

## Original

# Mucormicosis rino-órbito-cerebral: casuística en un hospital de tercer nivel en México, en 3 años

Diego Cámara López<sup>1</sup>, Erick Geovanny Reyes Castañeda<sup>1</sup>, Claudia Elizabeth Cabrera Arévalo<sup>1</sup>, Jesús Gerardo Calvillo Rivera<sup>1</sup> y Alejandro Alonso Moctezuma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Maxilofacial. Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos. Toluca, México. <sup>2</sup>Coordinación de la especialidad en Cirugía Maxilofacial. Universidad Nacional Autónoma de México, México

### ARTICLE INFORMATION

#### Article history:

Received: 19 de septiembre de 2021

Accepted: 2 de diciembre de 2021

#### Palabras clave:

Mucormicosis, mucorales, inmunosupresión, diabetes.

### R E S U M E N

**Introducción:** La mucormicosis es una infección producida por hongos aerobios saprofitos oportunistas de distintos géneros, pertenecientes al orden de los *mucorales*, patógenos que, bajo condiciones de inmunocompromiso como diabetes y SIDA, producen enfermedades. Existen varias formas de presentación clínica: rinocerebral, pulmonar, mucocutánea, gastrointestinal y diseminada. La presentación rinocerebral es frecuentemente fatal, con una morbimortalidad del 85-100 %, a pesar del uso de la anfotericina B, terapia hiperbárica y resección quirúrgica agresiva. Es primordial el diagnóstico temprano y el soporte sistémico del paciente. La disponibilidad limitada de tratamientos contemporáneos constituye una barrera para los pacientes en entornos de países subdesarrollados.

**Pacientes y métodos:** El objetivo es realizar una breve revisión de la literatura acerca de la mucormicosis rino-órbito-cerebral, su incidencia y mortalidad en un hospital de tercer nivel de México.

**Resultados:** En un periodo de 3 años (julio de 2018-julio de 2021) se trataron tres pacientes con diagnóstico de mucormicosis rino-órbito-cerebral. Los tres casos revisados presentaron diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con un mal control de la enfermedad. Dos de los tres pacientes atendidos fallecieron durante su episodio de hospitalización a pesar del manejo multidisciplinario que incluyó soporte multiorgánico y tratamiento quirúrgico radical en todos los casos.

**Conclusiones:** La mucormicosis sigue presentando una alta mortalidad en los países en desarrollo, a pesar del avance en los tratamientos médicos y quirúrgicos. El factor pronóstico más importante sigue siendo la detección temprana de la enfermedad y el adecuado tratamiento de las enfermedades asociadas.

#### \*Correspondence:

E-mail: [diegocamara2003@gmail.com](mailto:diegocamara2003@gmail.com) (Diego Cámara López).

DOI: [10.20986/recom.2022.1312/2021](https://doi.org/10.20986/recom.2022.1312/2021)

## Rhino-orbit-cerebral mucormycosis: casuistic in a third level hospital in Mexico, in 3 years

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Mucormycosis, mucorales, immunosuppression, diabetes.

**Introduction:** Mucormycosis is an infection produced by opportunistic aerobic saprophytic fungi of different genera, belonging to the order of the Mucorales; pathogens that, under immunocompromised conditions such as diabetes and AIDS, produce diseases. There are several forms of clinical presentation: rhinocerebral, pulmonary, mucocutaneous, gastrointestinal and disseminated. The rhinocerebral presentation is frequently fatal, with a morbidity and mortality of 85-100 % despite the use of amphotericin B, hyperbaric therapy, and aggressive surgical resection. Early diagnosis and systemic patient support are essential. The limited availability of contemporary treatments constitutes a barrier for patients in underdeveloped country settings.

**Patients and methods:** The objective is to carry out a brief review of the literature about rhino-orbital-cerebral mucormycosis, its incidence and mortality in a tertiary hospital in Mexico.

**Results:** In a period of 3 years (July 2018-July 2021), three patients with a diagnosis of rhino-orbital-cerebral mucormycosis were treated. All the cases presented a diagnosis of type 2 diabetes mellitus with poor control of the disease. Two of three patients died during their hospitalization episode despite multidisciplinary management that included multi-organ support and radical surgical treatment in all cases.

