



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Riesgo de desarrollo de Mucormicosis en
pacientes COVID positivo, sin
comorbilidades, tratados con
glucocorticoides: una revisión sistemática.**

**Risk of development of Mucormycosis in COVID-positive
patients, without comorbidities, treated with
glucocorticoids: a systematic review.**

Alumno:

María Agustina Solé
MariaAgustina.Sole@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Susana Carnovale
susanairma.carnovale@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Riesgo de desarrollo de Mucormicosis en pacientes COVID positivo, sin comorbilidades, tratados con glucocorticoides: una revisión sistemática.

Risk of development of Mucormycosis in COVID-positive patients, without comorbidities, treated with glucocorticoids: a systematic review.

Autores: Solé M, Carnovale S

Resumen

Introducción: La mucormicosis es una patología infecciosa de tipo oportunista que ocurre cuando el huésped presenta determinados factores de riesgo, por ejemplo, hiperglucemia. Durante la pandemia del COVID 19 se observó que este virus tiene la capacidad de generar una diabetes mellitus transitoria o de agravar una diabetes mellitus previa, lo que lleva al huésped a una hiperglucemia y posteriormente a la posibilidad de contraer Mucormicosis; Por otro lado el tratamiento con corticoides se adiciona como otro factor de riesgo que predispone al desarrollo en el organismo de este hongo oportunista. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed y Google Scholar y se incluyeron a los pacientes hospitalizados por mucormicosis con RRT PCR positivo para Sars-Cov-2 o con infección previa del mismo y tratados con corticoides, y pacientes con mayoría de edad. **Resultados:** Se incluyeron 36 artículos que cumplieron con todos los criterios y se aislaron a 245 pacientes. **Conclusión:** Existe la posibilidad de una correlación entre la infección con COVID 19 y su tratamiento con corticoides, y el posterior desarrollo de mucormicosis.

Palabras Clave: (("Mucormycosis"[Mesh])) AND "COVID-19"[Mesh]; (("COVID-19"[Mesh]) AND "Mucormycosis"[Mesh]) AND "Glucocorticoids"[Mesh]; ("Glucocorticoids"[Mesh]) AND "Mucormycosis"[Mesh]; ("Mucormycosis"[Mesh]) AND "Diabetic Ketoacidosis"[Mesh]

Abstract

Background: Mucormycosis is an opportunistic infectious pathology that occurs when the host presents certain risk factors, for example, hyperglycemia. During the COVID 19 pandemic, it was observed that this virus has the ability to generate transient diabetes mellitus or aggravate previous diabetes mellitus, which leads the host to hyperglycemia and subsequently to the possibility of contracting Mucormycosis; On the other hand, treatment with corticosteroids is added as another risk factor that predisposes the development of this opportunistic fungus in the body. **Material and methods:** A search was performed in PubMed and Google Scholar and patients hospitalized

for mucormycosis with positive RRT PCR for Sars-Cov-2 or with previous infection and treated with corticosteroids, and patients of legal age were included .**Results:** 36 articles were included that met all the criteria and 245 patients were isolated. **Conclusion:** There is the possibility of a correlation between infection with COVID 19 and its treatment with corticosteroids, and the subsequent development of mucormycosis.

Keywords: (("Mucormycosis"[Mesh])) AND "COVID-19"[Mesh]; (("COVID-19"[Mesh]) AND "Mucormycosis"[Mesh]) AND "Glucocorticoids"[Mesh]; ("Glucocorticoids"[Mesh]) AND "Mucormycosis"[Mesh]; ("Mucormycosis"[Mesh]) AND "Diabetic Ketoacidosis"[Mesh]

