

Complicaciones quirúrgicas y médicas asociadas a mucormicosis en un hospital de tercer nivel

Francisco J. Barrera-López,^{1*} Maura E. Noyola-García,¹ Natalia G. Barrera-López² y Alejandra Albarrán-Sánchez¹

¹Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ²Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco. México

Resumen

Antecedentes: La mucormicosis es una infección causada por Mucorales. El manejo incluye tratamiento quirúrgico y antifúngicos. **Objetivo:** Describir las complicaciones quirúrgicas y médicas asociadas a la mucormicosis en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Se recabaron registros de pacientes con mucormicosis atendidos entre 2019 y 2022. **Resultados:** Se obtuvo un total de 25 pacientes, 17 (68%) hombres y 8 (32%) mujeres. Las complicaciones quirúrgicas se presentaron al ingreso en el 16% y tempranamente en el 4% de los casos. Las complicaciones médicas más frecuentes fueron infección de tejidos blandos al ingreso (84%) y sepsis tardía (52%). Se utilizó anfotericina B desoxicolato en todos los casos, encontrando hipopotasemia en 20 (80%), hipomagnesemia en 18 (72%) y lesión renal aguda en 15 (60%). **Conclusiones:** La cirugía mayormente realizada fue el desbridamiento quirúrgico al ingreso (76%). Las complicaciones quirúrgicas se presentan principalmente al ingreso (16%). Las complicaciones médicas más frecuentes fueron infección de tejidos blandos al ingreso (84 %) y sepsis tardía (52 %). Debido al alto costo de las formas liposomal y lipídica de anfotericina, en nuestro medio sigue persistiendo el uso de anfotericina B desoxicolato, lo que conlleva un alto grado de toxicidad renal y alteraciones hidroelectrolíticas.

PALABRAS CLAVE: Mucormicosis. Tratamiento. Complicaciones.

Surgical and medical complications associated with mucormycosis in a tertiary hospital

Abstract

Background: Mucormycosis is an infection caused by Mucorales. Management includes surgical treatment and antifungals. **Objective:** To describe the surgical and medical complications associated with mucormycosis in a third-level hospital. **Material and methods:** Records of patients with mucormycosis treated between 2019 and 2022 were collected. **Results:** A total of 25 patients were obtained, 17 (68%) men and 8 (32%) women. Surgical complications occurred on admission in 16% and early in 4% of cases. The most frequent medical complications were soft tissue infection on admission (84%) and late sepsis (52%). Amphotericin B deoxycholate was used in all cases, finding hypokalemia in 20 (80%), hypomagnesemia in 18 (72%), and acute kidney injury in 15 (60%). **Conclusions:** The most commonly performed surgery was surgical debridement on admission (76%). Surgical complications occurred mainly on admission (16%). The most frequent medical complications were soft tissue infection on admission (84 %) and late sepsis (52 %). Due to the high cost of the liposomal and lipid forms of amphotericin, the use of amphotericin B deoxycholate continues to persist in our setting, which leads to a high degree of renal toxicity and hydroelectrolytic alterations.

KEYWORDS: Mucormycosis. Treatment. Complications.

*Correspondencia:

Francisco J. Barrera-López
E-mail: franciscobarrera@gmail.com

Fecha de recepción: 02-11-2024

Fecha de aceptación: 21-01-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000366

Gac Med Mex. 2025;161:154-160

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La mucormicosis es un conjunto de infecciones causadas por miembros del orden Mucorales. Los géneros más comúnmente encontrados en infecciones humanas son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*.^{1,2}

La forma de presentación clínica varía según el sitio anatómico de afectación; así, la mucormicosis se clasifica en rino-órbito-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, diseminada y formas misceláneas. Otras de las condiciones importantes que se relacionan con el tipo de presentación son el estado inmunario del paciente y las enfermedades asociadas.³

La mayoría de los pacientes con mucormicosis invasiva tienen condiciones de riesgo subyacentes, de las cuales las más comunes son diabetes *mellitus* (particularmente con cetoacidosis), neoplasias hematológicas, trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos, sobrecarga de hierro, sida, uso de drogas inyectables, traumatismos o quemaduras, desnutrición y tratamiento con glucocorticoides o deferoxamina.^{4,5}

El desbridamiento quirúrgico es la piedra angular en el tratamiento de la mucormicosis. La intervención quirúrgica con extirpación de tejido necrótico y reducción de la infección se ha asociado con una mayor supervivencia en los pacientes con infección rinocefal y pulmonar.^{6,7}

