

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

**FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: MORTALIDAD Y
COMPLICACIONES DE MUCORMICOSIS EN ZONAS RINO-ORBITAL Y RINO-
CEREBRAL EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS CON LEUCEMIA**

Por:

**KAREN PAOLA CUENCA VIVANCO
LIZETH ALEJANDRA GUERRERO CÁCERES**

DIRECTOR: MTR. ANDRÉS ZABALA PARREÑO

QUITO, 2020

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Karen Paola Cuenca Vivanco, C.C 1723337398; autora del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión bibliográfica narrativa: mortalidad y complicaciones de mucormicosis en zonas rino-orbital y rino-cerebral en pacientes inmunocomprometidos con leucemia”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Karen Paola Cuenca Vivanco

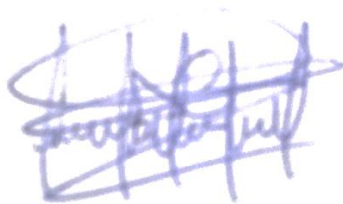
C.C. 1723337398

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Lizeth Alejandra Guerrero Cáceres, C.C 1722493440; autora del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión bibliográfica narrativa: mortalidad y complicaciones de mucormicosis en zonas rino-orbital y rino-cerebral en pacientes inmunocomprometidos con leucemia”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Lizeth Alejandra Guerrero Cáceres
C.C. 1722493440

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de las Señoritas Karen Paola Cuenca Vivanco y Lizeth Alejandro Guerrero Cáceres intitulado **“Revisión bibliográfica narrativa: mortalidad y complicaciones de mucormicosis en zonas rino-orbital y rino-cerebral en pacientes inmunocomprometidos con leucemia”** han concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Mtr. Andrés Zabala Parreño

Director

Quito, 2021

AGRADECIMIENTOS

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por brindarnos la oportunidad de seguir nuestros sueños.

Al Magister Andrés Zabala, quien acogió la tutoría de este trabajo y nos guio con sus conocimientos para la elaboración y finalización de este.

A la Magister Sandra Andrade quien nos brindó sus conocimientos para comenzar este proyecto de la forma correcta y nos apoyó a seguir adelante a pesar de las circunstancias.

A la Magister Delia Sosa quien con mucha paciencia y cariño nos ayudó a culminar este proyecto.

DEDICATORIA

A mis padres, en especial a mi madre que a pesar de la distancia física siempre estuvo presente con su amor incondicional.

A mis hermanas Ximena, Johanna y Diana, quienes me acompañaron y siempre creyeron en mí, alentándome en cada desacierto y disfrutando conmigo cada logro, porque aún lejos siempre estuvieron conmigo y para mí.

A mi cuñado Orlando, porque tu fe en mi esfuerzo y tu cariño me enseñó que la sangre no es ese lazo que te obliga sino el que te nace.

A mi compañera de este trabajo y una de mis mejores amigas, esta carrera por elección nos unió y el cariño nos hace permanecer aquí.

A mis amigas, Jessica, July, Michell, Isabel, Gabriela, Stephanie y Janeth, porque ustedes acompañaron y alegraron este camino y estos años de estudios, sin su complicidad nada sería igual.

A mi compañero de cada noche de estudios, esas que me trajeron hasta aquí para obtener este título.

Lizeth Alejandra Guerrero Cáceres

DEDICATORIA

A mi madre Grace, mi ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, por no dejarme rendir ante ninguna circunstancia y por ayudarme a levantar ante cualquier problema siempre. Porque sus enseñanzas y su crianza llena de cariño me han convertido en mi mejor versión.

A mi Padre Pablo, por enseñarme a siempre dar mi mayor esfuerzo en todo lo que hago y nunca dejarme derrotar por nadie. Porque ha estado a mi lado cuidándome durante toda mi vida.

A mis dos Padres por haberme dado la oportunidad de tener la mejor educación posible.

A mis hermanos Belén, Pablo, Felipe y Sofía, por ser los mejores amigos que se puede tener y mis personas favoritas en el mundo.

A mi hermano Cesar, por ser el mejor hermano mayor de corazón, por darme los mejores consejos y por su inmensa fe en mí.

A mis amigas Karen y Paula, por haber estado a mi lado durante este viaje, por creer en mí más que nadie y por brindarme su apoyo incondicional.

A mis compañeras durante todo el camino, Jessica, Michelle, Stephanie, July, Gaby, Isabel y Janeth por las tardes de risas y estudio que me permitieron llegar hasta este punto.

A mi amiga y compañera de esta investigación, por haber realizado tantos proyectos a mi lado y siempre ayudarme a dar lo mejor de mí.

Karen Paola Cuenca Vivanco

RESUMEN

Introducción: la mucormicosis es una enfermedad fúngica invasiva causada por hongos oportunistas del orden *Mucorales*. La infección usualmente se produce por la inhalación de esporas que se encuentran en el ambiente, lo que en pacientes inmunodeprimidos compromete aún más su cuadro. El riesgo de adquirir mucormicosis en pacientes leucémicos es inminente por la neutropenia de larga duración a causa de la quimioterapia o el trasplante de células madre. Además, el estado inmunodeprimido favorece la presentación de complicaciones, en su mayoría invasivas con diseminación a otras áreas, sobre todo cuando se presentan en zona rino-órbito-cerebral. Lo que aumenta significativamente el riesgo de mortalidad, el mismo que oscila entre 40% a 60%.

Método: se realizó una revisión bibliográfica narrativa de estudios de casos sobre la mucormicosis en pacientes leucémicos, evaluando sus complicaciones y mortalidad. El período de revisión de literatura comprende las publicaciones desde enero del 2010 a septiembre del 2020. Se hizo una búsqueda en bases de datos y sitios web aplicando los criterios de inclusión, exclusión y el índice de calidad SJR de la revista a la que pertenece el artículo; se recolectó la información en función del patógeno causante de mucormicosis, leucemia establecida, complicaciones y especificación del área anatómica comprometida. La depuración de información se llevó a cabo aplicando el diagrama de flujo PRISMA propuesto por Moher (2009) para obtener el número de artículos necesarios cumpliendo con los objetivos planteados.

Resultados: se obtuvieron un total de 570 artículos, los cuales pasaron por un proceso riguroso de depuración hasta llegar a 29, en los que se encontraron 48 casos reportados que cumplieran con los criterios de inclusión. Se encontró que en 14 casos no se reportó el patógeno por género y especie, el género con mayor frecuencia fue *Rhizopus* con 20 casos, y la especie más reportada *Rhizopus oryzae* identificándose en 7 casos. En cuanto a la zona anatómica, 22 casos pertenecían a la zona rino-orbital, 17 a zona rino-órbito-cerebral y 9 a zona rino-cerebral. Tomando en cuenta el tipo de leucemia que presentaba el paciente, hubo 23 casos con leucemia mieloide aguda (LMA), 24 casos con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 1 con leucemia mieloide crónica. No se evidenció diferencias de frecuencias según el tipo de leucemia. Las complicaciones que más se presentaron fueron destrucción ósea, pérdida parcial o total de la visión, necrosis tisular, y cirugía de desbridamiento. La mortalidad de mucormicosis en pacientes con leucemia fue del 44%. El 18% de esta representaba al género *Rhizopus* y de este porcentaje el 10% pertenecía a la especie *Rhizopus oryzae*. El 27% de la mortalidad se asoció con afectación cerebral y 25% a pacientes con LMA.

Conclusiones: se observó una prevalencia del orden *Mucorales*, seguido del género *Rhizopus* con una identificación importante de *Rhizopus oryzae*. Este agente se asoció a la mayor tasa de mortalidad, mayor presencia en LLA y LMA y prevalencia en las tres zonas anatómicas. Las complicaciones halladas son comunes en todos los casos, resaltando; obstrucción de vasos sanguíneos, cirugía, dificultades respiratorias y pérdida de visión. La mortalidad hallada fue alta con un 44% por lo que es de vital importancia una identificación rápida de la infección tanto histopatológica como cultivo y con ello la aplicación de la terapia antifúngica que eleve la probabilidad de supervivencia.

Palabras clave: mucormicosis, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, rino-órbito-cerebral, rino-orbital-rino-cerebral, complicaciones, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: mucormycosis is an invasive fungal disease caused by opportunistic fungi of the order *Mucorales*. The infection usually occurs by inhaling spores found in the environment, which in immunosuppressed patients further compromises their condition. The risk of acquiring mucormycosis in leukemic patients is imminent because of long-term neutropenia from chemotherapy or stem cell transplantation. In addition, the immunosuppressed state favors the presentation of complications, mostly invasive with spread to other areas, especially when they occur in the rhino-orbito-cerebral area. Which significantly increases the risk of mortality, which ranges from 40% to 60%.

Method: a narrative bibliographic review of case studies on mucormycosis in leukemic patients was carried out, evaluating its complications and mortality. The literature review period includes publications from January 2010 to September 2020. A search was made in databases and websites applying the inclusion and exclusion criteria and the SJR quality index of the journal to which the journal belongs. Article; Information was collected according to the pathogen causing mucormycosis, established leukemia, complications and specification of the compromised anatomical area. The information purification was carried out by applying the PRISMA flow diagram proposed by Moher (2009) to obtain the number of articles necessary to help answer the objectives.

Results: a total of 570 articles were obtained, which went through a rigorous purification process until reaching 29, in which 48 reported cases were found that met the inclusion criteria. It was found that in 14 cases the pathogen was not reported by genus and species, the genus with the highest frequency was *Rhizopus* with 20 cases, and the most reported species was *Rhizopus oryzae*, being identified in 7 cases. Regarding the anatomical area, 22 cases belonged to the rhino-orbital area, 17 to the rhino-orbital-cerebral area and 9 to the rhino-cerebral area. Taking into account the type of leukemia the patient had, there were 23 cases with acute myeloid leukemia (AML), 24 cases with acute lymphoid leukemia (ALL) and 1 with chronic myeloid leukemia. No frequency differences were observed according to the type of leukemia. The most common complications were bone destruction, partial or total loss of vision, tissue necrosis, and debridement surgery. The mortality obtained was 44%. 18% of this represented the genus *Rhizopus* and of this percentage 10% belonged to the species *Rhizopus oryzae*. 27% of mortality was associated with brain involvement and 25% with AML patients.

Conclusions: a prevalence of the Mucorales order was observed, followed by the *Rhizopus* genus with an important identification of *Rhizopus oryzae*. This agent was associated with a higher mortality rate, a higher presence in ALL and AML, and prevalence in the three anatomical areas. The complications found are common in all cases, highlighted; blockage of blood vessels, surgery, breathing difficulties and loss of vision. The mortality found was high with 44%, so it is vitally important a rapid identification of the infection, both histopathological and culture, and with it the application of antifungal therapy that increases the probability of survival.

Key words: mucormycosis, acute myeloid leukemia, acute lymphoid leukemia, chronic myeloid leukemia, rhino-orbital-cerebral, rhino-orbital-rhino-cerebral, complications, mortality.

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	ii
CERTIFICACIÓN	iv
AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA.....	vi
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE SIGLAS	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Planteamiento del problema.....	2
1.2. Justificación.....	3
1.3. Pregunta de investigación.....	4
1.4. Objetivos	5
1.5. Delimitación del Estudio.....	5
2. MARCO METODOLÓGICO.....	6
2.1. Tipo de estudio.....	6
2.2. Identificación del campo de estudio.....	6
2.3. Proceso de revisión bibliográfica	6
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	11
3.1. Frases de búsqueda.....	11
3.2. Pasos de depuración y selección de la información	11
3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1. Patógeno causante de Mucormicosis más frecuente según zona anatómica.....	14
4.2. Patógeno causante de Mucormicosis más frecuente según el tipo de leucemia.....	15
4.3. Complicaciones de la Mucormicosis en pacientes con leucemia.....	16
4.4. Mortalidad de mucormicosis en pacientes con Leucemia.....	19
5. CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS.....	29

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Bases de datos bibliográficos disponibles en la Hemeroteca virtual de la PUCE	8
Tabla 2	Términos DeCS en español usados para realizar la búsqueda bibliográfica	9
Tabla 3	Términos MeSH usados para realizar la búsqueda bibliográfica	10
Tabla 4	Frecuencias relativas y absolutas de género y especie del patógeno identificado de acuerdo con la zona anatómica	15
Tabla 5	Frecuencias relativas y absolutas del patógeno identificado con el tipo de leucemia	17
Tabla 6	Complicaciones de mucormicosis de acuerdo con tipo de leucemia y zona anatómica	19
Tabla 7	Mortalidad según el patógeno identificado	21
Tabla 8	Mortalidad según el tipo de leucemia y la zona anatómica	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fases del proceso de revisión bibliográfica	7
Figura 2	Cuadro de resumen del proceso de depuración de la información	13

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Matriz de estrategias de búsqueda	31
Anexo 2	Matriz de recolección de información final	33
Anexo 3	Matriz de almacenamiento de artículos no seleccionados	45

LISTA DE SIGLAS

- **LLA:** Leucemia linfoide aguda
- **LMA:** Leucemia mieloide aguda
- **LMC:** Leucemia mieloide crónica
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **APP:** Antecedentes patológicos personales

1. INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es un tipo de infección causada por hongos oportunistas de la división *Mucoromycota* y del orden *Mucorales*, principalmente por los géneros *Rhizopus*, *Lichtheimia* (*Absidia*), *Mucor*, *Cunninghamella* y *Rhizomucor*. Esta infección fúngica se caracteriza por ser invasiva, oportunista y de rápida evolución Quiroz, Del Pilar, & Lozano, (2017) mencionan que estas infecciones son adquiridas por la inhalación de las esporas que se encuentran en superficies inertes, suelo, excremento de animales e incluso en diferentes alimentos en descomposición como frutas, pan y vegetales. Sin embargo, la infección se hace presente con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, en los cuales las complicaciones son más severas.

La mucormicosis causa seis afecciones distintas dependiendo la zona anatómica que afecte: rino-orbital, rino-cerebral y/o rino-órbito-cerebral (sinusitis), pulmonar, cutáneo, gastrointestinal, diseminado, entre otras presentaciones menos comunes según Gamaletsou et al., (2016) siendo la más común la que causa la sinusitis que representa el 39% de los casos con una mortalidad del 46% aproximadamente (García et al., 2016).

En las zonas rino-orbital y rino-cerebral las complicaciones pueden ir desde ceguera, proptosis, edema peri orbitario hasta infarto de las ramas sensoriales del V y VI par craneal, lo que puede resultar en una intervención quirúrgica con el objetivo de retirar los tejidos necróticos (Quiroz, Del Pilar, & Lozano, 2017).

Las leucemias por su parte son un grupo diverso de neoplasias que aparecen por un cambio maligno de las células hematopoyéticas. Se caracterizan por un acumulación de células malignas en la médula ósea y sangre, que puede infiltrarse a otros órganos. Estas se clasifican de acuerdo a su rapidez y empeoramiento en leucemias agudas y crónicas y según las células afectadas en mieloide y linfoide (Moraleda, 2017).

En el caso de pacientes con leucemia existe el riesgo de que la infección sea invasiva debido a que en muchos casos estos presentan neutropenia causada por la quimioterapia o por la misma neoplasia. Además, Farmakiotis & Kontoyiannis (2016) sugieren que la profilaxis con voriconazol incrementa las complicaciones y a su vez la mortalidad a un 73%. Por lo que no llevar un control adecuado del tratamiento aumentaría la susceptibilidad de la persona de contraer una infección complicando aún más su estado de salud.