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un virus con capacidad de generar un síndrome agudo respiratorio grave, perteneciente a la familia Coronaviridae del orden Nidovirales, que emergió a finales del año 2019 en Whuan-China generando una pandemia a nivel mundial con sus consecuentes muertes. (1) Al ingresar al organismo, se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) lo que posteriormente genera una cascada de reacciones químicas que tienen como finalidad la liberación del virus en el citoplasma de las células del huésped y generar su proceso infeccioso. Como los receptores de la ACE2 se encuentran expresados en gran forma en células epiteliales de las vías respiratorias, células epiteliales alveolares, células endoteliales vasculares, neumocitos tipo II, células epiteliales corneales, células epiteliales estratificadas y esofágicas superiores, enterocitos, células miocárdicas, células epiteliales renales y células alfa y beta pancreáticas y células uroteliales de la vejiga, van a ser varios órganos los que pueden verse afectados ante esta infección (2). El SARS-CoV-2, causante del COVID 19, tiene la capacidad de evitar el reconocimiento de las células de la inmunidad del huésped una vez que ingresa al organismo, y a su vez inhibe la vía de señalización INF, que es la que se encarga de inhibir la replicación viral, con una consecuente disminución de la actividad de las células T de la inmunidad y una posterior linfopenia.

Debido a los mecanismos de invasión del virus, uno de los órganos que puede ser afectado es el páncreas, por la afectación de sus células alfa y beta, lo que puede agravar el estado de un huésped que ya presenta una Diabetes Mellitus (DM) diagnosticada, o simplemente puede ocurrir que el mismo virus llegue a inducir un estado de DM transitorio con hiperglucemia, empeorando tanto la clínica como la morbimortalidad del huésped que previamente no presentaba ninguna otra patología.

La Mucormicosis es una patología infecciosa causada por hongos de la orden Mucorales, familia Mucoraceae (3) El establecimiento de los hongos y el desarrollo de la mucormicosis requiere de ciertos pasos críticos, como la inoculación de esporas en el tejido del huésped que evaden la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos y generan hifas (la forma angioinvasiva del hongo), que aprovechan las condiciones del huésped individual (por ejemplo, hiperglucemia, cetoacidosis, sobrecarga de hierro, neutropenia funcional o cuantitativa); se adhieren al endotelio a través de receptores únicos específicos, induciendo posteriormente endocitosis y causando daño

endotelial; causan una enfermedad clínicamente aparente a través de hemorragia, trombosis y necrosis tisular; entran en la circulación y se diseminan por vía hematógena, lo que conduce a una enfermedad sistémica y afectación multiorgánica.

La más importante línea de defensa del huésped contra los hongos invasores está compuesta por células mononucleares, macrófagos y neutrófilos. Varios factores del hospedador pueden obstaculizar la función de los fagocitos, facilitando así la invasión de Mucorales. Además de las causas adquiridas de neutropenia funcional o cuantitativa (como inmunosupresión y corticosteroides), otras causas incluyen hiperglucemia, acidosis y sobrecarga de hierro.

Para que la Mucormicosis se presente, el huésped deberá tener algunos de los factores predisponentes, entre los que se encuentran incluidas la DM con cetoacidosis, enfermedades hematológicas, trasplantes, neutropenia prolongada, uso de corticoesteroides, traumas, uso ilícito de drogas endovenosas, malnutrición o nacimiento prematuro, y cualquier estado en el que las esporas del hongo sean inoculadas directamente sobre la piel, como resultado de un trauma o una quemadura. (2)

Uno de los tratamientos utilizados en pacientes enfermos y en estado crítico por la infección con el SARS-CoV-2 es el uso de glucocorticoides. Este tratamiento tiene como ventaja disminuir el estado de inflamación e inmunodeficiencia generalizada que ocasiona la entrada del virus y su replicación., evitando la tormenta de citoquinas y sus consecuencias. Sus propiedades antiinflamatorias mejoran la hipoxia y minimizan el riesgo de insuficiencia respiratoria. Entre las posibles secuelas de este tipo de tratamiento se encuentra el empeoramiento de la disglucemia o desenmascaramiento de la diabetes latente, así como la acción inhibitoria directa sobre las células b. Estos efectos suelen transitorios y reversibles con la suspensión de los corticoides.(4) También puede provocar una mayor probabilidad de desarrollar una infección oportunista, entre ellas la mucormicosis, y a su vez aumentar el estado de hiperglucemia en el huésped, lo que generará una menor respuesta de la inmunidad celular para atacar a la infección. (5)

Es de gran relevancia investigar en profundidad en qué medida son afectados pacientes que no presentan comorbilidades y tras recibir corticoesteroides como tratamiento del COVID 19 desarrollan mucormicosis,

para determinar la relación riesgo-beneficio y posibles tratamientos combinados que eviten dicho desarrollo.