El tratamiento antifúngico coadyuvante con inicio temprano mejora el resultado de la mucormicosis. La anfotericina B es el fármaco de elección para la terapia inicial, y se prefieren las formulaciones lipídicas y liposomal para administrar una dosis alta con menor riesgo de nefrotoxicidad.^{8,9}

En los pacientes que han respondido a una formulación lipídica de anfotericina B puede indicarse posaconazol o isavuconazol como terapia de reducción oral. Así mismo, se prefieren sus formulaciones intravenosas en pacientes con intolerancia a la anfotericina B.^{10,11}

La mucormicosis es considerada una micosis invasiva y de alta mortalidad, cuya cura depende del manejo multidisciplinario. Hasta nuestro conocimiento existen pocas series de casos en México que describan las complicaciones quirúrgicas y médicas asociadas en pacientes hospitalizados. El objetivo del presente estudio es describir las principales complicaciones quirúrgicas y médicas en pacientes con mucormicosis en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Se realizó un estudio poblacional, retrospectivo, descriptivo y observacional de tipo serie de casos, en el que se analizaron los registros clínicos de paciente mayores de 18 años con diagnóstico de mucormicosis confirmado, entre los años 2019 y 2022.

Los criterios de inclusión fueron tener al menos 18 años de edad, diagnóstico de mucormicosis confirmado por examen directo, cultivo o biopsia, y expediente clínico completo. Se excluyeron los pacientes que no cumplieron con los criterios mencionados.

Se analizaron las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar si la distribución de los datos era normal o no; si tenía una distribución normal, se calcularon las medidas de tendencia central moda, media y mediana, y si tenía una distribución anormal se calculó el rango intercuartílico (RIC).

Se utilizó la clasificación de Talmi et al.¹² para la estadificación de los casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral, siendo el estadio I aquella con enfermedad limitada a la nariz con invasión tisular mínima, el estadio II limitada a la nariz, los senos homolaterales y la órbita, el estadio III con involucro de estructuras intracraneanas y leve o ningún compromiso cognitivo, y el estadio IV con involucro de estructuras intracraneanas y compromiso de la consciencia o hemiplejía, enfermedad bilateral, necrosis de piel y compromiso palatino.

Para el análisis descriptivo de la información se emplearon el paquete Excel versión 2019 (Microsoft, Redmon, WA, USA) y el paquete IBM SPSS Statistics versión 20 para Windows (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Este protocolo se apegó a los lineamientos establecidos en la Declaración Mundial de Helsinki de 2013 y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, capítulo primario, artículo 17, este estudio se consideró sin riesgo y se garantizó la confidencialidad de la información de todos los datos recolectados, los cuales fueron de uso exclusivo del investigador principal. El estudio fue aprobado por el comité de ética local con código R-2022-3601-160.

Resultados

Se obtuvieron 25 pacientes, 17 (68%) hombres y 8 (32%) mujeres, con una edad promedio de 49.76 (24-72) años, de los cuales 6 (24%) tuvieron muerte

intrahospitalaria y 19 (76%) sobrevivieron, con un tiempo de evolución promedio de 34.21 (7-180) días y una estancia intrahospitalaria promedio de 37.88 (1-80) días.

La presentación clínica más frecuente fue la rino-orbitaria en 13 (52%) casos, seguida de la presentación rino-órbito-cerebral en 10 (40%); hubo un caso de localización gastrointestinal. Según la estadificación de Talmi et al.¹², el estadio I fue el más frecuente, con 14 (56%) casos, seguido del estadio III en 2 (8%) y el estadio IV en 8 (32%), sin haber pacientes en estadio II (Tabla 1).

Las cirugías se dividieron, según su temporalidad, en realizadas al momento del ingreso, tempranas (≤ 1 semana) y tardías (> 1 una semana). De igual manera, las complicaciones quirúrgicas fueron categorizados según su presencia en estos periodos de tiempo.

La cirugía al momento del ingreso se realizó en 19 (76%) de los pacientes y los procedimientos más frecuentes fueron debridación quirúrgica en 17 (68%), maxilectomía en 10 (40%) y exanteriorización ocular en 8 (32%). Se presentaron complicaciones quirúrgicas en los procedimientos realizados al momento del ingreso (media: 12 días; RIC: 7) en 4 (16%) casos: en el primero se trató de falla a la extubación, en el segundo fue un sangrado menor, en el tercero un sangrado grave y en el cuarto por uso de vasopresor y falla a la extubación.