El diagnóstico de mucormicosis se debe realizar mediante cultivo micológico y pruebas de biología molecular, en algunos casos se requiere obtener una biopsia de tejido u obtener fluidos de sistema respiratorio dependiendo de la zona anatómica afectada.

El presente trabajo de titulación consta de cinco capítulos:

- Capítulo 1: introducción, planteamiento del problema, justificación y objetivos.
- Capítulo 2: marco metodológico con el proceso realizado para selección de información
- Capítulo 3: se habla sobre detalladamente sobre los artículos seleccionados.
- Capítulo 4: se encuentra resultados obtenidos del análisis y la discusión.
- Capítulo 5: conclusiones del estudio.

1.1. Planteamiento del problema

La mucormicosis es una enfermedad agresiva, oportunista y de naturaleza invasiva causada por hongos de la clase *Zygomycetes*. A pesar de tratarse de una infección poco conocida, los casos de esta enfermedad han aumentado significativamente. En reportes de casos realizados se ha revelado que su presentación se asocia al aumento de tratamiento con quimioterapia o por el estado de inmunosupresión de la persona, como es el caso de los pacientes con neoplasias hematológicas como leucemia. Actualmente, los pacientes con neoplasias hematológicas conforman el segundo grupo con mayor riesgo de presentar este tipo de infecciones con una incidencia y mortalidad del 17% y 54% respectivamente, variando conforme la zona anatómica afectada (Zavaleta et al., 2019).

En Ecuador, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el 2014 las neoplasias hematológicas y de tejido linfático fueron la causa número catorce de muerte en el país. De igual forma, en un estudio realizado en el Hospital Oncológico de SOLCA-QUITO en el 2015 por Yépez, Cueva & Tarupi (2019) se observó que la tasa de mortalidad de leucemia linfoide supera el 50% mientras que de leucemia mieloide es del 71%. Los mismos autores mencionan que las leucemias en especial las del tipo agudo, constituyen una neoplasia de gravedad por su propia naturaleza además de presentar complicaciones por su tratamiento agresivo. Sin embargo, ningún estudio señala si la muerte de estos pacientes es debido a la patología en sí o a las complicaciones que se pueden presentar durante su manejo.

La forma primaria de infección de mucormicosis es mediante la inhalación de esporas. Por lo que el contacto de estas con personas inmunodeprimidas las vuelve susceptibles a contraer la infección. Además, de las complicaciones que se pueden presentar debido a la gran capacidad para provocar sepsis al invadir los vasos sanguíneos y, a su vez diseminarse por otros tejidos como pulmones o tracto digestivo. En consecuencia, el oportuno diagnóstico de mucormicosis reduce el riesgo del esparcimiento del hongo mucoral y con ello las complicaciones severas que requieren de tratamiento invasivo (Quiroz, Del Pilar, & Lozano, 2017).

En Latinoamérica, los pocos estudios existentes no permiten realizar una evaluación completa de la prevalencia y la situación actual de la enfermedad. Sin embargo, existen varios reportes de casos sobre mucormicosis como el estudio de Ferrara et al. (2017) en Venezuela, en un paciente masculino con leucemia mieloide aguda (LMA) subtipo M2 que fue diagnosticado con mucormicosis rino-cerebral, y el de García et al. (2016) en Chile que reporta el caso de una paciente con LMA M4 con mucormicosis rino-orbital. El objetivo de la mayoría de estos estudios es presentar los hallazgos que relacionan la mucormicosis con este tipo de neoplasia.

La sintomatología no es específica de mucormicosis y frecuentemente es pasada por alto hasta cuando las complicaciones son severas. En ocasiones incluso no se logra diagnosticar hasta después del fallecimiento del paciente. En el caso de mucormicosis rino-orbital y/o rino-cerebral las complicaciones requieren de un tratamiento más drástico incluyendo cirugía para retirar el tejido necrótico, afectando directamente el aspecto físico de la persona y provocando un impacto negativo en su salud emocional (García et al., 2016).

A pesar de que el tratamiento es enfocado únicamente al orden mucoral y a sus complicaciones, el diagnóstico de género y especie es importante para conocer el principal patógeno causante de esta infección, con la finalidad de buscar medidas de prevención o aislamiento para evitar que personas con el sistema inmune comprometido tengan contacto con estos hongos ambientales.

En el Ecuador, el estudio realizado por Aguinaga (2018) sobre infecciones fúngicas invasivas, incluidas las mucormicosis, menciona que en pacientes inmunodeprimidos incluidos aquellos con neoplasias hematológicas, el diagnóstico puede ser difícil ya que los síntomas son escasos e inespecíficos debido a la enfermedad que ya presentan. La investigación fue realizada en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) e indica que debido a la falta de recursos terapéuticos la mortalidad de una infección fúngica invasiva puede ser del 30% al 80%, aun cuando se haya identificado el agente patógeno. Los datos de mortalidad presentados son muy amplios debido a que se habla de infecciones fúngicas en general, y no solo de mucormicosis. Además, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) no cuenta con datos epidemiológicos sobre la mortalidad de esta enfermedad ni de las complicaciones que se pueden presentar.

1.2. Justificación

La presencia de mucormicosis con afección a cavidad rino-orbital y/o rino-cerebral en pacientes con leucemia está relacionada al compromiso del sistema inmunológico. Estos

hongos oportunistas aprovechan los niveles disminuidos de neutrófilos, células clave en la defensa contra hongos en los tejidos del huésped. Pak et al. (2008) refiere que personas sanas con la respuesta inmune intacta, los neutrófilos se encargan de fagocitar los patógenos. Sin embargo, en pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia los patógenos no controlados por el sistema inmune proliferan en el tejido del huésped produciendo una infección. Esta falla en el sistema inmune puede ser ocasionada por efecto de la quimioterapia o por la misma neoplasia, por lo que es importante correlacionar los casos de estudio y determinar los factores predisponentes a la enfermedad.

La información recopilada en la presente revisión narrativa y presentada en este documento, refleja datos del estado actual de la enfermedad, como prevalencia y los hallazgos encontrados acerca de la relación de mucormicosis y leucemia, sirviendo de apoyo al personal de salud e investigadores que necesiten una guía con información relevante para el manejo de mucormicosis y su diagnóstico temprano.

En Ecuador, no se encontraron estudios realizados sobre mucormicosis en pacientes con leucemia. Por ello, es importante recopilar información a través de estudios de caso y estudios analíticos a nivel global que aporten con datos actualizados del estado actual de esta infección, mortalidad y complicaciones de acuerdo con el tipo de leucemia. Por lo que es importante realizar estudios y publicaciones de los casos encontrados que posicionen a la enfermedad como una infección de cuidado y enfocada en su prevención.

A nivel mundial, se ha evaluado esta infección y la relación con el estado inmunodeprimido de los pacientes, así como la identificación de la especie de hongo. Sin embargo, en nuestro país, existen laboratorios que llegan únicamente a la identificación de género sin hacer un estudio de especie y seguimiento de este. Además, en la mayoría no se realizan exámenes micológicos completos, lo que es esencial esencial que al limitarse únicamente a un examen histopatológico se puede confundir los filamentos con hifas septadas de *Aspergillus* cuando el tejido observado está doblado o comprimido.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la mortalidad y complicaciones de mucormicosis rino-orbital y rino-cerebral en pacientes inmunocomprometidos con leucemia?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Estructurar un documento académico en base a la literatura publicada sobre mortalidad y complicaciones de pacientes inmunocomprometidos con leucemia infectados por hongos mucorales que afectan a la zona rino-orbital y rino-cerebral.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Analizar la bibliografía seleccionada para la revisión narrativa de infecciones mucorales en la zona rino-orbital y rino-cerebral en pacientes con leucemia.
- Establecer género y especie del hongo mucoral con mayor prevalencia en zona rino-orbital y rino-cerebral en los estudios seleccionados.
- Relacionar las complicaciones en infecciones mucorales de acuerdo con la zona afectada con el tipo de hongo por género y especie.
- Identificar las complicaciones existentes en infecciones mucorales que afectan la zona rino-orbital y rino-cerebral según el tipo de leucemia presente en el paciente.
- Definir la tasa de mortalidad causada por hongos mucorales de acuerdo con el tipo de leucemia y a la zona, rino-orbital y/o rino-cerebral en los estudios seleccionados.

1.5. Delimitación del Estudio

La investigación bibliográfica se limitará a la revisión de reportes de casos de los diez últimos años a nivel mundial y regional obtenidos de fuentes primarias y secundarias disponibles en bases de datos generales y especializadas y la información correspondiente a literatura gris. Las revistas científicas que se utilizarán serán hasta cuartil Q3. No se realizarán revisiones a nivel nacional ya que no existen casos reportados.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa acerca de la mortalidad y complicaciones en pacientes inmunocomprometidos con leucemia por hongos mucorales que afectan la zona rino-orbital, rino-cerebral y rino-órbito-cerebral, analizando reportes de casos a nivel mundial y regional publicados dentro de los últimos diez años.

2.2. Identificación del campo de estudio

El campo de estudio de esta revisión bibliográfica narrativa corresponde al área de micología médica enfocada en el análisis de conocimientos sobre mucormicosis en pacientes con leucemia.

2.3. Proceso de revisión bibliográfica

Para la revisión y recopilación bibliográfica se tomó en cuenta el diagrama de flujo propuesto por Medina-López, Marín García & Alfalla-Luque (2010), que inicia con la identificación del campo de estudio y el período a analizar, y termina con el análisis de la información obtenida. El diagrama de flujo se puede observar en la Figura 1 que se muestra a continuación.

2.3.1. Selección de las fuentes de información

Para la revisión bibliográfica narrativa se utilizaron las siguientes fuentes de información:

- Primarias: revistas científicas, artículos científicos y gacetas epidemiológicas
- Secundarias: Bases de datos bibliográficas.
- Literatura gris: Tesis de licenciatura y doctorales, sitios web

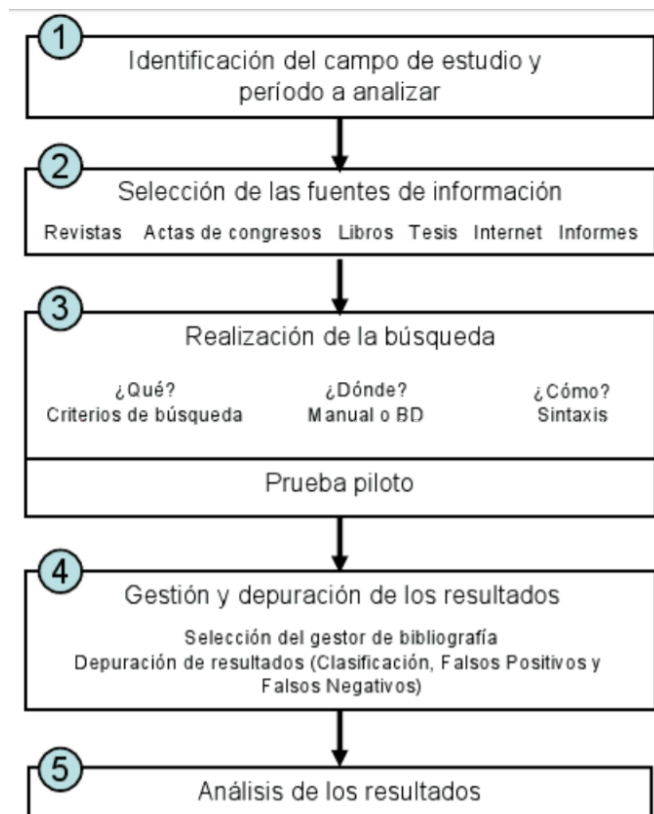


Figura 1. Fases del proceso de revisión bibliográfica
El gráfico representa las fases a seguir en el proceso de revisión bibliográfica del presente trabajo. Tomado de *Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía* (p.15), por C. Medina, J.A. Marín & R. Alfalla, 2010, Working papers on Operations Managment.

Además, se utilizaron los buscadores de acceso libre y los repositorios en el caso de la literatura gris. A continuación, se detallan las fuentes para la búsqueda y recuperación de la información Tabla 1:

Tabla 1*Bases de datos bibliográficas disponibles en la Hemeroteca virtual de la PUCE*

Fuente	Dirección URL
Hemeroteca virtual PUCE:	
Scopus	https://www-scopus-com.puce.idm.oclc.org/search/form.uri?display=basic
Science Direct	https://sciencedirect.puce.elogim.com/
Cengage Learning	https://www-galepages-com.puce.idm.oclc.org/puce_cons
EBSCO host	http://webebsco.puce.elogim.com//ehost/search/selectdb?vid=0&sid=3ad22eb5-484a-496f-b6df-7c04a1d09d1b%40sdc-v-sessmgr01
ProQuest	https://proquest.puce.elogim.com/index
Springer Journals	https://springerlink.puce.elogim.com/
Salud en español	http://webebsco.puce.elogim.com/chc/search?vid=7&sid=1814fbee-7e53-4093-a904-c919e257901b%40sdc-v-sessmgr03
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Web of Science	https://wosapp.puce.elogim.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=5D1txI4YKdblATI9ztD&preferencesSaved=
Ovidpub Medline	https://ovidc2.puce.elogim.com/sp4.05.0b/ovidweb.cgi?&S=GEEEFPEELLE BIFACJPBKHGHGDDJHAA00&tab=journals&C=yrovft&Jump+to+Browse=yrovft&New+Database=S.dbListAll%7cSingle%7c13
Dynamed Plus	https://www.dynamed.com/
AUSJAL	http://repositorio.ausjal.org/
Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/
TESEO	https://www.educacion.gob.es/teseo/
DART-EUROPE	http://www.dart-europe.eu/basic-search.php
TDR- Tesis Doctorales en Red	https://www.tesisenred.net/

2.3.2. Realización de búsqueda bibliográfica

El proceso de búsqueda de información comprende la identificación, selección y análisis crítico del contenido disponible del tema. Se usaron bases de datos como Pubmed, Trip, Scopus, Medline, Cochrane y otras bases disponibles en la hemeroteca virtual de la PUCE.

La búsqueda se limitó a la fecha de publicación y a reportes de pacientes inmunocomprometidos con leucemia que evidenciaron mucormicosis e infecciones en zonas rino-orbital, rino-cerebral y rino-órbito-cerebral, que además cumplieron con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Tipo de estudio: estudios observacional descriptivos, reportes de caso de personas con leucemia que presentan mucormicosis en zona rino-orbital, rino-cerebral y rino-órbito-cerebral.
- Población: humanos de cualquier edad y sexo

- Indicadores: la bibliografía seleccionada debe incluir datos de mortalidad y complicaciones por mucormicosis en pacientes con leucemia.
- Criterio geográfico: a nivel mundial y regional
- Criterio temporal: 2010 al 2020
- Idioma: español e inglés
- Tipo de texto: completo
- Acceso: gratuito
- Índice de Calidad: SJR (SCImago Journal & Country Rank): Q1 a Q3

Criterios de exclusión:

- No se usará bibliografía sin autoría.
- Reportes de caso de personas inmunocomprometidas con otro tipo de cáncer diferente a leucemia y que presentan mucormicosis
- Pacientes que presentan infección por mucormicosis sin estar inmunocomprometidos con leucemia.