El objetivo de este trabajo es evaluar si la aplicación de tratamientos con glucocorticoides a pacientes sin comorbilidades internados por COVID 19 es un factor de riesgo para el desarrollo de Mucormicosis como lo es para los pacientes con diagnóstico previo de DBT mellitus y con PCR positivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de Estudio: Revisión sistemática de la literatura.

Estrategia de búsqueda: Las palabras clave utilizadas en la Investigación se obtuvieron a partir de los términos MeSH, a través de su página web “

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>” a la cual se puede ingresar teniendo una cuenta en el sitio web de PubMed “<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>”.

Una vez obtenidas estas palabras se colocaron en la base de datos PubMed Search Builder tanto sola como combinada con los booleanos AND u OR para conseguir artículos relacionados con el tema a investigar. En algunos casos fue necesaria la colocación de filtros como “resultados por año” para obtener artículos realizados entre los años 2019-2021, y “tipo de artículo” para obtener Reviews, Books and Documents y Case Reports. Con las siguientes palabras clave y el booleano “AND”, (“Mucormycosis”[Mesh]) AND “COVID-19”[Mesh], se obtuvieron 78 resultados de artículos, de los cuales 2 fueron duplicados; al relacionar estas palabras claves (“COVID-19”[Mesh]) AND “Mucormycosis”[Mesh] AND “Glucocorticoids”[Mesh] se obtuvo un solo resultado; por otro lado al colocar (“Glucocorticoids”[Mesh]) AND “Mucormycosis”[Mesh] se obtuvieron 16, que al ser filtrados por año se redujo a 1, y por último al relacionar (“Mucormycosis”[Mesh]) AND “Diabetic Ketoacidosis”[Mesh] se obtuvieron 122 que al ser filtrados por año se redujeron a 4. Todos los artículos van a ser analizados con el propósito de elegir, según los criterios de inclusión, exclusión y las variables propuestas, cuál es de relevancia para la Investigación. Las palabras clave, sin el formato MeSH, también fueron utilizadas en los demás buscadores.

En Google Scholar, la entrada “Mucormicosis pandemia covid 19” arrojó 53 resultados, 29 tras el filtro por años 2019-2021, con un artículo duplicado; “Mucormicosis asociada a Covid 19” arrojó 86 resultados, que se redujeron a 41 tras el filtro por año y de los cuales 29 artículos estaban duplicados; “Mucormicosis+ Covid 19” arrojó 107 resultados, reducidos a 55 tras el filtro por año, de ellos 47 eran artículos duplicados y 2 del ámbito veterinario; “Mucormicosis+ Covid 19+Glucocorticoides” arrojó 29 resultados, 11 tras el filtro por año y los 11 eran artículos duplicados.

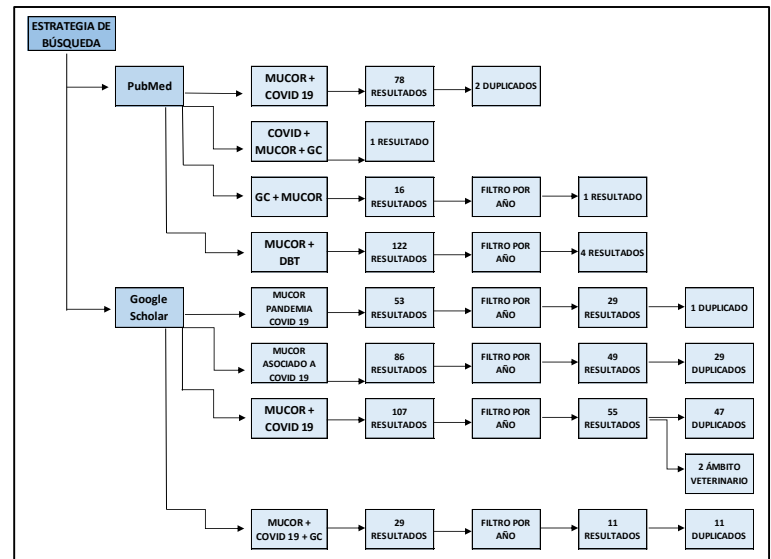


Figura 1.