**Conclusions:** Mucormycosis continues to present a high mortality in developing countries, despite advances in medical and surgical treatments. The most important prognostic factor continues to be the early detection of the disease and the adequate treatment of associated diseases.

## INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección aguda causada por hongos aerobios saprófitos oportunistas de la subdivisión *Mucoromycotina* (*Zigomycetes*) y el orden *mucorales*, los cuales son comúnmente encontrados en vegetales en descomposición, frutas con un contenido alto en glucosa, suelo, estiércol y orificios humanos<sup>1</sup>.

Se han descrito varias formas clínicas de mucormicosis: rino-orbitaria cerebral, pulmonar, gastrointestinal, mucocutánea y diseminada<sup>2</sup>.

La mucormicosis rino-órbito-cerebral es de rápida progresión y alta morbilidad y mortalidad, y requiere un tratamiento médico y quirúrgico multidisciplinario<sup>3</sup>.

Esta infección ocurre normalmente en huéspedes inmunodeprimidos, principalmente diabéticos descompensados<sup>3</sup>.

El diagnóstico se confirma a través de cultivos. El estudio anatomopatológico, aunque permite visualizar perfectamente a los agentes fúngicos, por su demora no es el método diagnóstico de elección<sup>4</sup>.

La mucormicosis se consideró fatal hasta que se introdujo la anfotericina B como tratamiento. Los pacientes tratados con anfotericina B tienen cuatro veces más probabilidades de sobrevivir que los pacientes no tratados con ella. El tratamiento debe ajustarse según las características del paciente, la progresión de la enfermedad y la toxicidad del agente. Debido a los fenómenos de trombosis vascular y necrosis tisular que produce la infección, la difusión del fármaco a los tejidos afectados es deficiente y, por lo tanto, el tratamiento conservador por sí solo no es eficaz<sup>5</sup>.

Actualmente, en medio de la crisis sanitaria originada por el virus SARS-CoV-2, se ha postulado su asociación entre COVID-19 y mucormicosis de los senos paranasales, y debe ser considerado seriamente<sup>6</sup>.

A continuación, se presenta una revisión de la literatura y los resultados obtenidos a partir de tres casos clínicos atendidos por el servicio de Cirugía Maxilofacial en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" de Toluca, México.

### Clasificación de las formas de mucormicosis

La mucormicosis se ha clasificado clásicamente según el sitio anatómico de afectación, pudiendo distinguir los siguientes tipos: rino-órbito-cerebral (MROC), pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, diseminada y otras formas diversas, que incluyen infección de huesos, corazón, oído, glándula parótida, útero, vejiga urinaria y ganglios linfáticos<sup>7</sup>. La mucormicosis rinocerebral es la forma más frecuente de presentación a nivel mundial<sup>8</sup> (Figura 1).

### Epidemiología

La incidencia de mucormicosis ha aumentado a nivel mundial, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. La enfermedad tiene una mayor tasa de incidencia en países en vías de desarrollo<sup>7</sup>.

El portal Leading International Fungal Education (LIFE) ha estimado una incidencia anual de mucormicosis de alrededor de 10.000 casos en el mundo, excepto India, pues India por sí sola tiene una incidencia de más de 170.000 casos por año<sup>9</sup>.