La cirugía temprana se realizó en 10 (40%) pacientes, en una media de 4.5 (RIC: 3-6) días, y los procedimientos más frecuentes fueron debridación quirúrgica en 10 (40%), maxilectomía en 3 (12%) y gastrostomía en 2 (8%). Las complicaciones quirúrgicas tempranas se presentaron en un caso, con sangrado crítico.

La cirugía tardía se realizó en 13 (52%) pacientes, en una media de 18.25 (RIC: 10-30) días, y los procedimientos más frecuentes fueron debridación quirúrgica en 14 (44%), gastrostomía en 4 (16%) y cirugía orbitaria en 4 (16%). No se presentaron complicaciones quirúrgicas en los procedimientos realizados tardíamente (Tabla 2).

Las complicaciones médicas se dividieron según la temporalidad en presentes al momento del ingreso, tempranas (≤ 1 semana) y tardías (> 1 semana). Se presentaron complicaciones médicas al ingreso en los 25 casos (100%), tempranas en 17 (68%) y tardías en 21 (84%).

El tipo más frecuente de complicación médica al ingreso fue la infección de tejidos blandos en 21 (84%)

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes hospitalizados con mucormicosis (n = 25)

Sexo	
Masculino	17 (68%)
Femenino	8 (32%)
Edad en años, mediana	49.76 (24-72)
Supervivencia	
Muerte intrahospitalaria	6 (24%)
No muerte intrahospitalaria	19 (76%)
Días de estancia intrahospitalaria, mediana	37.88 (1-80)
Días de evolución, mediana	34.21 (7-180)
Comorbilidad	
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	22 (88%)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	1 (4%)
Hipertensión arterial	16 (64%)
Enfermedad renal crónica	3 (12%)
Trasplante de órgano sólido	1 (4%)
Neoplasia sólida	0 (0%)
Neoplasia hematológica	0 (0%)
Localización mucormicosis	
Rino-órbito-cerebral	10 (40%)
Sinusitis	1 (4%)
Sino-orbital	13 (52%)
Gastrointestinal	1 (4%)
Estadificación según Talmi et al. ¹²	
Estadio I	14 (56%)
Estadio II	0 (0%)
Estadio III	2 (8%)
Estadio IV	8 (32%)

Los datos se presentan como n (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según la naturaleza y la distribución de la variable.

pacientes, seguida de parálisis facial (52%) e hiperglucemia (glucosa en ayuno > 126 mg/dl) (44%), teniendo alta prevalencia las complicaciones venosas y arteriales, en el 40% y el 28%, respectivamente, destacando el evento vascular cerebral y la trombosis del seno cavernoso.

El tipo más frecuente de complicación médica temprana fue la sepsis (32%), seguida de necesidad de ventilación mecánica avanzada (24%), trastornos de la deglución (24%) y dolor (16%).

El tipo más frecuente de complicación médica tardía también fue la sepsis (52%), seguida de trastornos de la deglución (36%), infección asociada a angioacceso (32%), dolor (32%), sangrado (28%), infección de tejidos blandos (24%) y ventilación mecánica (20%) (Tabla 3).

El tratamiento antifúngico se utilizó en los 25 (100%) pacientes y el esquema más utilizado consistió en anfotericina B desoxicolato en los 25 (100%), seguido de caspofungina en 15 (60%) y la combinación de ambos en 15 (60%).

Tabla 2. Momento y tipo de cirugía en los pacientes hospitalizados con mucormicosis (n 0 25)

Cirugía al ingreso	19 (76%)
Debridación quirúrgica	17 (68%)
Maxilectomía	10 (40%)
Exanteración ocular	8 (32%)
Cirugía de nariz y senos paranasales	7 (28%)
Cirugía orbitaria	3 (12%)
Cirugía en sistema nervioso central	2 (8%)
Cirugía temprana	10 (40%)
Debridación quirúrgica	5 (20%)
Maxilectomía	3 (12%)
Gastrostomía	2 (8%)
Cirugía en sistema nervioso central	2 (8%)
Cirugía de nariz y senos paranasales	2 (8%)
Cirugía orbitaria	1 (4%)
Traqueostomía	1 (4%)
Cirugía tardía	13 (52%)
Debridación quirúrgica	11 (44%)
Gastrostomía	4 (16%)
Cirugía orbitaria	4 (16%)
Maxilectomías	3 (12%)
Cirugía en sistema nervioso central	3 (12%)
Exanteración ocular	2 (8%)
Cirugía de nariz y senos paranasales	2 (8%)

Los datos se presentan como n (%).