2.3.3. Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda de reportes de caso o artículos se seleccionaron las palabras de lenguaje controlado, los descriptores MeSH (Medical Subject Heading) en inglés y DeCS (Descriptores en ciencias de la salud – BIREME), que ofrece los descriptores en inglés y español para la indicación de la literatura científica en las fuentes de información disponibles en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Además, se utilizaron palabras del lenguaje libre y las palabras claves (sus sinónimos) de los artículos consultados para el planteamiento de esta revisión.

A continuación, en la Tabla 2 se indican los términos DeCS y palabras clave en español usados para realizar la búsqueda bibliográfica.

Tabla 2

Términos DeCS en español usados para realizar la búsqueda bibliográfica

Enfermedad	Patología concomitante	Zona anatómica
Leucemia	Mucormicosis	Rino-orbital
Pacientes leucémicos	Hongo mucoral	Rino-cerebral
Pacientes inmunodeprimidos con leucemia	Hongo mucor	Rino-órbito-cerebral

En la Tabla 3 se indican algunos términos MeSH y palabras clave, que se pueden aplicar para realizar una búsqueda bibliográfica efectiva.

Tabla 3

Términos MeSH usados para realizar la búsqueda bibliográfica

Enfermedad	Patología concomitante	Zona anatómica
Leukemia	Mucormycosis	Rhino-orbital
Patients with Leukemia	Mucormycoses	Rhino-cerebral
Immunosuppressed patients with leukemia	Mucormycosis nose	Sinusitis
Leukaemia	Mucoral fungus	Rhino-orbital-cerebral
Immunocompromised Host		Paranasal sinuses
Lymphocytic leukemia		Nasal mucus
Myelocytic leukemia immunodeficiency with leukemia		Mucormycosis nose

La búsqueda en cada base de datos, buscadores o repositorios se inició realizando una exploración separada con cada palabra clave o término de búsqueda, para determinar cuáles podrían ser más útiles y se indentificó el número de recuperados.

Posteriormente se combinaron estos términos y palabras claves apoyándose en los operadores booleanos y el uso de filtros en relación con los criterios de inclusión establecidos para la revisión y la disponibilidad de estos en la base de datos o repositorio consultados. De los artículos que se encontraron se revisaron los títulos para determinar cuál era la estrategia de búsqueda con la que se recupera la información sobre el tema propuesto.

Estas búsquedas fueron registradas en un matriz de estrategias de búsqueda que incluye el nombre de la base de datos, la frase o estrategia de búsqueda, fecha de la búsqueda, el número de artículos y documentos que se recuperan (Anexo 1). Se usa como referencia la matriz PRISMA en su estructura, pero no en su totalidad ya que se trata de una revisión narrativa.

2.3.4. Registro de estrategias de búsqueda y selección

La información fue depurada con ayuda de varias matrices de búsqueda en las cuales se incluyó cita, fuente o base consultada y el índice SJR al que pertenecía la revista. De esta forma se seleccionó la documentación que cumplía con los criterios de inclusión y la que no. Los artículos encontrados fueron almacenados en el gestor bibliográfico Mendeley, el cual permitió dividir los seleccionados de los no seleccionados.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Frases de búsqueda

La matriz de estrategias de búsqueda se encuentra en el Anexo 1. En el mismo se observa la estrategia utilizada en las diferentes bases o fuentes de datos con el número total de documentos encontrados en cada base.

3.2. Pasos de depuración y selección de la información

La depuración de la información obtenida se resume en la figura 2. El modelo se basa en el diagrama de flujo de PRISMA propuesto por Moher et al (2009) utilizado en revisiones sistemáticas que permite resumir cada paso del proceso que se realizó para depurar la información.

En total se obtuvieron 570 artículos de las fuentes de información colocadas en la figura 2. De estos se seleccionaron 107 tomando en cuenta el título. Posterior a esto, se excluyó los duplicados que en total fueron 15; 6 obtenidos de Pubmed, 3 de Science Direct, 3 de Springer, 1 de Scopus y 2 de Google académico. Después se prosiguió a buscar el índice de calidad SJR de cada artículo y se encontró que 12 de los documentos no cumplían con el rango establecido en los criterios de inclusión.

Al excluir estos artículos se comenzó con la lectura del título y resumen de los 80 artículos siguientes y se excluyó primero a todos aquellos que no presentaran datos sacados de reportes de caso siendo 22 en total. Por último, al leer los 58 artículos restantes se excluyeron 29 debido a que los casos reportados no cumplían con los criterios de inclusión como zona anatómica, agente patógeno o que la comorbilidad no sea leucemia. Al final se incluyeron 29 artículos en el estudio.

En las siguientes bases de datos: Dialnet, Web of Science, Salud en español, Ovidpub Medline, Dianamed, TESEO, TDR, AUSJAL y DART-EUROPE, no se encontraron artículos o los artículos encontrados no cumplían con los criterios de inclusión. Como ya se mencionó toda la información recolectada fue ingresada en el gestor bibliográfico Mendeley, en el mismo se colocó el nombre a cada archivo de forma que sea sencillo identificarlos.

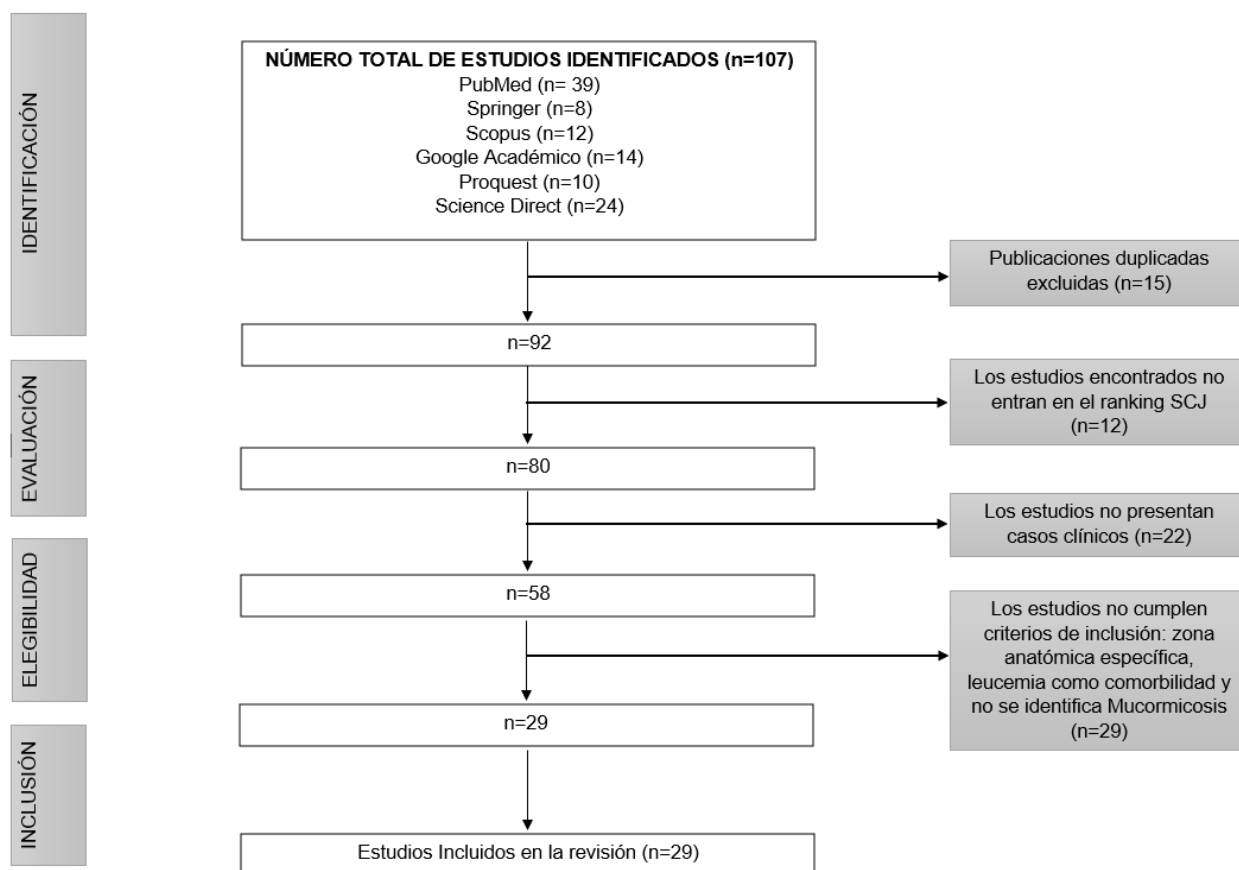


Figura 2. Cuadro de resumen del proceso de depuración de la información. Adaptado de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement” (p. 3), de D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff & D. Altman, 2009, PLoS Med 6(7): e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. 2009 Moher et al.

Los 29 artículos seleccionados para realizar la revisión bibliográfica narrativa se colocaron en una matriz donde se resume la información que se obtuvo de cada uno (ver anexo 2). Por otro lado, en el Anexo 3 se presenta una matriz que resume la bibliografía eliminada con cita y el motivo por el cual se excluyó del estudio, con la finalidad de evitar un sesgo debido a información que no ayuda cumplir con el objetivo de esta revisión narrativa.

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

Aproximadamente el 62% de los artículos obtenidos se publicaron entre el 2015 y el 2019, y el resto entre el 2010 al 2014. Tomando en cuenta el sitio geográfico, se encontró 6 artículos del continente asiático, 10 de Europa y 8 de Norteamérica sin tomar en cuenta a México. A nivel de Latinoamérica se encontraron 5 artículos de los cuales 2 eran de Argentina, 1 de México, 1 de Honduras y 1 de Brasil. Varios documentos a nivel regional fueron excluidos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión, principalmente el rango del índice de calidad admitido.

Al final como ya se mencionó, se incluyeron 29 artículos en los cuales se encontró 48 casos en total, debido a que en 4 artículos existen más casos reportados. El documento con mayor cantidad de casos fue el último en el cual se reportaron 12 casos que cumplen con todos los criterios de inclusión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Patógeno causante de mucormicosis más frecuente según zona anatómica

La mucormicosis es una infección oportunista agresiva con una alta mortalidad. Los patógenos están asociados al orden *Mucorales* en el que se comprenden cuatro géneros, *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Absidia/Lichtheimia*. Sin embargo, la identificación de especie se da en muy pocos casos, por falta de recursos, gravedad del paciente o simplemente se aplica el tratamiento con la identificación única de orden o género.

De los 48 casos incluidos en el estudio se observa que en 14 casos no se especificaba género y especie, pero se aclaraba que el patógeno entraba en el orden Mucorales. En la tabla 4 se observa los diferentes patógenos que se identificaron con la zona anatómica afectada.

Tabla 4

Frecuencias relativas y absolutas de género y especie del patógeno identificado de acuerdo con la zona anatómica

Zona anatómica	Rino-órbito-cerebral		Rino-orbital		Rino-cerebral		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	1	5.88%	1	4.55%	0	0.00%	2	4.17%
<i>Rhizomucor spp.</i>	1	5.88%	1	4.55%	1	11.11%	3	6.25%
<i>Mucor spp.</i>	2	11.76%	2	9.09%	0	0.00%	4	8.33%
<i>Rhizopus spp.</i>	2	11.76%	5	22.73%	2	22.22%	9	18.75%
<i>Rhizopus oryzae</i>	2	11.76%	4	18.18%	1	11.11%	7	14.58%
<i>Rhizopus arrhizus</i>	0	0.00%	1	4.55%	0	0.00%	1	2.08%
<i>Rhizopus microsporus</i>	1	5.88%	1	4.55%	1	11.11%	3	6.25%
<i>Absidia spp.</i>	0	0.00%	1	4.55%	0	0.00%	1	2.08%
Orden Mucorales	7	41.18%	4	18.18%	3	33.33%	14	29.17%
<i>Rhizomucor pusillus</i>	1	5.88%	1	4.55%	1	11.11%	3	6.25%
<i>Cunninghamella echinulata</i>	0	0.00%	1	4.55%	0	0.00%	1	2.08%
TOTAL	17	100%	22	100%	9	100%	48	100%

En la tabla 4 se puede observar que la mayoría de los casos estudiados corresponden a la zona rino-orbital con un total de 22 casos. En 14 casos reportados no se identifica género y especie. Se determinó que en la zona rino-órbito-cerebral el 41.18% de los patógenos corresponde al orden Mucoral, es decir, no se identificó el agente causal. De igual forma se observa un alto porcentaje de patógenos sin identificación de género y especie en la zona rino-orbital que corresponde al 18.11% y un 33.33% en la zona rino-cerebral.

La identificación incompleta no provoca muchos cambios en el tratamiento, pero no permite un estudio epidemiológico más completo sobre la mucormicosis, ya que no se puede definir que patógeno aparece con más frecuencia en realidad y cual causa un peor pronóstico. Además, un diagnóstico más preciso por medio de cultivo o PCR, permitiría reconocer si existen resistencias como se observa en el caso de Debureau et al. (2019) y de Dworsky et al. (2017), en los que hay resistencia a voriconazol y posaconazol respectivamente. Además, como señala Farmakiotis & Kontoyiannis (2016) en ocasiones se pueden confundir hifas retorcidas y comprimidas de *Mucor* con septos de *Aspergillus* al realizar únicamente un examen histopatológico.

El patógeno que se identificó con mayor frecuencia en las tres zonas descritas, considerando al género de forma general fue *Rhizopus*, encontrado en 20 de 48 casos, que representa el 41.67%. De este género la especie que se reportó mayor cantidad de veces fue *Rhizopus oryzae* siendo el 14,58% del total, observados en un 11.76% en la zona rino-órbito-cerebral, 18.18% en la zona-orbital y en 11.11% en la zona rino-cerebral. En los estudios de Farmakiotis & Kontoyiannis (2016) y Vaughan et al (2018), de igual forma que en el presente estudio, los patógenos que se observan con mayor frecuencia son del género *Rhizopus* y la especie más encontrada fue *Rhizopus oryzae*.

La prevalencia de *Rhizopus oryzae* está relacionada a contaminación ambiental. Davies et al. (2017) en su estudio de casos encontraron que 3 de sus 4 pacientes tuvieron contacto con agua de inundación, en donde los hongos pudieron ser desplazados de su hábitat natural, lo que puede aumentar su concentración ambiental.

4.2. Patógeno causante de mucormicosis más frecuente según el tipo de leucemia

La infección fúngica de tipo invasiva es una complicación de cuidado en pacientes con el sistema inmune deprimido debido a enfermedades hematológicas. Este tipo de infecciones deben ser evaluadas desde el momento del diagnóstico de leucemia, después de la inducción a quimioterapia, durante quimioterapia, y luego de trasplante de células madre. Esto provoca una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Además, el riesgo en esta población aumenta con la neutropenia de mayor duración.

En la tabla 5 se dividió los casos clínicos con el tipo de leucemia y el patógeno causante de mucormicosis. Se observa que no existe variación en la distribución de datos con respecto al tipo de leucemia. Los patógenos en los que se identificó solo el orden corresponden al 29% en pacientes con leucemia linfocítica aguda y al 30% en pacientes con leucemia mieloide aguda. Se puede observar que en LMA el 38% de los patógenos corresponden a la suma del género

Rhizopus. En LLA la frecuencia de identificación de igual forma es elevada ya que el 46% de los patógenos identificados corresponden al total del género *Rhizopus*. Se destaca además que la especie más prevalente fue *Rhizopus oryzae* tanto en LMA como en LLA.