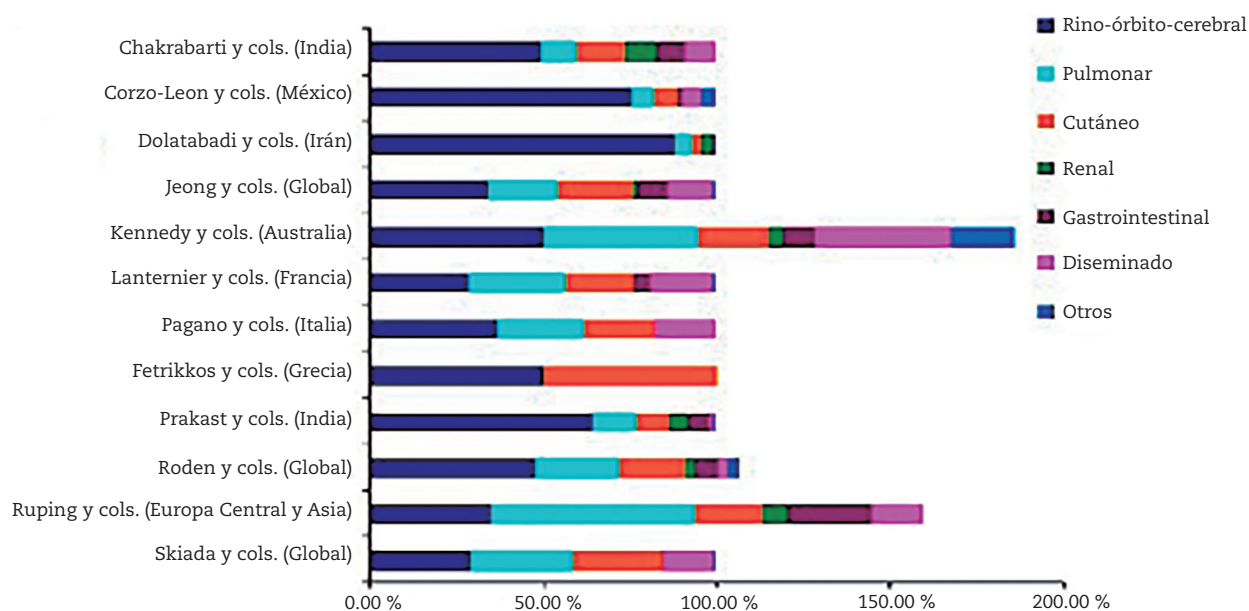


Figura 1. Porcentaje de incidencia de las distintas formas clínicas de mucormicosis según diversos autores a nivel mundial.

Las tasas de mortalidad por mucormicosis oscilan entre el 40 % y el 80 %, las cuales varían según las condiciones subyacentes y el subtipo clínico. Las tasas de supervivencia más altas se informan en pacientes con un estado inmunológico saludable y aquellos sin comorbilidades. La enfermedad diseminada, especialmente en el SNC, a menudo se asocia con tasas de mortalidad superiores al 80 %. Por el contrario, se observa una menor mortalidad con infección localizada de los senos nasales o de la piel, donde a menudo es factible un diagnóstico y desbridamiento quirúrgico temprano<sup>7</sup>.

## Etiología

La mucormicosis es causada por hongos pertenecientes al orden *mucorales*. Once géneros y alrededor de 27 especies de *mucorales* están asociados con infecciones humanas. *Rhizopus arrhizus* es el agente más común que causa mucormicosis en todo el mundo, seguido de las especies *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Cunninghamella*<sup>10</sup>.

Estos microorganismos son termo tolerantes, comúnmente asociados con materia orgánica en descomposición. Cualquier fuente de carbohidratos garantiza su rápido desarrollo. Su reproducción asexual se hace dentro de esporangiosporas en las que suceden divisiones resultando la producción de cientos de endosporas, que estallan liberando su carga en el sustrato. Los seres humanos adquieren la infección predominantemente por inhalación de esporangiosporas, ocasionalmente por ingestión de alimentos contaminados o inoculación traumática<sup>11</sup>.

La mucormicosis nosocomial se ha asociado con la exposición a cargas fúngicas pesadas en el aire debido a trabajos de construcción, filtros de aire contaminados o una variedad de procedimientos y dispositivos relacionados con la atención médica. También se han producido mini brotes iatrogénicos<sup>12</sup>.

## Fisiopatología

La mucormicosis es una infección oportunista causada por un grupo de hongos cuyas endosporas se depositan principalmente en los senos paranasales y pulmón.

Estos hongos tienen un tropismo vascular, invadiendo diferentes capas de los vasos, generando una respuesta inflamatoria local intensa que puede llevar a trombosis, infarto y necrosis del tejido. Una vez depositados en la mucosa nasal, senos paranasales o tejido pulmonar, los hongos pueden diseminarse al cerebro por vía de diseminación directa o por vía hematológica<sup>3,13,14</sup>.

## Factores predisponentes

Las condiciones más importantes que predisponen a la mucormicosis incluyen aquellas enfermedades que supongan un estado de inmunosupresión, principalmente la diabetes mellitus mal controlada, con o sin cetoacidosis diabética. Actualmente se sugiere infección respiratoria por SARS-CoV-2<sup>6,12</sup> (Figura 2).