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de anfotericina B sola fueron hipopotasemia en 20 (80%), hipomagnesemia en 18 (72%) y lesión renal aguda en 15 (60%) de los casos. Con el uso combinado de anfotericina B desoxicolato y caspofungina se presentó hipopotasemia en 13 (86.7%), hipomagnesemia en 11 (73.3%) y lesión renal aguda en 9 (60%) de los casos (Tabla 4).

Si se presentaban efectos adversos no se suspendía el uso de antifúngicos; en todos los pacientes se optó por la reposición intravenosa de los electrolitos correspondientes y en caso de lesión renal aguda se aumentó el aporte de soluciones intravenosas y se disminuyó la dosis del fármaco.

Discusión

Las complicaciones de los pacientes con mucormicosis son graves y pueden ser consecuencia de la infección directa, de su diseminación o del tratamiento intensivo que suelen requerir.¹³

Las complicaciones locales surgen principalmente por la invasión de los tejidos adyacentes, como propósitos, ceguera, meningitis, infarto cerebral o sobreinfección. Las complicaciones sistémicas se pueden deber a la diseminación hematológica del hongo, causando trombosis vascular.¹⁴ Esto se semeja mucho

con lo encontrado en nuestra serie, ya que la principal complicación médica al ingreso fue la infección de tejidos blandos y se observó una alta prevalencia de complicaciones venosas y arteriales. Tardía y tempranamente, la principal complicación fue la sepsis, principalmente por sobreinfección bacteriana.

El desbridamiento quirúrgico es fundamental en el tratamiento de esta enfermedad y se ha demostrado que mejora la supervivencia.¹ En la serie de Lanternier et al.¹⁵ se realizó en el 59% de los pacientes, mientras que en nuestra serie el desbridamiento quirúrgico fue la cirugía mayormente realizada al ingreso (76%), temprana (20%) y tardía (44%).

En nuestros pacientes se presentaron pocas complicaciones quirúrgicas, las cuales fueron principalmente por sangrado transoperatorio.

En la guía de la European Confederation of Medical Mycology (ECMM), en colaboración con el Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG ERC),¹⁶ se menciona que el tratamiento de primera línea es con dosis altas de anfotericina B liposomal, y no se recomienda la anfotericina B desoxicolato debido a su toxicidad. Sin embargo, en nuestra serie se utilizó en todos los casos anfotericina B desoxicolato, esto por el alto coste de las formas lipídicas y liposomal en nuestro medio.

Con respecto a la terapia antimicótica combinada, no existen datos convincentes que la respalden.¹⁰ En nuestra serie se utilizó la combinación de anfotericina B desoxicolato y caspofungina en 15 (60%) casos. Kyvernitis et al.¹⁷ evaluaron la terapia antimicótica combinada en pacientes con mucormicosis y neoplasias hematológicas, de los cuales en el 56% se utilizó terapia antimicótica combinada inicial, siendo en el 46% la combinación de anfotericina B liposomal y equinocandina, y no encontraron diferencias en la mortalidad a las 6 semanas en comparación con el grupo que recibió monoterapia.

Es bien conocido que la anfotericina B, y principalmente la forma desoxicolato, se asocia con lesión renal aguda. Bates et al.¹⁸ encontraron una incidencia del 27%, mientras que en nuestra serie se desarrolló en el 60% de los casos, esto probablemente asociado a otros factores exacerbantes, como la terapia antimicótica combinada, el uso de antibióticos nefrotóxicos y la sepsis, entre otros.

Durante la terapia con anfotericina B se ha estimado una incidencia de hipopotasemia e hipomagnesemia de hasta un 70-90%,¹⁹ lo cual coincide con la observada en nuestra serie.

Tabla 3. Tipo de complicaciones médicas en los pacientes hospitalizados con mucormicosis (n = 25)