No se encontraron estudios en los que se hable sobre diferencias entre los pacientes que poseen diferentes tipos de leucemia.

Tabla 5

Frecuencias relativas y absolutas del patógeno identificado con el tipo de leucemia

TIPO DE LEUCEMIA	LMA		LLA		LMC	
	n	%	n	%	n	%
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	0	0%	2	8%	0	0%
<i>Rhizomucor spp.</i>	3	13%	0	0%	0	0%
<i>Mucor spp.</i>	0	0%	3	13%	1	100%
<i>Rhizopus spp.</i>	4	17%	5	21%	0	0%
<i>Rhizopus oryzae</i>	3	13%	4	17%	0	0%
<i>Rhizopus arrhizus</i>	1	4%	0	0%	0	0%
<i>Rhizopus microsporus</i>	1	4%	2	8%	0	0%
<i>Absidia spp.</i>	1	4%	0	0%	0	0%
<i>Orden Mucorales</i>	7	30%	7	29%	0	0%
<i>Rhizomucor pusillus</i>	2	9%	1	4%	0	0%
<i>Cunninghamella echinulata</i>	1	4%	0	0%	0	0%
SUMA	23	100%	24	100%	1	100%

LMA: Leucemia Mieloide aguda, LLA: Leucemia Linfoide aguda y LMC: Leucemia mieloide crónica.

4.3. Complicaciones de la mucormicosis en pacientes con leucemia

Las complicaciones existentes en infecciones mucorales que afectan cada zona anatómica en relación con el tipo de leucemia presente no son específicas ni únicas ya que estas dependen principalmente del compromiso del sistema inmune de la persona, el progreso de la enfermedad, otras coinfecciones y comorbilidades, la profilaxis en quimioterapia y la efectividad del tratamiento.

En la Tabla 6 se presenta un resumen de las complicaciones más importantes encontradas en cada caso, tomando en cuenta la zona anatómica y el tipo de leucemia identificada. Los pacientes con leucemia linfoide aguda y afectación en zona rino-órbito-cerebral presentaron en su mayoría necrosis del tejido afectado, cirugías como maxilectomía y desbridamiento de la zona por destrucción ósea, signos de meningoencefalitis, cambios inflamatorios en el tejido y presentaron cuadros más complicados con oclusión trombótica e infarto cerebral.

En los pacientes con LLA en zona rino-orbital se observó erosión y destrucción ósea con necrosis, sinusitis, pancitopenia febril, pérdida de la visión y tumoración del globo ocular. Las personas con LLA relacionada a zona rino-cerebral presentaron dolor neuropático, diseminación a pulmón con dificultad respiratoria, destrucción ósea, cirugías con craneotomías de desbridamiento y sepsis.

La LMA en zona rino-orbital se presentó con desbridamiento de los senos nasales, diseminación a pulmón y piel, pérdida de la visión, endocarditis, cirugías, edema severo, sepsis y deterioro de estado respiratorio. En el caso de LMA en zona rino-cerebral las complicaciones principales fueron alteración del estado mental y convulsiones. Finalmente, en leucemia mieloide aguda en zona rino-órbito-cerebral las complicaciones observadas fueron cuadros de desnutrición, pérdida total o parcial de la visión, trombosis de la arteria carótida, parálisis del VI par craneal, afectación neurológica e insuficiencia respiratoria.

Se encontró solo un caso reportado con leucemia mieloide crónica y mucormicosis en zona rino-órbito-cerebral el paciente presentó pérdida de la visión, falla orgánica, obstrucción de arteria carótida, cirugía de desbridamiento y daño óseo.

Los autores Prakash y Chakrabarti (2019) afirman que la mayoría de estas complicaciones son comunes en pacientes con mucormicosis en las zonas anatómicas mencionadas. Las complicaciones que se encuentran en menor cantidad son la trombosis en arteria carótida y las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) que de igual forma son mencionadas por los autores. Las complicaciones menos comunes que se observan son aquellas que implican una diseminación como la sepsis, la meningoencefalitis y la falla multiorgánica.

En opinión de Farmakiotis & Kontoyiannis (2016) la cirugía de desbridamiento es una parte fundamental del tratamiento, aunque en ocasiones se ha logrado tratar exitosamente sin realizar este procedimiento. En el estudio se ha considerado a la cirugía también como una complicación debido a que en muchos de los casos reportados las cirugías incluían maxilectomía, enucleación ocular y extracción de nervio óptico (De Leonadis et al, 2015) (Gumral et al, 2019). Este tipo de cirugías afectan la fisionomía de la persona completamente, por lo que en ocasiones se necesitan cirugías de reconstrucción facial después de su recuperación total como se menciona en el caso reportado por Debureau et al (2019). Además, Ruiz y Salavert (2018) propone que la mortalidad también varía en relación con el tipo de cirugía y el momento en el que se realiza, lo que fundamenta la decisión de colocar la cirugía como una complicación.

La cantidad de complicaciones encontradas se debe muy probablemente a que en personas con leucemia la infección por mucormicosis avanza de forma rápida y agresiva. Esto es debido

a que puede existir una disminución de neutrófilos. Estas células son parte de la primera línea de defensa contra los hongos mucorales, los cuales pueden invadir el organismo principalmente por inhalación (Noorifard et al, 2015).

Tabla 6

Complicaciones de mucormicosis en relación con el tipo de leucemia y zona anatómica

	Rino-órbito-cerebral	Rino-orbital	Rino-cerebral
LLA	Coma Hemiparesia Oclusión trombótica con infarto cerebral Ulceración Necrosis Destrucción ósea Cirugía-Maxilectomía Cambios inflamatorios en tejido Infiltración de seno cavernoso Signos de meningoencefalitis Entumecimiento de cara	Erosión y destrucción ósea Necrosis Pancitopenia febril Sinusitis Edema tisular Cirugía Dificultad respiratoria Pérdida de la visión Tumoración del globo ocular	Cerebritis Craniotomías de desbridamiento Dolor neuropático Diseminación a pulmón Destrucción ósea Cirugía Osteomielitis Dificultad respiratoria Sepsis
LMA	Pérdida total o parcial de visión Desnutrición Trombosis de la arteria carótida Parálisis del VI par craneal Intervención orbital e intracraneal Entumecimiento facial Proptosis Diplopía Afectación neurológica Insuficiencia respiratoria Rinorrea mucopurulenta y sanguinolenta	Desbridamiento de los senos nasales Diseminación a pulmón y piel Pérdida de visión Endocarditis Cirugía: Maxilectomía Destrucción ósea Edema severo del tejido Sepsis micótica severa Deterioro rápido de estado respiratorio Hemorragia nasal	Alteración del estado mental Convulsiones
LMC	Cirugía Pérdida de la visión Falla orgánica Obstrucción arteria carótida Daño óseo		

LLA: Leucemia linfocítica aguda, LMA: Leucemia mieloide aguda, LMC: Leucemia mieloide crónica.

4.4. Mortalidad de mucormicosis en pacientes con leucemia

Una de las causas principales de mortalidad es la sospecha tardía de infección fúngica, puesto que primero se trata con antibióticos de amplio espectro por presunción de infección bacteriana antes que sospecha micótica. Luego de identificar que se trata de invasión fúngica se trata con antimicótico y después de reconocer el género se agrega el antifúngico de elección que usualmente es posaconazol. Esta demora en identificación y aplicación del tratamiento disminuye significativamente la tasa de supervivencia. En este sentido, aunque los análisis histopatológicos son más lentos, son más determinantes para el diagnóstico como expresa Raab et al (2017) ayudan a conocer el compromiso inmunológico sobre todo si hay angi invasión y neuro infiltración, lo que no se puede determinar por medio del cultivo.

El análisis de la mortalidad de mucormicosis en pacientes con leucemia representado en la Tabla 7 se realizó tomando en cuenta al patógeno causante de la enfermedad. La mortalidad calculada fue del 44% es decir, 21 de los 48 casos analizados. Además, se observó que el 13% de muertes están asociadas a un patógeno no identificado del orden Mucoral y en total el 18% corresponde a la suma del género *Rhizopus*. De este, la especie *Rhizopus oryzae* tiene mayor mortalidad con el 10%.

La mortalidad está relacionada con el diagnóstico tardío e impreciso como se evidenció en el caso de Abela et al (2013), donde el patógeno fue identificado después de la muerte del paciente, o como se observa en el caso de Hadaschik et al. (2012) en el cual se identificó el patógeno, pero cuando el paciente ya presentaba varias complicaciones por mucormicosis. Además, la mortalidad puede aumentar en casos donde la persona presenta más de una enfermedad, así se observó en el caso de Mayayo et al (2010) en donde el paciente presentaba también Diabetes Mellitus tipo 2.

La tasa de mortalidad asociada a *Rhizopus oryzae* encontrada en esta revisión es alta, dado que 5 de los 7 pacientes que presentaban esta especie fallecieron (ver tabla 7). Esta mortalidad puede ser debido a que se trata de una enfermedad fúngica invasiva (EFI), característica de los zigomicetos, que pueden causar neuroinvasión o diseminación perineural. En opinión de Sharifpour et al (2018) la afectación perineural se produce en el 90% de los casos en los que las secciones histopatológicas presentaban nervios lo que se vuelve un factor de riesgo para mortalidad.

Tabla 7*Mortalidad según el patógeno identificado*

Patógeno	Mortalidad	
	n	%
<i>Absidia corymbifera</i>	0	0%
<i>Absidia spp.</i>	0	0%
<i>Cunninghamella echinulata</i>	1	2%
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	1	2%
<i>Rhizomucor pusillus</i>	1	2%
<i>Rhizomucor spp.</i>	1	2%
<i>Rhizopus arrhizus</i>	1	2%
<i>Rhizopus spp.</i>	1	2%
<i>Mucor spp.</i>	2	4%
<i>Rhizopus microsporus</i>	2	4%
<i>Rhizopus oryzae</i>	5	10%
Orden Mucorales	6	13%
TOTAL	21	44%
Total de pacientes	48	100%

Teniendo en cuenta a Ruiz y Salavert (2018) la mortalidad varía dependiendo la zona anatómica afectada y a la diseminación, pero esta es alrededor del 40% y puede aumentar al 60% en pacientes con enfermedades hematológicas. Cabe mencionar que cuando existe afectación cerebral la supervivencia puede ser del 45%, pero si no existe daño cerebral puede aumentar hasta el 87%.

En la Tabla 8 se presenta los datos de mortalidad considerando el tipo de leucemia y la zona afectada, se observó que el mayor porcentaje de mortalidad se encuentra en los pacientes que tienen una afectación combinada de las zonas anatómicas, es decir rino-órbito-cerebral con un 21%, seguido de la rino-orbital con un 17%. La zona rino-cerebral representa el 6% de la mortalidad total, pero se debe a que el número de casos reportados en esta zona apenas fue de 9 (ver tabla 4). Es importante mencionar que el 27% de la mortalidad hace referencia a casos clínicos donde existe afectación cerebral.

Las manifestaciones rino-órbito-cerebral son comunes, al igual que la pulmonar. Sin embargo, como expresa Raab et al. (2017) en pacientes neutropénicos por enfermedades hematológicas como leucemia existe un mayor riesgo de mucormicosis diseminada. Estos hongos pueden colonizar fácilmente vasos sanguíneos con una consecuente trombosis intravascular provocando una obstrucción de los vasos, lo que se asocia a un riesgo alto de mortalidad.

En la tabla 8 también se puede observar que la leucemia con el mayor porcentaje de mortalidad es la mieloide aguda con 10% en la rino-órbito-cerebral, 13% de la rino-orbital y un 2% en la rino-cerebral. En total suma el 25% de la mortalidad, es decir, más de la mitad de las personas fallecidas tenían leucemia mieloide aguda. Esto se pudo deber a que una gran parte de personas con LMA presentaban otras enfermedades o coinfecciones como diabetes mellitus, hipertensión y bacteriemia. Como en De Almeida et al (2016) donde el paciente presentaba coinfección con *E.faecium* y *S.marcescens*, o en el caso de Santos Gorjón (2010) donde la paciente presentaba comorbilidad con diabetes mellitus tipo 1.

Tabla 8

Mortalidad según el tipo de leucemia y la zona anatómica

Zona anatómica Afectada	rino-órbito-cerebral		Rino-orbital		Rino-cerebral	
	n	%	n	%	n	%
Tipo de Leucemia						
LLA	4	8%	2	4%	2	4%
LMA	5	10%	6	13%	1	2%
LMC	1	2%	0	0%	0	0%
Total	10	21%	8	17%	3	6%
Total muertes	21					
Total de pacientes	48					
Total de mortalidad	44%					

LLA: Leucemia linfoide aguda, LMA: Leucemia linfoide aguda y LMC: Leucemia mieloide crónica.

Aunque no era el fin de la presente revisión bibliográfica reportar datos a nivel Latinoamericano por falta de información, la búsqueda arrojó 5 de 48 casos provenientes de México, Brasil, Argentina y Honduras, de los cuales dos fallecieron a causa de sepsis micótica por *Rhizopus arrhizus* y *Rhizomucor pusillus*, mientras que tres se recuperaron después de tres a cinco meses del tratamiento en los cuales a pesar de las complicaciones que incluían lesión maxilar, destrucción ósea, cirugía y tumoración del globo ocular se vio respuesta completa al tratamiento. El patógeno más frecuente en estos casos fue del género *Rhizopus* en un 75% seguido del género *Mucor* en un 25%.

5. CONCLUSIONES

A partir de este estudio se pudo concluir que:

La revisión bibliográfica arrojó que en 14 de los 48 casos considerados no se especificó género y especie, esto porque en muchas ocasiones no se llegaba a una identificación microbiológica adecuada y solo se logró establecer el orden, siendo más prevalente el orden *Mucoral*.

A nivel Latinoamericano se recuperaron cinco casos, originales de Argentina, Brasil, Honduras y México, observándose que en dos de ellos no hubo recuperación de los pacientes, mientras que los otros tuvieron una recuperación entre tres a cinco meses después del tratamiento. El patógeno que más se encontró fue del género *Rhizopus* en un 75% seguido de *Mucor* en un 25%.

La identificación de género y especie se realizó en muy pocos casos, siendo el más prevalente *Rhizopus oryzae* con un 11,76% en la zona rino-órbito-cerebral, 18,18% en zona rino-orbital y 11,11% en zona rino-cerebral.

Las complicaciones en infecciones mucorales que afectan las zonas anatómicas no se pudieron distinguir estableciendo género y especie del hongo, al no encontrar suficientes evidencias que detallen específicamente complicaciones diferenciadas por patógeno. Sin embargo, las complicaciones relacionando la zona anatómica y el tipo de leucemia si se pudieron distinguir siendo las más prevalentes pérdida total o parcial de visión, deficiencias respiratorias, cirugía de desbridamiento, destrucción ósea con necrosis y en algunos casos oclusiones trombóticas.

La mortalidad de mucormicosis con afectación rino-orbital, órbito-cerebral o cerebral es considerablemente alta con 21 de los 48 casos analizados, 44%, esto en su mayoría por una identificación tardía o inadecuada del patógeno y por el compromiso del estado inmunológico por leucemia, además de presentar otras coinfecciones o comorbilidades como diabetes mellitus y resistencias a antifúngicos.