## Características clínicas

El periodo de latencia es de 2-4 semanas hasta la aparición de síntomas. Al inicio de la enfermedad el paciente puede experimentar obstrucción y sangrado nasal, dolor facial, cefalea, edema o celulitis y alteraciones visuales, proptosis<sup>15</sup>.

La mayoría de las formas clínicas se manifiestan con la presencia de una úlcera necrótica con una escara negruzca, ya sea en piel o mucosa, de evolución rápida, invasiva, causando rápida invasión de los tejidos y destrucción de estos<sup>15</sup>.

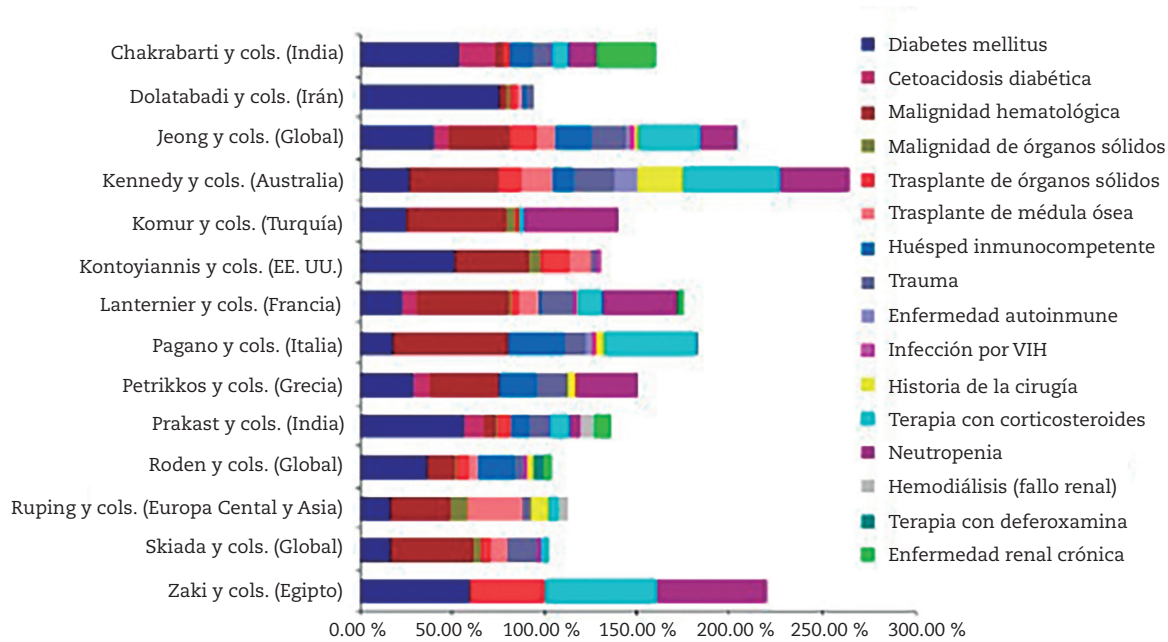


Figura 2. Asociación de la mucormicosis con otros padecimientos según diversos estudios.

## Diagnóstico

El diagnóstico, además del análisis clínico, puede ser apoyado con estudios de imagen como tomografía o resonancia magnética para observar la extensión de la lesión. A nivel pulmonar en una tomografía computarizada se puede observar una imagen conocida como signo de halo inverso (opacidad en vidrio esmerilado rodeada por un anillo de consolidación), en angiografías también podría estar presente trombosis de vasos<sup>10</sup>. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se realizará mediante cultivo microbiológico o biopsia de segmentos de tejido<sup>15</sup>.

Los hongos mucorales son identificados por la presencia de filamentos hialinos en forma de cintas, con hifas grandes en comparación con otros hongos; las hifas crecen irregularmente ramificadas, en ángulos mayores de 45° que, con frecuencia, se describen como “en ángulo recto”, y con ausencia o escasos septos<sup>16</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de esta patología siempre debe ser multidisciplinario. Está altamente recomendado el desbridamiento quirúrgico, control de enfermedades sistémicas de base y tratamiento antifúngico<sup>10</sup>.

El tratamiento quirúrgico debe ser lo más amplio y temprano posible debido a que un tratamiento rápido del mismo es lo que nos sirve para tener mejores resultados. Hay estudios que reportan que el tratamiento antifúngico debe ser instaurado antes de los primeros 6 días debido a que esto mejora el pronóstico del paciente disminuyendo la mortalidad<sup>17</sup>.