Población en estudio: La población en estudio es toda aquella que se encuentra en los artículos científicos seleccionados en los diferentes buscadores, que son de tipo Reviews, Case Reports o Books and Documents. El trabajo está enfocado en pacientes hospitalizados con padecimiento de mucormicosis en conjunto con infección previa tratada o en curso de SARS- CoV- 2.

Criterios de inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
○	Pacientes hospitalizados por mucormicosis con RRT PCR positivo para SARS- CoV- 2 o con infección previa por SARS- CoV-2.
○	Pacientes hospitalizados por mucormicosis tratados previamente con corticoides por infección por SARS- CoV-2.
○	Pacientes mayores de edad (18 años).

Criterios de exclusión:

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
○ Pacientes hospitalizados por mucormicosis con DBT mellitus y RRT PCR negativo para SARS-CoV-2.
○ Pacientes hospitalizados por mucormicosis inmunosuprimidos y RRT PCR negativo para SARS-CoV-2.
○ Pacientes hospitalizados por mucormicosis inmunosuprimidos y RRT PCR positivo para SARS-CoV-2.
○ Pacientes con comorbilidades (excepto DBT mellitus) hospitalizados por mucormicosis y RRT PCR negativo para SARS-CoV-2.
○ Pacientes con comorbilidades (excepto DBT mellitus) hospitalizados por mucormicosis y RRT PCR positivo para SARS-CoV-2.
○ Pacientes menores de 18 años o embarazadas.

Selección y Tamaño de la Muestra: No es necesario realizar la selección y el tamaño de la muestra debido a que se trata de un Trabajo de Investigación de tipo Revisión Sistemática sobre artículos que fueron publicados previamente.

Ámbito del estudio: Este proyecto está abarcado en un ámbito de estudio Universitario.

Descripción operacional de las variables: Las variables que se tienen en cuenta para este Proyecto de Investigación son:

- **Edad del paciente:** variable cuantitativa que se medirá con la siguiente escala según datos utilizados de la OMS (Organización Mundial de la Salud):
 - De 18- 65 se definen como jóvenes
 - De 66- 79 se definen como edad media
 - De 80- 99 se definen como mayores de larga vida
- **Sexo del paciente:** variable cualitativa que se determina por Masculino y Femenino
- **Diabetes Mellitus:** variable cuantitativa
 - mayor a 126 mg/dl
 - glucosa al azar mayor a 200 mg/dl
 - hemoglobina glicosilada mayor a 6,5%
- **Tratamiento aplicado para COVID 19:** variable cualitativa en la cual se tendrá en cuenta tipo de droga y duración de tratamiento
 - Glucocorticoides (GC); antivirales (AV)
 - Menor o igual a 5 días
 - Menor o igual a 10 días
 - Mayor a 10 días

- **Tiempo de enfermedad de COVID 19 hasta aparición de mucormicosis:** variable cuantitativa
 - Menor o igual a 2 semanas
 - Mayor a 2 semanas

Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos: Fueron seleccionados artículos científicos obtenidos a partir de los distintos buscadores detallados en “Estrategia de búsqueda”. Se diseñó la Tabla 1 con el objetivo de seleccionar los artículos a analizar según los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos incluidos en esta tabla fueron los publicados entre los años 2019 y 2021. Esta primera tabla permitió reducir la cantidad de artículos a 36, que serán los de objeto de análisis de este trabajo. Dicho análisis fue realizado a través de la recolección de datos por medio de las tablas 2, 3, 4 y 5.

Plan de Análisis de los Datos: Los datos se extrajeron de manera manual y fueron incorporados a las tablas.

En la Tabla 2 se filtró a los pacientes por edad, siendo excluidos los menores de 18 años.

La tabla 3 permitió excluir a pacientes con comorbilidades. Solo se incluyeron aquellos sin comorbilidades o que padecen DBT Mellitus.

La tabla 4 permitió obtener datos sobre el tratamiento recibido para COVID 19.

En la tabla 5 se recogen datos de los pacientes sin comorbilidades.