La mortalidad se asocia en un 13% al orden *Mucoral* sin identificación de especie, seguido de *Rhizopus oryzae* en un 10%, lo que se correlaciona con la prevalencia y complicaciones en los casos observados.

Se observó que el avance de la enfermedad es rápido, por lo que el tiempo es extremadamente corto para aplicar terapia que sea efectiva y así reducir complicaciones y

mortalidad. Además, un adecuado diagnóstico frecuentemente se debe acompañar de un desbridamiento quirúrgico como opción terapéutica para mejorar la supervivencia.

La mucormicosis es una infección agresiva e invasiva que requiere un diagnóstico completo en el que se deberían incluir estudios de resistencias. Así como un tratamiento temprano con el que se evite llegar a extremos como la cirugía de desbridamiento, que puede aumentar el riesgo de muerte y que requiere de reconstrucción facial para mejorar la calidad de vida de la persona.

Se recomienda que al momento de realizar el diagnóstico se incluya un examen histopatológico de biopsia y cultivo micológico o examen PCR. El examen histopatológico permite reconocer el compromiso inmunológico, mientras que el cultivo y PCR determinan género y especie del patógeno.

Se recomienda que se reporten los casos sobre mucormicosis, debido a que nivel nacional la información es casi nula, de esta manera en futuras ocasiones se tendría una guía de manejo de la enfermedad que evite llegar a medidas extremas como el desbridamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Abela, L., Toelle, S. P., Hackenberg, A., Scheer, I., Güngör, T., & Plecko, B. (2013). Fatal outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis due to bilateral internal carotid occlusion in a child after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(10), 1149–1150. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829e69e7>
- Aguinaga, M. (2018). Infecciones fúngicas oportunistas en pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín en el período 2015-2017 [tesis de pregrado, Universidad Central del Ecuador]. Repositorio UCE. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/15901>
- Almannai, M., Imran, H., Estrada, B., & Siddiqui, A. H. (2013). Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis with posaconazole and hyperbaric oxygen therapy. *Pediatric Hematology and Oncology*, 30(3), 184–186. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.770587>
- Alsubaie, M. A., Alghamdi, S. A., Alghamdi, S. A., Abdelaal, A. M., & Satti, M. B. (2018). Rhino-orbital-cerebral mucormycosis causing orbital apex syndrome and blindness. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 12(4), ND01–ND03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/31859.11389>
- Brondfield, S., Kaplan, L., & Dhaliwal, G. (2018). Palatal Mucormycosis. *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4481-z>
- Crisan, A. M., Ghiaur, A., Stancioaca, M. C., Bardas, A., Ghita, C., Manea, C. M., Ionescu, B., & Coriu, D. (2015). Mucormycosis during Imatinib treatment: case report. *Journal of Medicine and Life*, 8(3), 365–370.
- Davies, B. W., Smith, J. M., Hink, E. M., & Durairaj, V. D. (2017). Increased Incidence of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis after Colorado Flooding. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 33(3S), S148–S151. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000448>
- de Almeida Júnior, J. N., Ibrahim, K. Y., Del Negro, G. M. B., Bezerra, E. D., Duarte Neto, A. N., Batista, M. V., Siciliano, R. F., Giudice, M. C., Motta, A. L., Rossi, F., Pierrotti, L. C., Freire, M. P., Bellesso, M., Pereira, J., Abdala, E., & Benard, G. (2016). Rhizopus arrhizus and Fusarium solani Concomitant Infection in an Immunocompromised Host. *Mycopathologia*, 181(1–2), 125–129. <https://doi.org/10.1007/s11046-015-9936-8>
- De Leonardis, F., Perillo, T., Giudice, G., Favia, G., & Santoro, N. (2015). Recurrent rhino-ocular-cerebral mucormycosis in a leukemic child: A case report and review of pediatric literature. *Pediatric Reports*, 7(3), 56–58. <https://doi.org/10.4081/pr.2015.5938>

- Debureaux, P. E., Paccoud, O., Guitard, J., Baujat, B., Ruggeri, A., Battipaglia, G., Duléry, R., Giannotti, F., Malard, F., Mohty, M., & Brissot, E. (2019). Rhino-orbital Mucormycosis presenting as facial cellulitis in a patient with high-risk acute myeloid leukemia in relapse. *Current Research in Translational Medicine*, 67(2), 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.01.004>
- Dworsky, Z. D., Bradley, J. S., Brigger, M. T., Pong, A. L., & John Kuo, D. (2017). Multimodal treatment of rhinocerebral mucormycosis in a pediatric patient with relapsed pre-B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(6), 555–558. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001839>
- El Zein, S., El-Sheikh, J., Zakhem, A., Ibrahim, D., Bazarbachi, A., & Kanj, S. S. (2018). Mucormycosis in hospitalized patients at a tertiary care center in Lebanon: a case series. *Infection*, 46(6), 811–821. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1195-4>
- Farmakiotis, D., & Kontoyiannis, D. P. (2016). Mucormycoses. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 143–163. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011>
- Ferrara, G., Panizo, M., Colmenares, L., & Rodríguez-Adrián, L. (2017). Mucormycosis rinosinusal por *Cunninghamella bertholletiae* en un paciente con leucemia. A propósito de un caso. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, 37(2), 71–74. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199454946008>
- Guerrero, T., Espín, J., & Téran, R. (n.d.). Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito - Ecuador Characterization of patients with acute leukemia in a third level hospital from Quito - Ecuador. 24–31. <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/download/535/256?inline=1>
- Gumral, R., Yıldızoglu, U., Saracli, M. A., Kaptan, K., Tosun, F., & Yildiran, S. T. (2011). A Case of Rhinoorbital Mucormycosis in a Leukemic Patient with a Literature Review from Turkey. *Mycopathologia*, 172(5), 397–405. <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9449->
- Hadaschik, E., Koschny, R., Willinger, B., Hallscheidt, P., Enk, A., & Hartschuh, W. (2012). Pulmonary, rhino-orbital and cutaneous mucormycosis caused by *Rhizomucor pusillus* in an immunocompromised patient. *Clinical and Experimental Dermatology*, 37(4), 355–357. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04235.x>
- Jensen, T. S. R., Arendrup, M. C., Von Buchvald, C., Frandsen, T. L., Juhler, M., & Nygaard, U. (2017). Successful Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in a Child with Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 39(4), e211–e215. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000701>

- Ketenci, I., Unlü, Y., Kaya, H., Somdaş, M. A., Kondaş, O., Oztürk, M., & Vural, A. (2011). Rhinocerebral mucormycosis: experience in 14 patients. *The Journal of Laryngology and Otology*, 125(8). <https://doi.org/10.1017/S0022215111000843>
- Kumar, R., Lakhani, N. A., & Narsinghani, U. (2015). Progressive left-sided facial swelling and proptosis. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 26(2), 95–96. <https://doi.org/10.1155/2015/247950>
- LeBlanc, R. E., Meriden, Z., Sutton, D. A., Thompson, E. H., Neofytos, D., & Zhang, S. X. (2013). *Cunninghamella echinulata* causing fatally invasive fungal sinusitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76(4), 506–509. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.009>
- Mandegari, E., Fu, L., Arambú, C., Montoya, S., Peña, A., Johnson, K. M., Perfect, J. R., & Caniza, M. A. (2015). Mucormycosis rhinosinusitis at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: Diagnostics and management challenges in a low-middle-income country. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 37(3), e173–e177. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000198>
- Mayayo, E., Landeyro, J., Stchigel, A. M., Gazzoni, A., & Capilla, J. (2010). Infiltración perineural por células fúngicas. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Iberoamericana de Micología*, 27(2), 94–97. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.12.002>
- Medina-López, C., Alfalla-Luque, R., & Marín-García, J. a. (2010). A methodological proposal for the systematic literature review. *Working Papers on Operations Management*, 1(2), 13–30.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moraleda, J. (2017). Pregrado de Hematología. In *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 356, Issue 1408). <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/10/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.pdf>
- Mutchnick, S., Soares, D., & Shkoukani, M. (2015). To exenterate or not? An unusual case of pediatric rhinocerebral mucormycosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(2), 267–270. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.11.028>

- Noorifard, M., Sekhavati, E., Jalaei Khoo, H., Hazraty, I., & Tabrizi, R. (2015). Epidemiology and clinical manifestation of fungal infection related to Mucormycosis in hematologic malignancies. *Journal of Medicine and Life*, 8(Spec Iss 2), 32–37.
- Ojeda-Diezbarroso, K., Aguilar-Rascón, J., Jiménez-Juárez, R. N., Moreno-Espinosa, S., Reséndiz-Sánchez, J., & Romero-Zamora, J. L. (2019). Successful posaconazole salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis in a child with leukemia. Review of the literature. *Revista Iberoamericana de Micología*, 36(3), 160–164.
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.008>
- Pak, J., Tucci, V., Vicent, A., Sandin, R., & Greene, J. (2008). Mucormycosis in immunochallenged patients. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 106-113.
 doi:10.4103/0974-2700.42203
- Peixoto, D., Gagne, L. S., Hammond, S. P., Gilmore, E. T., Joyce, A. C., Soiffer, R. J., & Marty, F. M. (2014). Isavuconazole treatment of a patient with disseminated mucormycosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(3), 1016–1019.
<https://doi.org/10.1128/JCM.03176-13>
- Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global epidemiology of mucormycosis. *Journal of Fungi*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
- Prasad, K., Lalitha, R. M., Reddy, E. K., Ranganath, K., Srinivas, D. R., & Singh, J. (2012). Role of early diagnosis and multimodal treatment in rhinocerebral mucormycosis: Experience of 4 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(2), 354–362.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.017>
- Quiroz, N., Villanueva, P., & Lozano, E. A. (2017). Mucormycosis. *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 4, 284–293. <https://revistasocolderma.org/sites/default/files/mucormycosis.pdf>
- Raab, P., Sedlacek, L., Buchholz, S., Stolle, S., & Lanfermann, H. (2017). Imaging Patterns of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in Immunocompromised Patients: When to Suspect Complicated Mucormycosis. *Clinical Neuroradiology*, 27(4), 469–475.
<https://doi.org/10.1007/s00062-017-0629-1>
- Reid, G., Iii, J. P. L., Fishbein, M. C., & Clark, N. M. (2020). Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 1(212). <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992>
- Ruiz Camps, I., & Salavert Lletí, M. (2018). The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century. *Revista Iberoamericana de Micología*, 35(4), 217–221.
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.09.001>
- Santos Gorjón, P., Blanco Pérez, P., Batuecas Caletrió, Á., Muñoz Herrera, Á. M., Sánchez González, F., & de la Fuente Cañibano, R. (2010). Mucormycosis rinoorbitocerebral, un

- estudio retrospectivo de 7 casos. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 61(1), 48–53.
<https://doi.org/10.1016/j.otorri.2009.07.001>
- Sharifpour, A., Gholinejad-Ghadi, N., Ghasemian, R., Seifi, Z., Aghili, S. R., Zaboli, E., Abdi, R., & Shokohi, T. (2018). Voriconazole associated mucormycosis in a patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia and hematopoietic stem cell transplant failure: A case report. *Journal de Mycologie Medicale*, 28(3), 527–530.
<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.05.008>
- Shigemura, T., Nishina, S., Nakazawa, H., Matsuda, K., Yaguchi, T., & Nakazawa, Y. (2016). Early detection of *Rhizopus* DNA in the serum of a patient with rhino-orbital-cerebral mucormycosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 103(3), 354–355. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-1938-x>
- Tiraboschi, I., Bravo, M., Fernández, N., Stecher, D., Melero, M., & Lasala, M. (2012). Mucormycosis. Una Micosis Emergente. *Medicina (Argentina)*, 72(1), 23–27.
<http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol72-12/1/23-27-MED6-4''.pdf>
- Vaughan, C., Bartolo, A., Vallabh, N., & Leong, S. C. (2018). A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis—has anything changed in the past 20 years? In *Clinical Otolaryngology* (Vol. 43, Issue 6). <https://doi.org/10.1111/coa.13175>
- Vehreschild, J. J., Birtel, A., Vehreschild, M. J. G. T., Liss, B., Farowski, F., Kochanek, M., Sieniawski, M., Steinbach, A., Wahlers, K., Fätkenheuer, G., & Cornely, O. A. (2013). Mucormycosis treated with posaconazole: Review of 96 case reports. *Critical Reviews in Microbiology*, 39(3), 310–324. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.711741>
- Yépez, P. C. y J. (2017). Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
<https://www.solcaquito.org.ec/publicaciones/epidemiologia/cancer-en-quito-2011-2015>
- Zavaleta, M., Espinoza, J., Ávalos, R., & Alatorre, S. (2019). Mucormycosis, reporte de un caso y revisión de la literatura. *Lux Médica*, 14(42), 55-61.
<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/download/2248/2084/>

ANEXOS

ANEXO 1

Matriz de estrategias de búsqueda

Fuente	Estrategia de Búsqueda	Fecha de Búsqueda	Número de artículos	Documentos que se recuperan
PubMed	<p>((("mucormycosis"[MeSH Terms] OR "mucormycosis"[All Fields]) AND ("leukaemia"[All Fields] OR "leukemia"[MeSH Terms] OR "leukemia"[All Fields])) AND orbital[All Fields]) AND ("cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]) AND "2010/09/23"[PDat] : "2020/09/19"[PDat]) NOT ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) AND ("2010/09/23"[PDat] : "2020/09/19"[PDat])</p> <p>((("mucormycosis"[MeSH Terms] OR "mucormycosis"[All Fields]) AND ("leukaemia"[All Fields] OR "leukemia"[MeSH Terms] OR "leukemia"[All Fields])) AND ("nose"[MeSH Terms] OR "nose"[All Fields] OR "rhino"[All Fields])) NOT ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) AND ("2010/09/28"[PDat] : "2020/09/24"[PDat])</p>	19/09/2020	56	39
		24/09/2020	83	

Continúa...

Continúa...