El tratamiento antifúngico de primera elección para la mucormicosis es la anfotericina B en cualquiera de sus formas: desoxicolato, dispersión coloidal, complejo lipídico y liposo-

mal<sup>18</sup>. Las ventajas del uso de la anfotericina B liposomal (AmB-L) ofrece menor toxicidad y mayor tolerancia, mejor eficacia que otras formas de anfotericina debido a que estas provocaban nefrotoxicidad. La terapia de mantenimiento puede ser dada con posaconazol<sup>17</sup>.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio se realizó siguiendo las guías éticas de la Declaración de Helsinki, tras la aprobación por el comité de ética de nuestro hospital.

Se diagnosticaron y trataron tres casos de pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral en el servicio de cirugía maxilofacial del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”.

### Caso 1

Hombre de 58 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Presentaba úlcera asintomática en paladar duro de dos semanas de evolución, de 1,5 cm de diámetro con fondo necrótico y exposición ósea, bordes eritematosos irregulares y aroma fétido (Figura 3A). La tomografía computarizada mostraba áreas hiperdensas rodeadas de halos hipodensos en la apófisis palatina del hueso maxilar, perforación de la pared anterior del seno maxilar y engrosamiento de la membrana sinusal. Se realizó biopsia incisional con reporte sugestivo de infección por mucormicosis. Se ajusta el tratamiento para DM2 y se inicia anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día). Se realizó maxilectomía tipo III A con abordaje bilateral de Weber Ferguson (Figura 3 B y C).

La cirugía y el tratamiento médico oportuno resolvieron la enfermedad. A los dos años, el paciente está libre de enfermedad y continúa su rehabilitación protésica (Figura 3D).

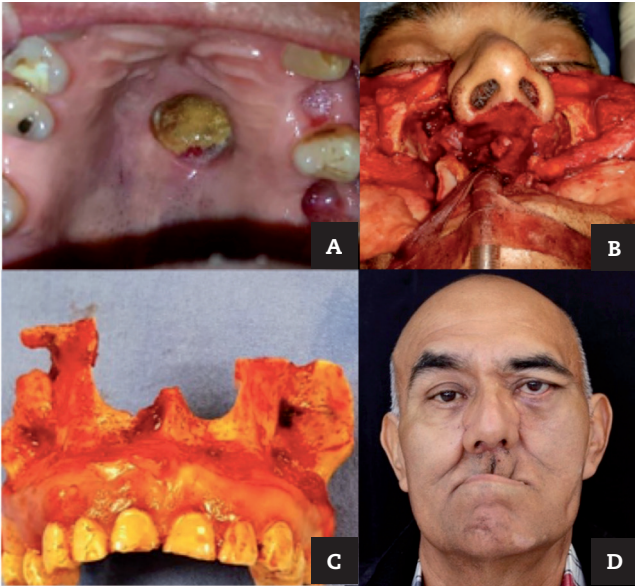


Figura 3. A: úlcera en paladar duro con tejido necrótico al centro. B: abordaje quirúrgico (Weber-Ferguson). C: pieza quirúrgica (maxilectomía IIIA según Cordeiro). D: control post quirúrgico a los 2 años.

## Caso 2

Hombre de 41 años con DM2, sin tratamiento. Fue ingresado en el hospital con datos sugestivos de infección respiratoria por SARS-CoV-2 y cetoacidosis diabética grave. Es admitido en la unidad de cuidados intensivos para soporte multiorgánico. A la inspección clínica se apreciaba mancha oscura en pirámide nasal sugerente de necrosis cutánea (Figura 4A). De manera intraoral se observó una lesión costrosa de aproximadamente 2 x 2 cm en el paladar duro. La tomografía computarizada de cara, cuello y tórax presentaba áreas hiperdensas rodeadas de halos hipodensos en la región palatina, celdillas etmoidales y membranas sinusales, así como infiltrado pulmonar bilateral con apariencia en vidrio deslustrado (Figura 4C y D). Se sospechó de micosis invasiva y se decidió iniciar anfotericina B desoxicolato (2,5 mg/kg/día). Se realizó aseo y desbridamiento quirúrgico en el quirófano. Los hallazgos operatorios incluyeron áreas de necrosis en la cavidad oral, con afectación del septum nasal, cornetes nasales, mucosa del paladar duro, piel de la pirámide nasal, párpados superior e inferior, así como globo ocular izquierdo (Figura 4B).