RESULTADOS

Los artículos relevantes incluidos en este trabajo de revisión fueron 36. (ver) [Tabla de inclusión de artículos.xlsx](#)

El total de pacientes incluidos en el análisis fue 245. (ver) [Tablas de análisis de artículos.xlsx](#). De ellos, 191 eran menores de 65 años, lo que representó el 77,96 % del total. 47 pacientes estaban en el rango etario de 66 a 79 años, representando el 19,18 %. Los 7 pacientes restantes eran mayores de 80 años, siendo el 2,86 % del total. Respecto al sexo, 50 pacientes eran mujeres (20,41 %) y 195 eran hombres (79,59 %).

Pacientes sin comorbilidades o con diagnóstico previo de DBT Mellitus al momento de contraer COVID 19

Se redujo el total de pacientes a 211 (ver). De este universo de pacientes, 35 no presentaron comorbilidades, (16,59 % del total). Los 176 pacientes restantes presentaron cuadros de DBT Mellitus o DBT Mellitus y otras patologías, (83,41% del total). Al analizar el curso de COVID 19 hasta el desarrollo de Mucormicosis se obtuvieron datos de sólo 103 pacientes

de los 211. De estos 103 pacientes desarrollaron Mucormicosis en menos de 2 semanas 48, (46,6%), y posterior a las 2 semanas 55, (53,4%).

Se obtuvieron datos de 185 pacientes de los 211. [\(ver\)](#) Recibieron tratamiento con glucocorticoides (GC) 109 pacientes, (58,9 %). 34 pacientes recibieron un tratamiento combinado de GC y antivirales (AV), (18,4 %). 42 del total de pacientes no recibió GC, (22,7 %).

El porcentaje total de pacientes que recibió GC como parte de su tratamiento para COVID 19 fue 77,3 % (143 pacientes).

No fueron suficientes los datos arrojados por los artículos para analizar la duración del tratamiento con GC recibido por los 143 pacientes en estudio.

Se pudo determinar que 35 de los 211 pacientes de nuestro universo de estudio no presentaron comorbilidades, lo que representó un 16,59 % del total. [\(ver\)](#) De estos 35 pacientes se obtuvieron datos sobre el tratamiento para COVID 19 de 32 de ellos.

Recibieron tratamiento con GC 22 pacientes, lo que representó el 68,75 % del total. 10 pacientes no recibieron GC, lo que representó el 31,25 %.

No fueron suficientes los datos arrojados por los artículos para analizar la duración del tratamiento con GC recibido por los 32 pacientes en estudio.

(6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41)

DISCUSIÓN

La investigación nos permite evidenciar que existe la posibilidad de una correlación entre la infección por el COVID 19 y el desarrollo posterior de Mucormicosis.

El COVID 19 genera linfopenia y junto con su replicación viral avanzada acentúa la respuesta inflamatoria del huésped, lo que provoca un desequilibrio en la acción de neutrófilos y linfocitos y genera una mayor susceptibilidad a infecciones fúngicas sistémicas.

Por otra parte, los artículos científicos utilizados para la investigación muestran que uno de los pilares fundamentales para el tratamiento del virus, especialmente en pacientes graves, hipoxémicos y con necesidad de hospitalización, es el uso de corticoesteroides. Éstos tienen como efecto adverso leucocitosis a predominio de neutrófilos, alteran la capacidad de los leucocitos para migrar hacia el sitio de inflamación, lo que genera una inmunosupresión, y generan una hiperglucemia inducida por fármacos, que en este caso en particular, contribuye como otro factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades oportunistas, donde se destaca la Mucormicosis. Se conoce que el factor de riesgo primordial para el desarrollo de la misma es el estado de hiperglucemia o cetoacidosis que predomina en pacientes con DBT Mellitus, por lo tanto presentar ésta comorbilidad junto con la respuesta inflamatoria

generada por el COVID 19 y el uso de corticoesteroides para su tratamiento, pueden ser concebidos como factores predisponentes para el desarrollo de Mucormicosis. Sin embargo, algunos de los pacientes presentes en los artículos publicados no forman parte de este grupo de riesgo, debido a que no presentan comorbilidades al momento de contraer la enfermedad del coronavirus y aun así posteriormente desarrollan una Mucormicosis.