Fuente	Estrategia de Búsqueda	Fecha de Búsqueda	Número de artículos	Documentos que se recuperan
Springer	"mucormycosis" AND "leukemia" AND "orbital" AND "cerebral" NOT "diabetes" within 2010-2020	29/09/2020	34	8
SCOPUS	TITLE-ABS KEY (mucormycosis AND rhino AND orbital AND leukemia) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC"))	18/09/2020	25	12
Google Académico	mucormycosis leukemia rhino-orbital-cerebral sin diabetes within 2010-2020	1/10/2020	44	14
Proquest	Mucormycosis AND sinusitis AND leukemia (Últimos 10 años Artículo OR Artículo principal OR Información general OR Informe OR Estudio de caso OR Reseña/Revisión OR Revisión de literatura)	18/09/2020	213	10
Science Direct	Mucormycosis AND leukemia AND sinusitis within 2010-2020		115	24
Total			570	107

ANEXO 2

Matriz de recolección de información final

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
1	Abela, L., Toelle, S. P., Hackenberg, A., Scheer, I., Güngör, T., & Plecko, B. (2013)	1	LLA	Rino-órbito-cerebral	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Escala de Glasgow disminuyó de 15 a 9, desarrolló de hemiparesia del lado izquierdo, oclusión trombótica bilateral de la arteria carótida interna con el consecuente infarto cerebral	Sin recuperación Fallece a los 8 días del trasplante de células madre de sangre periférica.	15 años Masculino Mucormicosis después de trasplante hematopoyético de células madre para la LLA de células pre-B Antecedente de parto a las 30 semanas de gestación Cuadro complicado con previa pancreatitis necrotizante grave inducida por quimioterapia
2	Almannai, M., Imran, H., Estrada, B., & Siddiqui, A. H. (2013)	1	LLA	Rino-orbital	<i>Rhizopus spp.</i>	Erosión ósea y necrosis del nervio infraorbitario	Recuperación	Aparición al final de la terapia de inducción

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
3	Alsubaie, M. A., Alghamdi, S. A., Alghamdi, S. A., Abdelaal, A. M., & Satti, M. B. (2018)	1	LMA	Rino-órbito- cerebral (Ojo derecho)	<i>Rhizopus spp.</i>	Hinchazón, proptosis, disminución de la agudeza visual, bloqueo del meato medio, compresión del nervio óptico, etmoidectomía externa derecha urgente con descompresión del nervio óptico, pérdida total de visión	Recuperación	46 años Femenina Mucormicosis después de iniciar quimioterapia Al tercer día postoperatorio se reanudó la quimioterapia Permaneció asintomática sin recurrencia de LMA o mucormicosis
4	Andreani, G., Fadda, G., Gned, D., Dragani, M., Cavallo, G., Monticone, V., Morotti, A., De Gobbi, M., Guerrasio, A., Barbui, A. M., D'Avolio, A., & Cilloni, D. (2019)	1	LMA	Rino-órbito- cerebral	<i>Rhizomucor spp.</i>	Tromboflebitis del seno cavernoso, trombosis de la vena oftálmica superior, desnutrición (pérdida de 30 kg en total), trombosis completa de la arteria carótida interna derecha, parálisis del VI par craneal derecho	Recuperación	59 años Masculino
5	Brondfield, S., Kaplan, L., & Dhaliwal, G. (2018)	1	LLA	Rino-órbito- cerebral	<i>Mucor spp.</i>	Invasión tisular de la infección del seno paranasal, ulceración, necrosis y perforación de paladar	Sin recuperación Falleció una semana después	75 años Masculino

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
6	Crisan, A. M., Ghiaur, A., Stancioaca, M. C., Bardas, A., Ghita, C., Manea, C. M., Ionescu, B., & Coriu, D. (2015)	1	LLA	Rino-orbital derecha	<i>Mucor spp.</i>	Pancitopenia febril prolongada, mucositis de grado 4, sinusitis, inflamación de las estructuras del ojo y el seno cavernoso	Recuperación después de 3 días de tratamiento	24 años Masculino Antecedente de infección de vía aérea
7	Davies, B. W., Smith, J. M., Hink, E. M., & Durairaj, V. D. (2017)	1	LMA	Rino-orbital	<i>Rhizopus oryzae</i>	Desbridamiento de los senos nasales	Sin recuperación Fallece 11 días después de ingreso al hospital	66 años Masculino Lesión pulmonar relacionada con la transfusión y sepsis secundaria a <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina
8	de Almeida Júnior, J. N., Ibrahim, K. Y., Del Negro, G. M. B., Bezerra, E. D., Duarte Neto, A. N., Siciliano, R. F., Giudice, M. C., Rossi, F., Pierrotti, L. C., Freire, M. P., Pereira, J., Abdala, E., & Benard, G. (2016)	1	LMA	Rino-orbital	<i>Rhizopus arrhizus</i> y <i>Fusarium solani</i>	Diseminación a pulmón y piel, pérdida de visión del ojo derecho, endocarditis, varias cirugías (para reemplazar válvula aórtica, vitrectomía, sinusotomía) y sepsis.	Sin recuperación	60 años. Co-infección con <i>E. faecium</i> <i>S. marcescens</i>

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
9	De Leonardis, F., Perillo, T., Giudice, G., Favia, G., & Santoro, N. (2015)	1	LLA	Rino-órbito- cerebral.	<i>Orden Mucorales</i>	Dstrucción ósea, cirugía de desbridación, sinusitis necrótica, necrosis total del maxilar izquierdo superior y maxilectomía	Recuperación total en día 60	12 años. Femenino Cultivo sin resultado. Mucormicosis recurrente
10	Debureaux, P. E., Paccoud, O., Guitard, J., Baujat, B., Ruggeri, A., Battipaglia, G., Duléry, R., Giannotti, F., Malard, F., Mohty, M., & Brissot, E. (2019)	1	LMA	Rino-orbital (maxilar, senos nasales, maxilar unilateral y región peri- orbital).	<i>Rhizomucor spp.</i>	Maxilectomía y enucleación de ojo izquierdo, dos cirugías de desbridación y destrucción ósea.	Recuperación en 3 meses	45 años Masculino Reconstrucción facial. Resistencia a voriconazol.
11	Dworsky, Z. D., Bradley, J. S., Brigger, M. T., Pong, A. L., & John Kuo, D. (2017)	1	LLA	Rino- cerebral	<i>Rhizopus spp.</i>	Cerebritis de lado derecho, dos craneotomías de desbridamiento y colocación de placas de titanio para reemplazar meninges removidas, dolor neuropático (afectando pies), diseminación a pulmón.	Recuperación después de 8 semanas.	17 años Masculino Resistencia a posaconazol Neurotoxicidad.

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
12	El Zein, S., El-Sheikh, J., Zakhem, A., Ibrahim, D., Bazarbachi, A., & Kanj, S. S. (2018)	5	LMA	Rino-orbital	<i>Absidia spp.</i>	Dstrucción ósea, cirugía	Recuperación completa	27 años Masculino
			LMA	Rino-órbito-cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Intervención orbital e intracraneal, cirugía	Fallece después de 12 días.	70 años Masculino Comorbilidad con DM
			LLA	Rino-orbital (seno maxilar izquierdo y turbina central)	<i>Orden Mucorales</i>	Dstrucción ósea, edema tisular, cirugía de senos nasales y orbitales.	Recuperación de mucormicosis	40 años Masculino Trasplante de células madre hematopoyéticas
			LLA	Rino-orbital	<i>Orden Mucorales</i>	Hinchazón de los tejidos.	Fallece después de 4 días por falla multiorgánica.	57 años Femenino Trasplante de células madre hematopoyéticas Quimioterapia
			LMA	Rino- orbital (turbina izquierda y orbital izquierdo)	<i>Orden Mucorales</i>	Intervención orbital, edema severo en tejido, cirugía de orbital y senos paranasales.	Recuperación total.	19 años Masculino

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
13	Gumral, R., Yildizoglu, U., Saracli, M. A., Kaptan, K., Tosun, F., & Yildiran, S. T. (2011)	1	LLA	Rino-orbital	<i>Rhizopus oryzae</i>	Dstrucción del cornete inferior, esfenoetmoidectomía total y maxilectomía medial	Recuperación total a los 6 meses.	40 años Masculino Sintomatología al día 25 de quimioterapia
14	Hadaschik, E., Koschny, R., Willinger, B., Hallscheidt, P., Enk, A., & Hartschuh, W. (2012)	1	LMA	Rino-orbital y pulmonar	<i>Rhizomucor pusillus</i>	Diseminación en piel de cuello, pecho y hombros, hinchazón severa de ojo y somnolencia y sepsis micótica severa.	Sin recuperación. Fallece por sepsis micótica.	68 años, Masculino Se trató desde el inicio de la quimioterapia con profilaxis antifúngica Leucemia secundaria a síndrome mielodisplásico
15	Jensen, T. S. R., Arendrup, M. C., Von Buchvald, C., Frandsen, T. L., Juhler, M., & Nygaard, U. (2017)	1	LLA	Rino-orbital	<i>Lichteimia corymbifera</i>	Diseminación a cerebro, maxilar y nasofaringe extracción del bulbo derecho, nervio óptico derecho, porción intracraneal del nervio óptico y maxilectomía, dificultad para respirar, pérdida de visión	Recuperación total después de 212 días.	3 años Femenino Desarrolló mucormicosis después de 4 días
16	Kumar, R., Lakhani, N. A., & Narsinghani, U. (2015)	1	LMA	Rino-órbito- cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Hinchazón del ojo izquierdo, secreción nasal sanguinolenta, entumecimiento facial izquierdo, proptosis y disminución de la visión	Sin recuperación	87 años Masculino Dos semanas de antecedentes. Paciente optó por cuidados paliativos

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
17	LeBlanc, R. E., Meriden, Z., Sutton, D. A., Thompson, E. H., Neofytos, D., & Zhang, S. X. (2013)	1	LMA	Rino-orbital	<i>Cunningham ella echinulata</i>	Progresión a pulmones, empeoramiento de dolor facial y epistaxis, estado respiratorio se deterioró rápidamente	Sin recuperación	15 años Masculino Sin cirugía Se presentó un mes previo con sintomatología
18	Mandegari, E., Fu, L., Arambú, C., Montoya, S., Peña, A., Johnson, K. M., Perfect, J. R., & Caniza, M. A. (2015)	1	LLA	Rino-orbital y maxilar izquierdo	<i>Mucor spp.</i>	Lesión maxilar progresó a celulitis peri orbital y disfagia.	Recuperación después de 3 meses	16 años Masculino
19	Mayayo, E., Landeyro, J., Stchigel, A. M., Gazzoni, A., & Capilla, J. (2010)	1	LMA	Rino-órbito- cerebral	<i>Rhizopus oryzae</i>	Diplopía y sufusión hemorrágica conjuntival de ojo izquierdo Afectación neurológica	Sin recuperación Fallece a los 9 días de ingreso.	73 años Masculino APP: hipertensión arterial y DM tipo II. Empeoramiento clínico en 3 días
20	Mutchnick, S., Soares, D., & Shkoukani, M. (2015)	1	LLA	Rino cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Destrucción ósea, cirugía, osteomielitis, diseminación a cerebro, dificultad para respirar	Recuperación después de 6 meses	2 años Masculino Aparición de mucormicosis al día 21 de inducción de quimioterapia

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
21	Ojeda-Diezbarroso, K., Aguilar-Rascón, J., Jiménez-Juárez, R. N., Moreno-Espinosa, S., Reséndiz-Sánchez, J., & Romero-Zamora, J. L. (2019)	1	LLA	Rino-orbital	<i>Rhizopus oryzae</i>	Dstrucción ósea de cráneo y lóbulo frontal. Se evitó realizar cirugía	Recuperación después de 5 meses.	12 años Femenino Comorbilidad Síndrome de Down Antecedentes con lesiones blancas en el paladar y la lengua Sin recaída después de 4 años de diagnóstico
22	Peixoto, D., Gagne, L. S., Hammond, S. P., Gilmore, E. T., Joyce, A. C., Soiffer, R. J., & Marty, F. M. (2014)	1	LMA	Rino-órbito-cerebral, pulmón, y piel (cara, cuero cabelludo, cuello y hombro)	<i>Rhizomucor pusillus</i>	Alteración del estado mental. Convulsiones.	Recuperación	59 años Masculino Antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> asociada al catéter. Sometido a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
23	Prasad, K., Lalitha, R. M., Reddy, E. K., Ranganath, K., Srinivas, D. R., & Singh, J. (2012)	1	LLA	Rino-orbital	<i>Orden Mucorales</i>	Dificultad para respirar. Erosión del seno nasal izquierdo. Necrosis palatina.	Sin recuperación	57 años Masculino Se presenta a revisión inconsciente con edema facial y escaras nasales negras

Continúa...

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
24	Raab, P., Sedlacek, L., Buchholz, S., Stolle, S., & Lanfermann, H. (2017)	4	LMC	Rino-órbito- cerebral	<i>Mucor spp.</i>	Cirugía, pérdida de la visión en la parte izquierda y falla orgánica, obstrucción arteria carótida y daño óseo.	Sin recuperación.	54 años Femenino 3 meses de duración de la enfermedad. Examinación microbiológica negativa.
			LLA	Rino-órbito- cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Cirugía, cambios inflamatorios del tejido blando, fosa infra temporal adyacente a la pared ósea lateral al seno maxilar.	Recuperación	17 años Masculino Comorbilidad: diabetes 12 meses de duración de la enfermedad
			LLA	Rino-órbito- cerebral	<i>Rhizopus oryzae</i>	Cirugía, cambios inflamatorios en tejido en seno maxilar izquierdo anterior y lateral con extensión a fosa infra temporal.	Sin recuperación.	15 años Femenino 16 meses de duración de la enfermedad Paciente con trasplante de células madre. Enfermedad de injerto contra huésped.
			LLA	Rino-orbital- cerebral	<i>Rhizopus microsporus</i>	Cirugía, infiltración de seno cavernoso, oclusión de arteria carótida. signos de meningoencefalitis	Sin recuperación.	17 años Femenino 17 meses de duración de la enfermedad Paciente con trasplante de células madre

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
25	Santos Gorjón, P., Blanco Pérez, P., Batuecas Caletrío, Á., Muñoz Herrera, Á. M., Sánchez González, F., & de la Fuente Cañibano, R. (2010)	2	LMA	Rino-órbito- cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Cirugía, insuficiencia respiratoria nasal, rinorrea mucopurulenta y sanguinolenta.	Sin recuperación	68 años. Masculino Comorbilidad: diabetes mellitus I
			LMA	Rino-órbito- cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Cirugía, insuficiencia respiratoria nasal	Sin recuperación	51 años Femenino Paciente con Corticoterapia
26	Sharifpour, A., Gholinejad- Ghadi, N., Ghasemian, R., Seifi, Z., Aghili, S. R., Zaboli, E., Abdi, R., & Shokohi, T. (2018)	1	LLA	Rino- cerebral	<i>Rhizopus oryzae</i>	Daño óseo, cirugía y sepsis.	Sin recuperación	18 años Masculino Paciente con trasplante de células madre fallido. Neutropenia severa APP: recuperado de Aspergilosis en pulmón
27	Shigemura, T., Nishina, S., Nakazawa, H., Matsuda, K., Yaguchi, T., & Nakazawa, Y. (2016)	1	LMA	Rino-orbital (Periocular Seno maxilar derecho)	<i>Rhizopus oryzae</i>	Daño óseo y hemorragia nasal difícil de controlar	Sin recuperación.	27 años Femenino Paciente con trasplante de células madre. Enfermedad de injerto contra huésped

Continúa...

Nº	Autores/ año	Nº de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
28	Tiraboschi, I., Bravo, M., Fernández, N., Stecher, D., Melero, M., & Lasala, M. (2012)	1	LLA	Rino-orbital	<i>Rhizopus spp.</i>	Cirugía Tumoración del globo ocular izquierdo	Respuesta completa a tratamiento	64 años Femenino Paciente presentaba neutropenia
29	Vehreschild, J. J., Birtel, A., Vehreschild, M. J. G. T., Liss, B., Farowski, F., Kochanek, M., Steinbach, A., Wahlers, K., O. A. (2013)	12	LLA	Rino- Cerebral	<i>Rhizopus spp.</i>	Ninguna	Respuesta completa a tratamiento	5 años Paciente en quimioterapia
			LLA	Rino- cerebral,	<i>Rhizomucor pusillus</i>	Ninguna	Respuesta completa a tratamiento	15 años Paciente en quimioterapia
			LLA	Rino-orbital,	<i>Orden Mucorales</i>	Cirugía	Respuesta parcial al tratamiento	7 años Paciente en quimioterapia
			LLA	Rino-orbital	<i>Rhizopus spp.</i>	Cirugía	Respuesta completa a tratamiento	22 años, Paciente en quimioterapia. Mucormicosis duró 5 meses.
			LLA	Rino- Cerebral (lado frontoparietal derecho)	<i>Rhizopus microsporus</i>	No menciona	Sin recuperación. Muerte	39 años Paciente que consume corticoesteroides Enfermedad de injerto contra huésped.