La muerte ocurrió a los 10 días de hospitalización, a pesar del tratamiento médico-quirúrgico, con diagnóstico confirmatorio de infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2, cetoacidosis diabética severa y MROC.

## Caso 3

Mujer de 49 años con DM2 en tratamiento. Ingresó por sintomatología respiratoria aguda (refiere antecedente de 1 dosis de inmunización para SARS-CoV-2, desconoce farmacéutica). A su ingreso hospitalario se apreciaba lesión ulcerada oscura (de

color negro) en región de paladar (Figura 5A). Durante su hospitalización se presentó deterioro neurológico y dificultad respiratoria, por lo que se realizó manejo avanzado de vía aérea. En la tomografía axial computarizada se observaron imágenes hipodensas a tejido óseo dentro de senos maxilares, así como erosión de tejido óseo a nivel palatino. Se realizó biopsia incisional y cultivo, los cuales reportaron crecimiento de hongos filamentosos compatibles con esporangios de *mucor spp.* Se inició inmediatamente tratamiento con anfotericina B desoxicolato (1,5 mg/kg/día) y al contar con resultado de estudio histopatológico (hialohifomicosis y sobreinfección bacteriana) se decidió realizar tratamiento quirúrgico de maxilectomía subtotal (Figura 5B). Se envió muestra quirúrgica para estudio anatomopatológico, sin embargo el mismo no se completó debido a que paciente falleció.

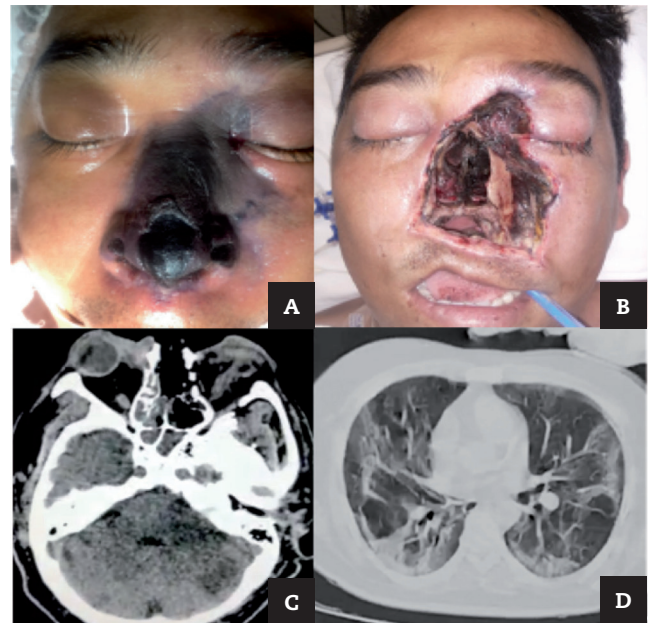


Figura 4. A: aspecto clínico donde se observa necrosis en el tejido nasal y palpebral izquierdo. B: fotografía transquirúrgica mostrando rinectomía total. C: corte axial de la tomografía computarizada de cráneo mostrando afectación rino-órbito-cerebral. D: tomografía de tórax con evidencia de imágenes en vidrio deslustrado sugestivas a infección por SARS-CoV-2 (CORADS 5).

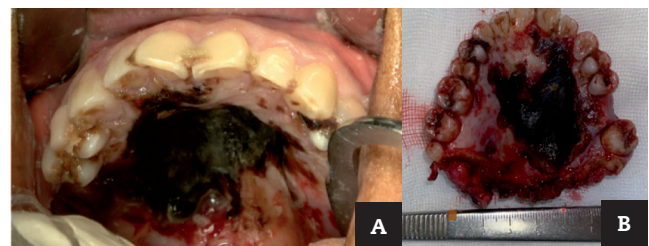


Figura 5. A: aspecto clínico de lesión oscura en el paladar duro. B: pieza quirúrgica de una maxilectomía subtotal (II según Cordeiro).

