary zygomycosis. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3690–702.
 46. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091–100.
 47. 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.
 48. Kutsuzawa T, Matsuura Y, Sakuma H, Narimatsu H, Ohta Y, Yamabayashi H. Multiple pulmonary nodules caused by zygomycosis in a patient without predisposing factors. *Jpn J Med.* 1991;30:435–7.
 49. 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.
 50. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-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:S35–43.
 51. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1629–36.
 52. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: The last 30 years. *Arch Intern Med.* 1999;159:1301–9.
 53. Li KW, Wen TF, Li GD. Hepatic mucormycosis mimicking hilar cholangiocarcinoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1039–42.
 54. Maraví-Poma E, Rodríguez-Tudela JL, de Jalón JG, Manrique-Larralde A, Torroba L, Urtaun J, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:724–8.
 55. Martin F, Cullen D, Hibbett D, Pisabarro A, Spatafora JW, Baker SE, et al. Sequencing the fungal tree of life. *New Phytol.* 2011;190:818–21.
 56. Mayayo E, Stchigel AM, Cano JF, Bernal-Escoté X, Guarro J. Fascitis necrotizante por *Saksenaeva vasiformis* en una paciente inmunocompetente tras un accidente de tráfico. *Rev Iberoam Micol.* 2013;30:57–60.
 57. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, Legrand F, Rocchi S, Daguindeau E, et al. Quantitative PCR detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e95–101.
 58. Mkaouer S, Bouacida A, Bahri I, Boudawara T, Chaabouni MN, Bahloul A, et al. Mucormycosis rénale. *Prog Urol.* 2006;16:490–2.
 59. 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.
 60. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006;91:1068–75.
 61. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1:S23–34.
 62. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol.* 2010;36:1–53.
 63. Ponton J, Guarro J. Diagnóstico micológico. En: Del Palacio A, Ponton J, Guarro J, Quindos G, editores. *Zigomicosis invasoras.* Guía de bolsillo. Bilbao: Rev Iberoam Micología; 2008, p. 75–88.
 64. Pozo-Laderas JC, Pontes-Moreno A, Robles-Arista JC, Bautista-Rodríguez MD, Candau-Álvarez A, Caro-Cuenca MT, et al. Infección fúngica invasiva mixta por *Rhizomucor pusillus* y *Aspergillus niger* en un paciente inmunocompetente. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31, doi:p11: S1130-1406(13)00024-7. 10.1016/j.riam.2013.03.002.
 65. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:31–47.
 66. Radowsky JS, Strawn AA, Sherwood J, Braden A, Liston W. Invasive mucormycosis and aspergillosis in a healthy 22-year-old battle casualty: Case report. *Surg Infect (Larchmt).* 2011;12:397–400.
 67. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992–1993: Results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1138–47.

68. Ribeiro NF, Heath CH, Kierath J, Rea S, Duncan-Smith M, Wood FM. Burn wounds infected by contaminated water: case reports, review of the literature and recommendations for treatment. *Burns*. 2010;36:9–22.
69. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:236–301.
70. 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.
71. Roilides E, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Host defenses against zygomycetes. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S61–6.
72. Saegeman V, Maertens J, Ectors N, Meersseman W, Lagrou K. Epidemiology of mucormycosis: Review of 18 cases in a tertiary care hospital. *Med Mycol*. 2010;48:245–54.
73. Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, Bailey N. The «Black Turbinate» sign: An early MR imaging finding of nasal mucormycosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:771–4.
74. Schwarz P, Bretagne S, Gantier JC, Garcia-Hermoso D, Lortholary O, Dromer F, et al. Molecular identification of zygomycetes from culture and experimentally infected tissues. *J Clin Microbiol*. 2006;44:340–9.
75. Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Ishiwatari T, Murayama S, et al. Development and evaluation of nucleic acid-based techniques for an auxiliary diagnosis of invasive fungal infections in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues. *Med Mycol J*. 2012;53:241–5.
76. Shiva Prasad BN, Shenoy A, Nataraj KS. Primary gastrointestinal mucormycosis in an immunocompetent person. *J Postgrad Med*. 2008;54:211–3.
77. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6:23–34.
78. Singh R, Shivaprakash MR, Chakrabarti A. Biofilm formation by zygomycetes: Quantification, structure and matrix composition. *Microbiology*. 2011;157 Pt 9:2611–8.
79. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with haematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013;98:492–504.
80. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1859–67.
81. Slavin MA, Chakrabarti A. Opportunistic fungal infections in the Asia-Pacific region. *Med Mycol*. 2012;50:18–25.
82. Solano T, Atkins B, Tambosis E, Mann S, Gottlieb T. Disseminated mucormycosis due to *Saksenaea vasiformis* in an immunocompetent adult. *Clin Infect Dis*. 2000;30:942–3.
83. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:556–69.
84. Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, Lewis RE, Lortholary O, Petrikos G, et al. Combination therapy for mucormycosis: Why, what, and how? *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S73–8.
85. Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, Morris MI, Perfect JR, Chin-Hong PV, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Med Mycol*. 2012;50:611–8.
86. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1743–51.
87. Stamm B. Mucormycosis of the stomach in a patient with multiple trauma. *Histopathology*. 2005;47:222–3.
88. Stanzani M, Battista G, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Clissa C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2012;54:610–6.
89. Torres-Narbona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zgomycetosis y zgomycosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas. *Rev Esp Quimioter*. 2007;20:375–86.
90. Van Sickels N, Hoffman J, Stuke L, Kempe K. Survival of a patient with trauma-induced mucormycosis using an aggressive surgical and medical approach. *J Trauma*. 2011;70:507–9.
91. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: Review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol*. 2013;39:310–24.
92. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S55–60.
93. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: Maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3487–96.
94. Xia ZK, Wang WL, Yang RY. Slowly progressive cutaneous, rhinofacial, and pulmonary mucormycosis caused by *Mucor irregularis* in an immunocompetent woman. *Clin Infect Dis*. 2013;56:993–5.
95. Zhao Z, Li L, Wan Z, Chen W, Liu H, Li R. Simultaneous detection and identification of *Aspergillus* and mucorales species in tissues collected from patients with fungal rhinosinusitis. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1501–7.