Continúa...

N°	Autores/ año	N° de casos reportados	Tipo de Leucemia	Zona anatómica afectada	Agente causal	Complicaciones	Recuperación	Información adicional relevante
			LMA	Rino- cerebral, (diseminado)	<i>Rhizomucor spp.</i>	Sin cirugía	Sin recuperación. Muerte	14 años Paciente recibió trasplante de células madre.
			LMA	Rino-orbital	<i>Rhizopus spp.</i>	Sin cirugía	Sin recuperación. Muerte	43 años Paciente en quimioterapia
			LMA	Rino- cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Sin cirugía	Respuesta completa a tratamiento	50 años. Paciente en quimioterapia. Menos de un mes de duración.
			LMA	Rino- cerebral	<i>Orden Mucorales</i>	Sin cirugía	Respuesta completa a tratamiento	65 años Paciente recibió quimioterapia
			LMA	Rino-orbital- cerebral	<i>Rhizopus spp.</i>	Cirugía	Enfermedad estable	51 años Paciente recibió quimioterapia. Mucormicosis durante 8 meses
			LMA	Rino-orbital (seno maxilar izquierdo)	<i>Rhizopus spp.</i>	Cirugía	Respuesta completa a tratamiento	59 años Paciente recibió trasplante de células madre
			LMA	Rino-orbital	<i>Rhizopus microsporus</i>	Cirugía	Respuesta completa a tratamiento	43 años. Neutropenia. Mucormicosis de 4 meses.

LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: Leucemia mieloblástica aguda, LMC: Leucemia mieloblástica crónica, APP: Antecedentes personales patológicos, DM: Diabetes mellitus

ANEXO 3

Matriz de almacenamiento de artículos no seleccionados

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
1	Primaria	Proquest	Abdollahi, A., Shokohi, T., Amirrajab, N., Poormosa, R., Kasiri, A., Motahari, S. J., Ghoreyshi, S. M., Madani, S. A., Nikkhah, M., Ghasemi, M., Vahedi Larijani, L., Didehdar, M., Seifi, Z., Gholinejad, N., & Ilkit, M. (2016). Clinical features, diagnosis, and outcomes of rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A retrospective analysis. <i>Current Medical Mycology</i> , 2(4), 15–23. https://doi.org/10.18869/acadpub.cmm.2.4.15	Fuera del índice de calidad: revista Q4
2	Primaria	Proquest	Augustine, H. F. M., White, C., & Bain, J. (2017). Aggressive combined medical and surgical management of mucormycosis results in disease eradication in 2 pediatric patients. <i>Plastic Surgery</i> , 25(3), 211–217. https://doi.org/10.1177/2292550317716119	Sin ranking para índice de calidad
3	Primaria	Proquest	Baban, T. A., Raad, R. A., Dandachi, D., Kanj, S. S., & Kanafani, Z. A. (2011). Three cases of mucormycosis from the middle east: Different risk factors leading to different outcomes. <i>Journal of Invasive Fungal Infections</i> , 5(4), 118–122. https://doi.org/10.5275/ijcr.2012.02.06	Sin ranking para índice de calidad
4	Primaria	Google académico	Cofré, F., Villarroe, M., Castellón, L., & Santolaya, M. E. (2015). Tratamiento exitoso de una mucormicosis rinocerebral persistente en un paciente pediátrico durante el debut de una leucemia aguda. <i>Revista Chilena de Infectología</i> , 32(4), 458–463. https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000500015	Fuera del índice de calidad: revista Q4
5	Primaria	Google académico	García S, M., Contreras T, V., & Rojas M, B. (2016). Mucormicosis rinossinusal por <i>Mucor hiemalis</i> en una paciente con Leucemia Mieloide aguda. <i>Boletín Micológico</i> , 31(2), 51–58. https://doi.org/10.22370/bolmicol.2016.31.2.493	Sin ranking para índice de calidad
6	Primaria	Google académico	Ferrara, G., Panizo, M., Colmenares, L., & Rodríguez-Adrián, L. (2017). Mucormicosis rinossinusal por <i>Cunninghamella bertholletiae</i> en un paciente con leucemia. A propósito de un caso. <i>Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología</i> , 37(2), 71–74.	Sin ranking para índice de calidad
7	Primaria	Google académico	Pahade, A., Chowdhury, I., Mittal, A. K., & Mowar, A. (2019). Case Report Functional Endoscopic Sinus Surgery for Rhino-orbital mucormycosis in a pediatric patient with Acute Lymphocytic Leukemia- Anaesthetic considerations. <i>Journal of Anaesthesia and Critical Care Case Reports</i> , 5(3), 13–15.	Sin ranking para índice de calidad

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
8	Primario	Google académico	Prado-Calleros, H. M., Fajardo-Dolci, G., Plowes-Hernández, O., & Jiménez-Gutiérrez, C. (2016). Mucormicosis rinoorbitaria. Estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología. <i>Gac Med Mex</i> , 152(6), 770–782. http://dx.doi.org/10.1002/cphc.201600902	Fuera del índice de calidad: revista Q4
9	Secundaria	Google académico	Farmakiotis, D., & Kontoyiannis, D. P. (2016). Mucormycoses. <i>Infectious Disease Clinics of North America</i> , 30(1), 143–163. https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011	Sin ranking para índice de calidad
10	Primaria	Google académico	Florian, J., Díaz, L., Falla-Juárez, M., Zamora, C., & Barsallo, R. (2014). Mucormicosis Rinosinusorbitaria: Presentación de dos casos. <i>Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD</i> , 4(4), 43–46. https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v4i4.14914	Sin ranking para índice de calidad
11	Primaria	Science direct	Toumi, A., Larbi Ammari, F., Loussaief, C., Hadhri, R., Ben Brahim, H., Harrathi, K., Ben Romdhane, F., Koubaa, J., & Chakroun, M. (2012). Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: Five cases. <i>Medicine et Maladies Infectieuses</i> , 42(12), 591–598. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.10.001	Fuera del índice de calidad: revista Q4
12	Primaria/secundaria	Google académico	Valdés de la Torre, G., Martínez Bustamante, M. E., & Morayta Ramírez Corona, A. R. R. (2020). Mucormicosis «rinoorbitaria» en niños con inmunosupresión. <i>Serie de tres casos y revisión de la literatura</i> . 33(1), 49–56. https://doi.org/10.35366/92386	Sin ranking para índice de calidad
13	Secundaria	Science Direct	Wolkow, N., Jakobiec, F. A., Stagner, A. M., Cunnane, M. E., Piantadosi, A. L., Basgoz, N., & Lefebvre, D. (2017). Chronic orbital and calvarial fungal infection with <i>Apophysomyces variabilis</i> in an immunocompetent patient. <i>Survey of Ophthalmology</i> , 62(1), 70–82. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.05.006	Paciente no presenta leucemia
14	Secundaria	Pubmed	Tarkan, Ö., Karagün, B., Özdemir, S., Tuncer, Ü., Sürmelioglu, Ö., Çekiç, E., & Kara, K. (2012). Endonasal treatment of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised pediatric hematology-oncology patients. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> , 76(10), 1458–1464. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.06.021	El artículo habla solo de tratamiento y muy en general de infecciones fúngicas
15	Secundaria	Science Direct	Wali, U., Balkhair, A., & Al-Mujaini, A. (2012). Cerebro-rhino orbital mucormycosis: An update. <i>Journal of Infection and Public Health</i> , 5(2), 116–126. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.01.003	No presenta casos clínicos

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
16	Primaria/ Secundaria	Scopus	Vaughan, C., Bartolo, A., Vallabh, N., & Leong, S. C. (2018). A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis—has anything changed in the past 20 years? In <i>Clinical Otolaryngology</i> (Vol. 43, Issue 6). https://doi.org/10.1111/coa.13175	No presenta casos clínicos
17	Primaria/ Secundaria	Proquest	Sun, H. Y., & Singh, N. (2011). Mucormycosis: Its contemporary face and management strategies. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 11(4), 301–311. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70316-9	El artículo se centra en los posibles tratamientos
18	Primaria/ Secundaria	Pubmed	Smith, A., Thimmappa, V., Shepherd, B., Ray, M., Sheyn, A., & Thompson, J. (2016). Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> , 90, 231–235. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.09.019	El tipo de estudio cumple los criterios de inclusión
19	Primaria/ Secundaria	Pubmed	Kontoyiannis, D. P., & Lewis, R. E. (2011). How I treat mucormycosis. <i>Blood</i> , 118(5), 1216–1224. https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-316430	El tipo de estudio cumple los criterios de inclusión
20	Secundaria	Science Direct	Samaras, K., Markantonatou, A. M., Karapiperis, D., Digonis, P., Kartalis, N., Kostogloudis, N., & Vyzantiadis, T. A. (2019). Saksenaea vasiformis infections: A case of an immunocompetent adult after mild injury and a literature review. <i>Journal de Mycologie Medicale</i> , 29(3), 260–264. https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.06.005	El paciente presenta mucormicosis cutánea en la pierna
21	Secundaria	Science Direct	Ruiz Camps, I., & Salavert Lletí, M. (2018). The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century. <i>Revista Iberoamericana de Micología</i> , 35(4), 217–221. https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.09.001	El artículo no presenta casos clínicos
22	Secundaria	Pubmed	Reid, G., Iii, J. P. L., Fishbein, M. C., & Clark, N. M. (2020). Mucormycosis. <i>Semin Respir Crit Care Med</i> , 1(212). https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992	El artículo no presenta casos clínicos
23	Secundaria	Pubmed	Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global epidemiology of mucormycosis. <i>Journal of Fungi</i> , 5(1). https://doi.org/10.3390/jof5010026	El artículo no presenta casos clínicos
24	Secundaria	Science Direct	Plowes Hernández, O., Prado Calleros, H. M., Soberón Marmisolle Daguere, G. S., & Sadek González, A. (2015). Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia. <i>Acta Otorrinolaringologica Espanola</i> , 66(6), 348–352. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2015.01.007	Todos los casos son de personas con Diabetes Mellitus
25	Secundaria	Science Direct	Bays, D. J., & Thompson, G. R. (2019). Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. <i>Infectious Disease Clinics of North America</i> , 33(2), 545–566. https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.006	El artículo no presenta casos clínicos

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
26	Secundaria	Pubmed	Bhatt, V. R., Viola, G. M., & Ferrajoli, A. (2011). Invasive fungal infections in acute leukemia. <i>Therapeutic Advances in Hematology</i> , 2(4), 231–247. https://doi.org/10.1177/2040620711410098	El artículo no presenta casos clínicos
27	Primaria	Google académico	Bravo, J. H., Agudelo, A. M., Cortés, A., & Matta, L. (2018). Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental. <i>Biomedica</i> , 38(1), 27–31. https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3383	El caso clínico no incluye leucemia
28	Secundaria	Proquest	Caira, M., Trecarichi, E. M., Mancinelli, M., Leone, G., & Pagano, L. (2011). Uncommon mold infections in hematological patients: Epidemiology, diagnosis and treatment. <i>Expert Review of Anti-Infective Therapy</i> , 9(7), 881–892. https://doi.org/10.1586/eri.11.66	El artículo no presenta casos clínicos
29	Secundaria	Science Direct	Carlesse, F., Daudt, L. E., Seber, A., Dutra, Á. P., Melo, A. S. de A., Simões, B., Macedo, Batista, M. V., Loggetto, S., Galvão de Castro Junior, C., & Colombo, A. L. (2019). A consensus document for the clinical management of invasive fungal diseases in patients with hematologic cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. 23(6), 395–409. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.09.005	El artículo no presenta casos clínicos
30	Primaria	Springer	Chakrabarti, A., & Dhaliwal, M. (2013). Epidemiology of mucormycosis in India. <i>Current Fungal Infection Reports</i> , 7(4), 287–292. https://doi.org/10.1007/s12281-013-0152-z	El artículo no presenta casos clínicos
31	Secundaria	Pubmed	Chen, C. Y., Sheng, W. H., Cheng, A., Chen, Y. C., Tsay, W., Tang, J. L., Huang, S. Y., Chang, S. C., & Tien, H. F. (2011). Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 11. https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-250	El artículo no especifica qué casos clínicos son causados por mucormicosis
32	Secundaria	Science Direct	Cornely, O. A., Dannaoui, E., Groll, A. H., Lagrou, K., Chakrabarti, A., Lanternier, F., & Pagano, L. (2014). ESCMID † and ECMM ‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 5–26. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12371	El artículo no presenta casos clínicos
33	Primaria	Springer	Dan, M. (2011). Mucormycosis of the head and neck. <i>Current Infectious Disease Reports</i> , 13(2), 123–131. https://doi.org/10.1007/s11908-010-0162-8	El artículo no presenta casos clínicos

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
34	Secundaria	Science Direct	Douglas, A. P., Chen, S. C. A., & Slavin, M. A. (2016). Emerging infections caused by non-Aspergillus filamentous fungi. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 22(8), 670–680. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.011	El artículo no presenta casos clínicos
35	Primaria	Pubmed	Dworsky, Z. D., Bradley, J. S., Brigger, M. T., Pong, A. L., & John Kuo, D. (2017). Multimodal treatment of rhinocerebral mucormycosis in a pediatric patient with relapsed pre-B acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> , 37(6), 555–558. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001839	El caso clínico se enfoca en tratamiento de mucormicosis
36	Primaria	Scopus	Egelund, E. F., Egelund, T. A., Ng, J. S., Wassil, S. K., & Peloquin, C. A. (2013). Posaconazole pharmacokinetics in a 2-year-old boy with rhino-cerebral- orbital zygomycosis. <i>Pharmacotherapy</i> , 33(1), e1–e8. https://doi.org/10.1002/phar.1172	El caso clínico se enfoca en tratamiento de mucormicosis
37	Secundaria	Pubmed	Farmakiotis, D., & Kontoyiannis, D. P. (2016). Mucormycoses. <i>Infectious Disease Clinics of North America</i> , 30(1), 143–163. https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011	El artículo no presenta casos clínicos
38	Secundaria	Proquest	Fung, M., Babik, J., Humphreys, I. M., & Davis, G. E. (2019). Diagnosis and Treatment of Acute Invasive Fungal Sinusitis in Cancer and Transplant Patients. <i>Current Infectious Disease Reports</i> , 21(12), 1–11. https://doi.org/10.1007/s11908-019-0707-4	El artículo no presenta casos clínicos
39	Secundaria	Pubmed	Alsubaie, M. A., Alghamdi, S. A., Alghamdi, S. A., Abdelaal, A. M., & Satti, M. B. (2018). Rhino-orbital-cerebral mucormycosis causing orbital apex syndrome and blindness. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> , 12(4), ND01–ND03. https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/31859.11389	El artículo no presenta casos clínicos
40	Secundaria	Pubmed	Gomes, M. Z. R., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2011). Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, -Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species. <i>Clinical Microbiology Reviews</i> , 24(2), 411–445. https://doi.org/10.1128/CMR.00056-10	El artículo no presenta casos clínicos
41	Secundaria	Pubmed	Hartnett, K. P., Jackson, B. R., Perkins, K. M., Glowicz, J., Kerins, J. L., Black, S. R., Lockhart, S. R., Christensen, B. E., & Beer, K. D. (2019). A guide to investigating suspected outbreaks of mucormycosis in healthcare. <i>Journal of Fungi</i> , 5(3). https://doi.org/10.3390/jof5030069	El artículo no presenta casos clínicos