## RESULTADOS

El diagnóstico clínico de los tres casos reportados fue de mucormicosis rino-órbito-cerebral. El resultado histopatológico en los tres casos reportó la proliferación de estructuras celulares alargadas, cilíndricas, no tabicadas, algunas de las cuales forman ángulos rectos, comparables con hifas de características degenerativas intercaladas con tejido óseo no vital. Los tres casos presentaron tinciones positivas de PAS y Grocott, confirmando el diagnóstico de infección fúngica por *Rhizopus spp.* (Figura 6).

A pesar del manejo multidisciplinario a base de soporte multiorgánico, manejo con antifúngicos y tratamiento quirúrgico radical temprano, los resultados obtenidos durante los últimos 3 años en nuestra serie de casos presentada muestra una mortalidad de 2 de 3 pacientes infectados por mucormicosis, lo cual es concordante con lo reportado en la literatura mundial. Los tres casos mostrados corresponden a pacientes con diabetes mellitus, confirmando que es la enfermedad más comúnmente asociada a la mucormicosis rino-órbito-cerebral, asimismo dos de los tres casos se asoció a infección por SARS-CoV-2.

## DISCUSIÓN

La mucormicosis constituye un tipo de micosis profunda rara, pero potencialmente mortal, que afecta principalmente a pacientes con enfermedades crónicas degenerativas y alteraciones inmunológicas importantes; todo esto es consistente con los casos reportados en nuestro centro médico, en donde los tres pacientes presentaban un estado metabólico alterado (DM-2) como antecedente patológico de importancia.

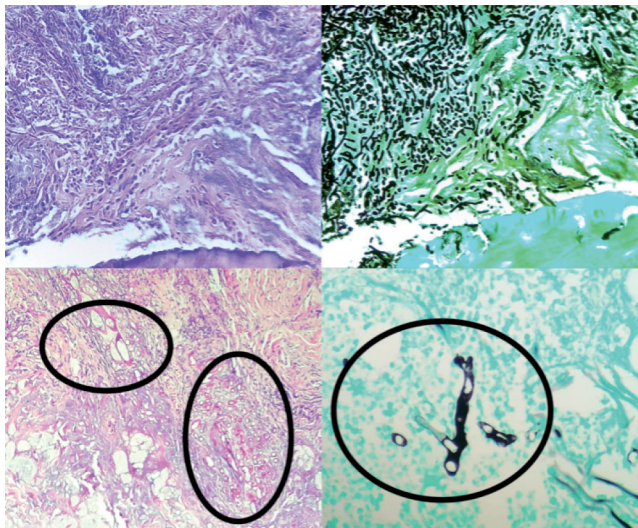


Figura 6. Microfotografías con tinciones de ácido peryódico de Schiff y Grocott: proliferación de estructuras celulares alargadas, cilíndricas, no tabicadas, algunas de las cuales forman ángulos rectos, comparables con hifas de características degenerativas.

En todos los casos que fueron reportados por nuestro servicio, los 3 tuvieron una presentación clínica inicial con lesiones ulcerativas de la región palatina, las cuales posteriormente progresaron de forma rápida a zonas necróticas del complejo maxilofacial, principalmente en senos paranasales, pirámide nasal, región palatina y cavidad orbitaria, regiones en donde se apreciaron características imagenológicas con zonas de halo inverso. Esto concuerda con las principales características clínicas reportadas en la literatura para esta enfermedad<sup>6</sup>.

Recientemente, con la segunda ola de COVID-19, se ha observado un aumento dramático en la tasa de infección por mucormicosis a nivel mundial. Este tipo de pacientes actualmente son manejados con fuertes esquemas de corticosteroides, principalmente dexametasona, un potente glucocorticoide con capacidad de generar un estado hiperglucémico importante, además de deprimir la función del sistema inmunológico. Todo esto puede explicar la propensión de estos pacientes a desarrollar este tipo de micosis, ya que como se ha mencionado en la literatura, existe una correlación positiva entre la infección por coronavirus y el desarrollo de MROC. Lo anterior guarda relación con lo reportado en nuestros casos atendidos durante la pandemia (casos 2 y 3), los cuales se relacionaron total o parcialmente con el virus SARS-CoV-2, y al manejo farmacológico actualmente indicado para este tipo de enfermedad.