La mayoría de nuestros pacientes presentan como comorbilidad DBT Mellitus al momento de contraer COVID 19 y en menor porcentaje son personas previamente sanas. Además, predomina el sexo masculino y en su mayoría son adultos menores a 65 años. De los pacientes sanos, que son el foco de interés de este artículo, se observa que la mayoría de ellos recibieron glucocorticoides dentro de su plan terapéutico, lo que nos da la pauta de que si bien no son diabéticos, la respuesta inflamatoria que les genera la infección viral y el uso de corticoesteroides son factores de riesgo relevantes que deben tenerse en cuenta al momento de tratar a los pacientes durante el transcurso de esta pandemia.

No tenemos evidencia suficiente para poder decir que no se debe indicar corticoesteroides a pacientes infectados por el virus SARS-Cov-2, ya que actualmente es mayor su beneficio que el riesgo, debido a que gran parte de las personas que desarrollan Mucormicosis posterior a infección por COVID 19 son diabéticas y tienen una hiperglucemia marcada previa contraer coronavirus, lo que puede tomarse como que su estado metabólico es lo que conlleva al desarrollo de la infección fúngica y no el uso de corticoesteroides; sin embargo, es necesario conocer en qué casos es realmente necesario su uso, la dosis y la cantidad de tiempo a administrar, así como se debe conocer el estado metabólico previo del paciente y mantenerle un buen control glucémico, con el objetivo de disminuir el riesgo de que desarrolle una infección oportunista; para ello se debe ser precavido al momento de prescribir este fármaco.

Con los datos recolectados mediante los artículos y las tablas armadas no podemos sacar conclusiones con respecto a cuál sería el tiempo óptimo de administración de GC ni sus dosis, para lograr evitar que sus efectos adversos en los pacientes generen mayor probabilidad de que desarrollen Mucormicosis. Se propone que se revise un protocolo general estándar sobre administración de esteroides para la infección por COVID-19, con hincapié en el control estricto de la glucemia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gangneux J-P, Bournoux M-E, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Medica*. junio de 2020;30(2):100971.
- Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi*. diciembre de 2020;6(4):265.
- Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol*. 1 de abril de 2019;57(Supplement_2):S245-56.
- Petrikos G, Tsiouts C. Recent Advances in the Pathogenesis of Mucormycoses. *Clin Ther*. 1 de junio de 2018;40(6):894-902.
- Herrera AA, Soca PEM, Será CR, Soler ALM, Guerra RCO. Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo Científico Méd [Internet]*. 23 de julio de 2012 [citado 25 de agosto de 2021];16(2). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/507>
- Gupta D, Dosi T. A rare entity to major outbreak: a case report on mucormycosis. *Pan Afr Med J*. 2021;39:183.
- Elhamamsy S, Bayer T, Al-Kaffas M, Hatahet S, Grover M, Samdhani S, et al. Rhino-Orbital Cerebral Mucormycosis in Non-Diabetic Patients with COVID-19. :3.
- Gupta SK, Jyotsana P, Singh A, Phuyal D, Allam P. Rhinocerebral Mucormycosis in a COVID-19 Patient from Nepal: A Case Report. *J Nepal Med Assoc*. 30 de julio de 2021;59(239):703-5.
- Mohammadi F, Badri M, Safari S, Hemmat N. A case report of rhino-facial mucormycosis in a non-diabetic patient with COVID-19: a systematic review of literature and current update. *BMC Infect Dis*. 3 de septiembre de 2021;21(1):906.
- Sarkar S, Gokhale T, Kaliaperumal S, Singh R, Begam RB, Deb AK. Exudative retinal detachment in COVID-19 - associated rhino-orbital mucormycosis – A rare clinical finding. *Indian J Ophthalmol*. septiembre de 2021;69(9):2535-7.
- Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma DJ, Das KK, Kaur H, Prajapat M, et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(4):317-27.
- Venugopal A, Marya A. Palatal mucormycosis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 16 de agosto de 2021;193(32):E1254-E1254.
- Chauhan K, Soni D, Sarkar D, Karuna T, Sharma B, Singh S, et al. Mucormycosis after COVID-19 in a patient with diabetes. *The Lancet*. agosto de 2021;398(10301):e10.
- Desai SM, Gujarathi-Saraf A, Agarwal EA. Imaging findings using a combined MRI/CT protocol to identify the “entire iceberg” in post-COVID-19 mucormycosis presenting clinically as only “the tip”. *Clin Radiol*. 1 de octubre de 2021;76(10):784.e27-784.e33.
- Shakir M, Maan MHA, Waheed S. Mucormycosis in a patient with COVID-19 with uncontrolled diabetes. *BMJ Case Rep CP*. 1 de julio de 2021;14(7):e245343.
- Diabetes mellitus and Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): A wake-up call from Egypt - ScienceDirect [Internet]. [citado 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121002150?via%3Dihub>
- Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India - Selarka - 2021 - Mycoses - Wiley Online Library [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/myc.13353>
- Diabetes, COVID 19 and mucormycosis: Clinical spectrum and outcome in a tertiary care medical center in Western India - ScienceDirect [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121002162?via%3Dihub>
- Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res*. 1 de octubre de 2021;201:111643.
- Singh RP, Gupta N, Kaur T, Gupta A. Rare case of gastrointestinal mucormycosis with colonic perforation in an immunocompetent patient with COVID-19. *BMJ Case Rep CP*. 1 de julio de 2021;14(7):e244096.
- Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. julio de 2021;15(4):102146.
- Baskar HC, Chandran A, Reddy CS, Singh S. Rhino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient. *BMJ Case Rep CP*. 1 de junio de 2021;14(6):e244232.
- Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R, Kim U, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol*. julio de 2021;69(7):1670-92.
- Eurosurveillance | Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands, December 2020 to May 2021 [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.23.2100510>
- Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, Tabari A, Jafari R, Mehrparvar G, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study

