https://doi.org/10.52979/raoa.1100851.1168

Mucormicosis asociada a COVID-19. Revisión de la literatura para odontólogos

COVID-19 associated mucormycosis. Literature review for dentists

Presentado: 18 de junio de 2021 Aceptado: 27 de junio de 2022 Publicado: 29 de agosto de 2022

María E. Pomarada, © Lelia I. Ramirez, © Ana E. Rea, © Sergio D. Morales, © Rodrigo I. Cohen, © Viviana E. Karaben ©

Cátedra de Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

Resumen

La mucormicosis es una infección fúngica rara, con alta morbilidad y mortalidad. Se presenta principalmente en pacientes con diabetes mellitus no controlada, inmunocomprometidos, con tratamiento crónicos con esteroides, entre otros.

Actualmente, se cree que la pandemia de COVID-19 y los tratamientos con corticosteroides podrían estar implicados en el aumento de casos de esta micosis.

Este hongo invade el sistema vascular, ocluyendo el flujo sanguíneo arterial y generando una rápida trombosis e isquemia, lo que provoca la necrosis de los tejidos duros y blandos, con invasión rápida a los tejidos circundantes.

Hay varias formas clínicas. En la cavidad bucal se presenta la variante rino-orbito-cerebral, que afecta el paladar en forma de lesión eritematosa o grisácea que puede progresar hacia la formación de una masa necrótica o ulceración con muy escaso sangrado de mucosa. Se manifiesta con síntomas típicos de una rinosinusitis con fiebre y dolor en las piezas dentarias superiores.

El tratamiento consta de tres pilares fundamentales: el diagnóstico, un manejo adecuado de las comorbilidades y la combinación de las terapias antifúngica y quirúrgica.

Desde el año 2020, la mucormicosis asociada a COVID-19 pasó a ser un evento de notificación obligatoria inmediata al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) mediante el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA).

Es importante destacar que se han reportado casos de mucormicosis luego de extracciones dentales; lo que impulsa a afianzar los conocimientos sobre esta enfermedad, extremar las medidas preventivas e incentivar el diagnóstico precoz en la atención odontológica, debido a la rapidez en la evolución de la patología.

Palabras clave: Cigomicosis, infecciones fúngicas, odontología.

Abstract

Mucormycosis is a rare fungal infection, with high morbidity and mortality. It occurs mainly in patients with uncontrolled diabetes mellitus, immunocompromised, on chronic treatment with steroids, among others.

Currently, it is believed that the COVID-19 pandemic and the corticosteroid treatments could be one of the causes of increased cases.

This fungus invades the vascular system, occluding arterial blood flow and generating rapid thrombosis and ischemia, which causes necrosis of hard and soft tissues, with rapid invasion to the surrounding tissues.

There are several clinical forms. In the oral cavity, the rhino-orbito-cerebral variant presents itself affecting the palate in the form of an erythematous or grayish lesion that can progress towards the formation of a necrotic mass or ulceration with very little mucosal bleeding. It manifests itself with typical symptoms of rhinosinusitis, with fever and pain in the upper teeth.

The treatment consists of three fundamental pillars: diagnosis, proper management of comorbidities and the combination of antifungal and surgical therapies.

Since 2020, COVID-19 associated mucormycosis became an event of mandatory immediate notification to the National Health Surveillance System (SNVS2.0,) through the Argentina Integrated Health Information System (SISA).

It is important to emphasize that mucormycosis cases had been reported following tooth extractions, which drives to strengthen knowledge about this disease, extreme preventive measures and encourage early diagnosis in dental care, due to the speed of the evolution of the pathology.

Keywords: Dentistry, fungal infections, zygomycosis.

Introducción

La mucormicosis o cigomicosis es una infección fúngica angioinvasiva de curso agudo, que provoca necrosis difusas no supurantes, gran destrucción tisular y es frecuentemente mortal. Es considerada una micosis rara con alta morbilidad y mortalidad.²

Su relevancia actual se basa en dos aspectos: el incremento de casos reportados en los últimos años -por el cual se la considera una infección emergente-y su elevada mortalidad global (entre el 30 y el 60% de los casos), que alcanza valores entre el 58 y el 100% en los casos de mucormicosis diseminadas.³⁻⁵

Se manifiesta en pacientes con diabetes mellitus (DM), cetoacidosis diabética, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, inmunosupresión iatrogénica, pacientes oncohematológicos (principalmente con trasplantes alogénicos de médula ósea), trasplantados de órganos sólidos y actualmente también en pacientes con COVID-19.6

La Organización Panamericana de la Salud⁷ emitió una alerta epidemiológica el 11 de junio de 2021 debido al aumento de casos de mucormicosis asociados a COVID-19 en personas con DM y tratadas con esteroides, principalmente en la India. Se han realizado reportes de pacientes con mucormicosis en varias partes del mundo; que en algunos casos se ha manifestado luego de una extracción dental.⁸⁻¹¹

Es por ello que se realiza esta revisión de la literatura; con el propósito de lograr un informe actualizado y conciso sobre esta patología y establecer las consideraciones a tener en cuenta en el campo de la odontología.