Debido a que de los 3 casos reportados en este artículo únicamente 1 de ellos tuvo una recuperación favorable, podemos decir que de lo reportado en la literatura, en donde se reporta una tasa de letalidad de hasta el 80 %<sup>14</sup>, coincide con la alta mortalidad de los casos manejados por el servicio de cirugía maxilofacial de nuestro centro médico.

## CONCLUSIONES

La mucormicosis es una de las infecciones por hongos más letales, especialmente su forma clínica rino-órbito-cerebral. Incluso en los centros especializados, la mortalidad promedio es del 50 %.

En los tres casos revisados, confirmamos que la presentación rino-órbito-cerebral es la de mayor incidencia y que la enfermedad sistémica más comúnmente asociada es la diabetes mellitus mal controlada, lo cual corresponde a lo publicado en la literatura publicada alrededor del mundo y que reflejan las Figuras 1 y 2, respectivamente.

El factor pronóstico más importante para los pacientes con esta enfermedad es el control del estado inmunológico y metabólico subyacente. El diagnóstico temprano, así como el manejo quirúrgico y oportuno de esta entidad, con un desbridamiento quirúrgico amplio, control del estado metabólico mediante el manejo multidisciplinario y tratamiento antifúngico a base de AmB-L, nos ofrece una mayor tasa de sobrevivida.

## FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización del presente estudio.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de este estudio.

## B I B L I O G R A F Í A

1. Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Mucormicosis: Una micosis emergente. *Medicina (B. Aires)*. 2012;72(1):23-7.
2. Plowes Hernández O, Prado Calleros HM, Soberón Marmisolle Daguerre GS, Sadek González A. Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66(6):348-52. DOI: 10.1016/j.otorri.2015.01.007.
3. Berdai MA, Labib S, Harandou M. Mucormycose rhinocébrale compliquant une acidocétose diabétique. *Presse Med*. 2016;45(1):145-6. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.11.002.
4. Quiroz N, Villanueva JDP, Lozano EA. Mucormicosis. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol*. 2017;25(4):284-93. DOI: 10.29176/2590843X.302.
5. Jung SH, Kim SW, Park CS, Song CE, Cho JH, Lee JH, et al. Rhinocerebral Mucormycosis: consideration of prognostic factors and treatment modality. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(3):274-9. DOI: 10.1016/j.anl.2008.07.003.
6. Jose A, Singh S, Roychoudhury A, Kholakiya Y, Arya S, Roychoudhury S. Current understanding in the pathophysiology of SARS-CoV-2-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A comprehensive review. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021;20(3):1-8. DOI: 10.1007/s12663-021-01604-2.
7. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):26-34. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
8. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(1):26. DOI: 10.3390/jof5010026.
9. Chakrabarti A, Dhaliwal M. Epidemiology of mucormycosis in India. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7(4):287-92.
10. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Danaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-21. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
11. Spalloni M, Chávez PA, Avilés LCL, Cofré GJ. Mucormicosis en pediatría. *Rev Chilena Infectol [Internet]*. 2004;21(1). DOI: 10.4067/S0716-10182004000100003.
12. 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. DOI: 10.1093/cid/cir866.
13. Reddy SS, Rakesh N, Chauhan P, Sharma S. Rhinocerebral mucormycosis among diabetic patients: An emerging trend. *Mycopathologia*. 2015;180(5-6):389-96. DOI: 10.1007/s11046-015-9934-x.
14. Royer M, Puéchal X. Mucormycosis in systemic autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):303-7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.01.002.
15. Neville BW. *Oral and maxillofacial pathology - Elsevier eBook on Intel education study*. 3a ed. Saunders; 2008.
16. Pozo Laderas JC, Pontes Moreno A, Pozo Salido C, Robles Arista JC, Linares Sicilia MJ. Mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias: una enfermedad que también existe. *Rev Iberoam Micol*. 2015;32(2):63-70. DOI: 10.1016/j.riam.2014.01.006.
17. Xipell M, Losno RA, Garcia-Vidal C, Rovira M, Alejo-Cancho I, Puig de la Bellacasa J, et al. Características clínicas y evolución de los pacientes diagnosticados de mucormicosis en un hospital de tercer nivel (2012-2016). *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(3):162-6. DOI: 10.1016/j.riam.2018.04.002.
18. Bes DF, Sberna N, Rosanova MT. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(1):46-51. DOI: 10.5546/aap.2012.46.