- from Iran. *Mycoses* [Internet]. [citado 17 de agosto de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.13334>
26. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India - Volume 27, Number 9—September 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 4 de octubre de 2021]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/9/21-0934_article
 27. Mucormycosis in post-COVID-19 renal transplant patients: A lethal complication in follow-up - Meshram - 2021 - Transplant Infectious Disease - Wiley Online Library [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13663>
 28. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: Case series from the north-western part of India - ScienceDirect [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255085721041116?via%3Dihub>
 29. Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients - Arana - 2021 - Transplant Infectious Disease - Wiley Online Library [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13652>
 30. Rao R, Shetty AP, Nagesh CP. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: Clinico-radiological features. *Indian J Ophthalmol*. junio de 2021;69(6):1627-30.
 31. Khatri A, Chang K-M, Berlinrut I, Wallach F. Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient – Case report and review of literature. *J Med Mycol*. 1 de junio de 2021;31(2):101125.
 32. COVID-19 and orbital mucormycosis : Indian Journal of Ophthalmology [Internet]. [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2021/04000/COVID_19_and_orbital_mucormycosis.52.aspx
 33. Karimi-Galougahi M, Arastou S, Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(6):1029-30.
 34. Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaisy S, Getso MI, Alijani N, Badali H, et al. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Mycoses*. 2021;64(8):798-808.
 35. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 1 de mayo de 2021;186(2):289-98.
 36. Sen M, Lahane S, Lahane TP, Parekh R, Honavar SG. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol*. febrero de 2021;69(2):244-52.
 37. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, Grob SR, Vagefi MR, Kersten RC, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. abril de 2021;37(2):e40.
 38. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Temsah M-H, Barry M, Al Mutair A, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*. 1 de octubre de 2021;49(5):833-53.
 39. Elguera-Falcón F, Cumpa-Quiróz R. Mucormycosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19. *Rev Soc Peru Med Interna*. 19 de diciembre de 2020;33(4):176-82.
 40. Rodríguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, León-Figueroa DA, Olarte-Durand M, Yrene-Cubas RA, et al. COVID-19 and mucormycosis in Latin America – An emerging concern. *Travel Med Infect Dis*. noviembre de 2021;44:102156.
 41. Ángel Alfonso Germán-Rentería,1 Juan Francisco Castro-Ruelas,2 Jeniffer Lerma-López3-Mucormycosis relacionada con abuso de glucocorticoides en sospecha de COVID-19 . *Dermatol Rev Mex* 2021; 65 (3): 416-422.