	Complicaciones médicas al ingreso n = 25 (100%)	Complicaciones médicas tempranas n = 25 (100%)	Complicaciones médicas tardías n = 25 (100%)
Hiperglucemia	11 (44%)	0 (0%)	2 (8%)
Cetoacidosis	3 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
Dolor	0 (0%)	4 (16%)	8 (32%)
Hipertensión intracraneal	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)
Endoftalmitis	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Amaurosis	11 (44%)	0 (0%)	0 (0%)
Parálisis facial	13 (52%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones cognitivas y sensoriales	0 (0%)	3 (12%)	5 (20%)
Alteraciones de pares craneales	13 (52%)	2 (8%)	0 (0%)
Complicaciones arteriales	7 (28%)	1 (4%)	2 (8%)
Evento vascular cerebral	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)
Complicaciones venosas	10 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Trombosis de seno cavernoso	9 (36%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos de la deglución	2 (8%)	6 (24%)	9 (36%)
Hipoglucemia	0 (0%)	2 (8%)	5 (20%)
Ventilación mecánica avanzada	0 (0%)	6 (24%)	6 (24%)
Falla a la extubación	0 (0%)	2 (8%)	3 (12%)
Infección de tejidos blandos	21 (84%)	1 (4%)	7 (28%)
Celulitis orbitaria	12 (48%)	0 (0%)	0 (0%)
Absceso cerebral	4 (16%)	1 (4%)	2 (8%)
Neumonía	1 (4%)	2 (8%)	3 (12%)
Sepsis	0 (0%)	8 (32%)	13 (52%)
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)
Choque séptico	0 (0%)	1 (4%)	8 (32%)
Falla multiorgánica	0 (0%)	2 (8%)	4 (16%)
Descontrol hipertensivo	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)
Sangrado	2 (8%)	0 (0%)	7 (28%)
Diarrea nosocomial	0 (0%)	1 (4%)	2 (8%)
Infección de vías urinarias	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
Infección de angioacceso	0 (0%)	0 (0%)	8 (32%)
Infección de herida quirúrgica	0 (0%)	0 (0%)	3 (12%)
Gastrostomía disfuncional	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
Anafilaxia	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)

Los datos se presentan como n (%).

Tabla 4. Efectos adversos asociados a los antifúngicos en los pacientes hospitalizados con mucormicosis (n = 25)

	Complicaciones con anfotericina B desoxicolato n = 25 (100%)	Complicaciones con anfotericina B desoxicolato + caspofungina n = 15 (100%)
Hipopotasemia	20 (80%)	13 (86.7%)
Hipomagnesemia	18 (72%)	11 (73.3%)
Hipofosfatemia	3 (12%)	2 (13.3%)
Lesión renal aguda	15 (60%)	9 (60%)
Anafilaxia	1 (4%)	1 (6.6%)
Poliuria	1 (4%)	1 (6.6%)

Los datos se presentan como n (%).

Una de las principales fortalezas de este estudio es que se realizó en un centro de referencia nacional, donde se realiza un manejo multidisciplinario de esta enfermedad. Además, la subdivisión según su temporalidad de las complicaciones médicas y quirúrgicas ayuda a una mejor comprensión de las mismas.

Una debilidad de este estudio es el pequeño número de la muestra, y por ende se requieren otros estudios con mayor número de pacientes para poder realizar asociaciones.

Conclusiones

Las complicaciones de los pacientes con mucormicosis se deben a la infección directa o al tratamiento intensivo que requieren, o a ambos. La principal complicación médica al ingreso fue la infección de tejidos blandos y posteriormente la sepsis temprana y tardía, principalmente por sobreinfección bacteriana. La principal cirugía realizada es el desbridamiento quirúrgico. En nuestro medio se sigue utilizando anfotericina B desoxicolato debido al alto coste de las formas lipídicas y liposomal, lo que conlleva una alta prevalencia de lesión renal aguda y alteraciones hidroelectrolíticas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Financiamiento

No se requirió apoyo financiero para el presente estudio.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses por parte de los autores.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):435-52. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.009.
- Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis — from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(6):60-6. DOI: 10.1111/1469-0691.12566.
- Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5(1):26. DOI: 10.3390/jof5010026.
- Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol.* 2013;8(9):1163-75. DOI: 10.2217/fmb.13.78.
- 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.
- Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2018;4:1-17. DOI: 10.3390/jof4030090.
- Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(1):85-92. DOI: 10.1097/tp.0b013e3181dde8fc.
- Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013;73(9):919-34. DOI: 10.1007/s40265-013-0069-4.
- González Martínez M, Mariño Martínez C, Baldominos Utrilla G, Fernández Martínez MN. Análisis de la utilización de anfotericina B liposomal. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(2):109-13. DOI: 10.1016/j.riam.2013.05.001.
- 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):73-8. DOI: 10.1093/cid/cir885.
- Spaitakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1060-8. DOI: 10.1086/507891.
- Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, Barshack I, Wolf M, Horowitz Z, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):22-31. DOI: 10.1067/mhn.2002.126587.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaefele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634-53. DOI: 10.1086/432579.
- Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022;3:e543-52. DOI: 10.1093/cid/cir880.

15. 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. DOI: 10.1093/cid/cir880.
16. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui 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.
17. Kyveritakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):811.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.03.029.
18. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int.* 2001;60(4):1452-9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00948.x.
19. Wazny LD, Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin B-induced hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann Pharmacother.* 2000;34:94. DOI: DOI: 10.1345/aph.19127.