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
42	Secundaria	Pubmed	Hassan, M. I. A., & Voigt, K. (2019). Pathogenicity patterns of mucormycosis: Epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. <i>Medical Mycology</i> , 57, S245–S256. https://doi.org/10.1093/mmy/myz011	El artículo no presenta casos clínicos
43	Secundaria	Science Direct	Kyvernitakis, A., Torres, H. A., Jiang, Y., Chamilos, G., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2016). Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 22(9), 811.e1-811.e8. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.029	El caso clínico se enfoca en tratamiento de mucormicosis
44	Primaria/Secundaria	Springer	Lyons, J. L. (2013). CNS mold infections. <i>Current Infectious Disease Reports</i> , 15(6), 569–575. https://doi.org/10.1007/s11908-013-0376-7	El artículo no presenta casos clínicos
45	Primaria/Secundaria	Science Direct	Mignogna, M. D., Fortuna, G., Leuci, S., Adamo, D., Ruoppo, E., Siano, M., & Mariani, U. (2011). Mucormycosis in immunocompetent patients: A case-series of patients with maxillary sinus involvement and a critical review of the literature. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 15(8), e533–e540. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.02.005	El artículo no presenta casos clínicos
46	Secundaria	Springer	Muszewska, A., Pawłowska, J., & Krzyściak, P. (2014). Biology, systematics, and clinical manifestations of Zygomycota infections. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 33(8), 1273–1287. https://doi.org/10.1007/s10096-014-2076-0	El artículo no presenta casos clínicos
47	Secundaria	Pubmed	Pilmis, B., Alanio, A., Lortholary, O., & Lanternier, F. (2018). Recent advances in the understanding and management of mucormycosis. <i>F1000Research</i> , 7(0), 1–8. https://doi.org/10.12688/f1000research.15081.1	Es una revisión en general No hay casos clínicos
48	Secundaria	Proquest	Trobisch, A., Marterer, R., Gorkiewicz, G., Flaschberger, S., Lackner, H., Seidel, M., Sperl, D., Karastaneva, A., M., Urban, C., Benesch, M., & Strenger, V. (2020). Invasive mucormycosis during treatment for acute lymphoblastic leukaemia—successful management of two life-threatening diseases. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 28(5), 2157–2161. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04962-3	Zona anatómica afectada no cumple criterios de inclusión
49	Secundaria	Scopus	Pana, Z. D., Seidel, D., Skiada, A., Groll, A. H., Petrikos, G., Cornely, O. A., Roilides, E., Kindo, A., Núñez, A. A., Henrique, H., Carlesse, F., Chander, J., Lass-Flörl, C., Dupont, B., Heinz, W., Klimko, N., Khostelidi, S., Lagrou, K., Pagano, L., ... Zimmerli, S. (2016). Invasive mucormycosis in children: An epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 16(1), 1–9. https://doi.org/10.1186/s12879-016-2005-1	No se especifica el tipo de enfermedad hematológica.

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
50	Secundaria	Pubmed	Noorifard, M., Sekhavati, E., Jalaei Khoo, H., Hazraty, I., & Tabrizi, R. (2015). Epidemiology and clinical manifestation of fungal infection related to Mucormycosis in hematologic malignancies. <i>Journal of Medicine and Life</i> , 8(Spec Iss 2), 32–37.	No se especifica el lugar de infección fúngica.
51	Secundaria	Proquest	Sravani, T., Uppin, S. G., Uppin, M. S., & Sundaram, C. (2014). Rhinocerebral mucormycosis: Pathology revisited with emphasis on perineural spread. <i>Neurology India</i> , 62(4), 383–386. https://doi.org/10.4103/0028-3886.141252	No especifica sitio de infección, complicaciones, recuperación y agente causal
52	Secundaria	Pubmed	Lien, M. Y., Chou, C. H., Lin, C. C., Bai, L. Y., Chiu, C. F., Yeh, S. P., & Ho, M. W. (2018). Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. <i>PLoS ONE</i> , 13(6), 1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197851	No especifica sitio de infección, complicaciones, recuperación y agente causal
53	Secundaria	Google Académico	Kyvernitakis, A., Torres, H. A., Jiang, Y., Chamilos, G., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2016). Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 22(9), 811.e1-811.e8. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.029	No se especifica sitio de infección y agente causal de cada paciente.
54	Secundaria	Pubmed	Klimko, N., Khostelidi, S., Shadrivova, O., Volkova, A., Popova, M., Uspenskaya, O., Shneyder, T., Bogomolova, T., Ignatyeva, S., Zubarovskaya, L., & Afanasyev, B. (2019). Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. <i>Medical Mycology</i> , 57, S138–S144. https://doi.org/10.1093/mmy/myy116	No se especifica sitio de infección y agente causal de cada paciente.
55	Secundaria	Pubmed	Ghabrial, R., Ananda, A., van Hal, S. J., Thompson, E. O., Larsen, S. R., Heydon, P., Gupta, R., Cherepanoff, S., Rodriguez, M., & Halmagyi, G. M. (2018). Invasive Fungal Sinusitis Presenting as Acute Posterior Ischemic Optic Neuropathy. <i>Neuro-Ophthalmology</i> , 42(4), 209–214. https://doi.org/10.1080/01658107.2017.1392581	El patógeno identificado no es un hongo del orden Mucorales.
56	Secundaria	Science Direct	Alejandro, A., de la Torre González, C., Edgar, M., & Perla, V. (2020). Factors associated with all-cause mortality in pediatric invasive fungal rhinosinusitis. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> , 129(July 2019), 109734. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109734	No especifica sitio de infección ni otros datos clínicos relevantes

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
57	Secundaria	Science Direct	Artal, R., Ágreda, B., Serrano, E., Alfonso, J. I., & Vallés, H. (2010). Mucormicosis rinocerebral: A propósito de ocho casos. <i>Acta Otorrinolaringologica Espanola</i> , 61(4), 301–305. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2010.01.003	No hay información suficiente de los 8 casos y no identifica el patógeno
58	Primaria	Pubmed	Badiee, P., Jafarpour, Z., Alborzi, A., Haddadi, P., Rasuli, M., & Kalani, M. (2012). Orbital mucormycosis in an immunocompetent individual. <i>Iranian Journal of Microbiology</i> , 4(4), 210–214.	El paciente no presenta leucemia
59	Secundaria	Springer	Bakhshae, M., Bojdi, A., Allahyari, A., Majidi, M. R., Tavakol, S., Najafzadeh, M. J., & Asghari, M. (2016). Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 18 cases. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> , 273(12), 4281–4287. https://doi.org/10.1007/s00405-016-4109-z	No especifica el sitio anatómico de la infección para cada caso
60	Secundaria	Scopus	Bellazreg, F., Hattab, Z., Meksi, S., Mansouri, S., Hachfi, W., Kaabia, N., Ben Said, M., & Letaief, A. (2015). Outcome of mucormycosis after treatment: Report of five cases. <i>New Microbes and New Infections</i> , 6, 49–52. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2014.12.002	El sitio anatómico no corresponde a los factores de inclusión
61	Secundaria	Proquest	Camara-Lemarrroy, C. R., González-Moreno, E. I., Rodríguez-Gutiérrez, R., Rendón-Ramírez, E. J., Ayala-Cortés, A. S., Fraga-Hernández, M. L., García-Labastida, L., & Galarza-Delgado, D. Á. (2014). Clinical features and outcome of mucormycosis. <i>Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases</i> , 2014. https://doi.org/10.1155/2014/562610	Los casos presentados no diferencian: sitio anatómico, tipo de leucemia e identificación del patógeno, presenta de manera general
62	Secundaria	Springer	Claustre, J., Larcher, R., Jouve, T., Truche, A. S., Nseir, S., Cadiet, J., Zerbib, Y., Lautrette, A., Constantin, J. M., Charles, P. E., Daubin, C., Coudroy, R., Dellamonica, J., Argaud, L., Phelouzat, P., Contou, D., Pocquet, J., Voiriot, G., Navellou, J. C., ... Terzi, N. (2020). Mucormycosis in intensive care unit: surgery is a major prognostic factor in patients with hematological malignancy. <i>Annals of Intensive Care</i> , 10(1). https://doi.org/10.1186/s13613-020-00673-9	Los casos presentados no diferencian: sitio anatómico, tipo de leucemia e identificación del patógeno, presenta de manera general

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
63	Secundaria	Science Direct	Concepcion, N. D. P., Romberg, E. K., Phillips, G. S., Lee, E. Y., & Laya, B. F. (2020). Imaging Assessment of Complications from Transplantation from Pediatric to Adult Patients: Part 2: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Radiologic Clinics of North America</i> , 58(3), 569–582. https://doi.org/z	No presenta casos clínicos específicos con los criterios de inclusión.
64	Primaria	Pubmed	Abela, L., Toelle, S. P., Hackenberg, A., Scheer, I., Güngör, T., & Plecko, B. (2013). Fatal outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis due to bilateral internal carotid occlusion in a child after hematopoietic stem cell transplantation. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> , 32(10), 1149–1150. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829e69e7	Documento duplicado en la base de datos
65	Secundaria	Pubmed	Andreani, G., Fadda, G., Gned, D., Dragani, M., Cavallo, G., Monticone, V., Morotti, A., De Gobbi, M., Guerrasio, A., Barbui, A. M., D'Avolio, A., & Cilloni, D. (2019). Rhino-orbital-cerebral mucormycosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and isavuconazole therapeutic drug monitoring during intestinal graft versus host disease. <i>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases</i> , 11(1), 6–11. https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.061	Documento duplicado en la base de datos
66	Primaria	Science Direct	Artal, R., Ágreda, B., Serrano, E., Alfonso, J. I., & Vallés, H. (2010). Mucormicosis rinocerebral: A propósito de ocho casos. <i>Acta Otorrinolaringologica Espanola</i> , 61(4), 301–305. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2010.01.003	Documento duplicado en la base de datos
67	Secundario	Pubmed	Chen, C. Y., Sheng, W. H., Cheng, A., Chen, Y. C., Tsay, W., Tang, J. L., Huang, S. Y., Chang, S. C., & Tien, H. F. (2011). Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 11. https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-250	Documento duplicado en la base de datos
68	Primario	Springer	Claustre, J., Larcher, R., Jouve, T., Truche, A. S., Nseir, S., Cadiet, J., Zerbib, Y., Lautrette, A., Constantin, J. M., Charles, P. E., Daubin, C., Coudroy, R., Dellamonica, J., Argaud, L., Phelouzat, P., Contou, D., Pocquet, J., Voiriot, G., Navellou, J. C., ... Terzi, N. (2020). Mucormycosis in intensive care unit: surgery is a major prognostic factor in patients with hematological malignancy. <i>Annals of Intensive Care</i> , 10(1). https://doi.org/10.1186/s13613-020-00673-9	Documento duplicado en la base de datos

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
69	Secundario	Springer	Dan, M. (2011). Mucormycosis of the head and neck. <i>Current Infectious Disease Reports</i> , 13(2), 123–131. https://doi.org/10.1007/s11908-010-0162-8	Documento duplicado en la base de datos
70	Secundario	Springer	de Almeida Júnior, J. N., Ibrahim, K. Y., Del Negro, G. M. B., Bezerra, E. D., Duarte Neto, A. N., Batista, M. V., Siciliano, R. F., Giudice, M. C., Motta, A. L., Rossi, F., Pierrotti, L. C., Freire, M. P., Bellesso, M., Pereira, J., Abdala, E., & Benard, G. (2016). Rhizopus arrhizus and Fusarium solani Concomitant Infection in an Immunocompromised Host. <i>Mycopathologia</i> , 181(1–2), 125–129. https://doi.org/10.1007/s11046-015-9936-8	Documento duplicado en la base de datos
71	Primario	Pubmed	Gamaletsou, M. N., Sipsas, N. V., Roilides, E., & Walsh, T. J. (2012). Rhino-Orbital-Cerebral mucormycosis. <i>Current Infectious Disease Reports</i> , 14(4), 423–434. https://doi.org/10.1007/s11908-012-0272-6	Documento duplicado en la base de datos
72	Secundario	Pubmed	Ghabrial, R., Ananda, A., van Hal, S. J., Thompson, E. O., Larsen, S. R., Heydon, P., Gupta, R., Cherepanoff, S., Rodriguez, M., & Halmagyi, G. M. (2018). Invasive Fungal Sinusitis Presenting as Acute Posterior Ischemic Optic Neuropathy. <i>Neuro-Ophthalmology</i> , 42(4), 209–214. https://doi.org/10.1080/01658107.2017.1392581	Documento duplicado en la base de datos
72	Secundario	Scopus	Kumar, R., Lakhani, N. A., & Narsinghani, U. (2015). Progressive left-sided facial swelling and proptosis. <i>Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology</i> , 26(2), 95–96. https://doi.org/10.1155/2015/247950	Documento duplicado en la base de datos
74	Secundario	Science Direct	Plowes Hernández, O., Prado Calleros, H. M., Soberón Marmissolle Daguere, G. S., & Sadek González, A. (2015). Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia. <i>Acta Otorrinolaringologica Espanola</i> , 66(6), 348–352. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2015.01.007	Documento duplicado en la base de datos
75	Secundario	Google académico	Prado-Calleros, H. M., Fajardo-Dolci, G., Plowes-Hernández, O., & Jiménez-Gutiérrez, C. (2016). Mucormicosis rinoorbitaria. Estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología. <i>Gac Med Mex</i> , 152(6), 770–782. http://dx.doi.org/10.1002/cphc.201600902	Documento duplicado en la base de datos

N°	Fuente de información	Base de datos	Referencia bibliográfica	Argumento por el cual el artículo no fue seleccionado
76	Primario	Pubmed	Raab, P., Sedlacek, L., Buchholz, S., Stolle, S., & Lanfermann, H. (2017). Imaging Patterns of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in Immunocompromised Patients: When to Suspect Complicated Mucormycosis. <i>Clinical Neuroradiology</i> , 27(4), 469–475. https://doi.org/10.1007/s00062-017-0629-1	Documento duplicado en la base de datos
77	Secundaria	Google académico	Valdés de la Torre, G., Martínez Bustamante, M. E., & Morayta Ramírez Corona, A. R. R. (2020). <i>Mucormicosis «rinoorbitaria» en niños con inmunosupresión. Serie de tres casos y revisión de la literatura</i> . 33(1), 49–56. https://doi.org/10.35366/92386	Documento duplicado en la base de datos
78	Secundaria	Science Direct	Wali, U., Balkhair, A., & Al-Mujaini, A. (2012). Cerebro-rhino orbital mucormycosis: An update. <i>Journal of Infection and Public Health</i> , 5(2), 116–126. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.01.003	Documento duplicado en la base de datos