Desarrollo

Etiología

La mucormicosis es causada por hongos saprófitos de la clase Zygomycetes del orden Mucorales. Los géneros más comunes son *Mucor*, *Rhizomucor y Rhizopus*, este último es el responsable de más del 70% de los casos de la infección. ^{12,13} *Rhizopus homothallicus*, *Thamnostylum lucknowense*, *Mucor irregularis* y *Saksenaea erythrospora* son algunas de las nuevas especies emergentes. ¹²

Epidemiología

Debido a la baja frecuencia de la enfermedad es difícil realizar ensayos clínicos, por lo que la mayor parte de los datos disponibles con respecto a su epidemiología, diagnosis, y tratamiento surgen de informes de series de casos. ¹⁴ Hay pocos datos poblacionales, lo que hace difícil medir con exactitud su incidencia, pero múltiples estudios manifiestan que está en aumento. ¹²

La incidencia de las mucormicosis varía dependiendo del área geográfica y del periodo de estudio. ^{3,15-17} La incidencia anual en España en 2005 fue de 0,43 casos por millón de habitantes y 0,62 casos por cada 100.000 admisiones hospitalarias; en Francia aumentó de 0,7 casos por millón de habitantes en 1997 a 1,2 casos en 2006; en Bélgica, la incidencia anual se multiplicó por 10 en una década. ¹⁸⁻²⁰ Estos aumentos en las últimas décadas se deben principalmente al crecimiento del número de pacientes gravemente inmunodeprimidos. ^{4,19}

Supone el 1,6% de todas las infecciones fúngicas invasivas, y ocupa el cuarto lugar en frecuencia dentro de las infecciones fúngicas sistémicas (luego de la candidiasis, la aspergilosis y la criptococosis). Las enfermedades fúngicas invasivas causadas por *Scedosporium, Fusarium, Rhizopus, Mucor o Lichtheimia* han aumentado en frecuencia y gravedad en las últimas décadas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Estos hongos patógenos pueden afectar también a individuos inmunocompetentes; especialmente después de catástrofes naturales como terremotos, maremotos o inundaciones, y en el caso de heridas de combate en conflictos armados. 14,21

Si bien actualmente hay un aumento de los casos de mucormicosis en todo el mundo, parecen existir diferencias epidemiológicas entre los países desarrollados y los países en desarrollo. En el segundo grupo, especialmente en India, la prevalencia de mucormicosis es aproximadamente 80 veces mayor que en los países desarrollados (aproximadamente 0,14 casos por cada mil habitantes). La DM es la principal enfermedad subyacente a nivel mundial, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. 12,22 En países desarrollados, la mucormicosis sigue siendo infrecuente y las enfermedades subvacentes más comunes son las neoplasias hematológicas y los trasplantes.¹⁴ Si bien la mayor parte de los casos reportados se manifestaron en pacientes inmunodeprimidos, también afectaron a pacientes sin inmunodeficiencias. 7,23-27

En Argentina no se dispone de datos poblacionales oficiales, pero se han encontrado varios estudios de casos realizados en Buenos Aires en los últimos 20 años. Se publicaron estudios de tres casos entre 1982 y 2004, cinco entre 1980 y 1997 y siete entre 2005 y 2010.^{28,29} Otro estudio más reciente, realizado también en Buenos Aires, registró tres casos entre 2014 y 2018, que tuvieron manifestaciones clínicas orales (una úlcera en el paladar duro, algia facial y halitosis).³⁰

El 14 de marzo de 2020, a través de la Resolución 680/2020³¹, el Ministerio de Salud de la Nación argentina incorporó al COVID-19 en el régimen legal de enfermedades de notificación obligatoria (régimen establecido por la Ley N° 15.465). Esta resolución establece que debe notificarse del curso de la enfermedad "en todas sus etapas, desde la sospecha de caso hasta el seguimiento de su evolución". En virtud de ello, la mucormicosis asociada a COVID-19 pasó a ser un evento de notificación obligatoria inmediata al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) mediante el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA).

Patogenia

Los Mucorales son hongos de distribución universal, la mayoría son saprófitos. Su hábitat natural es la materia orgánica en descomposición; aparecen comúnmente en frutas, verduras y excrementos.³² Pueden colonizar las mucosas, la piel y el tubo digestivo en animales, pero no producen ningún tipo de infección o invasión a menos que haya un factor predisponente en el huesped.^{2,11} Causan infecciones tanto en animales (más frecuentemente en bovinos), como también en el ser humano.³³

No forman parte de la flora microbiana residente del hombre; su puerta de entrada habitual es la vía aérea.^{2,34} Pueden ingresar por inhalación de esporangiosporas fúngicas o por ingestión tras la colonización de alimentos, materia orgánica o agua contaminada; por infecciones nosocomiales; por contaminación ambiental o instrumental; o por inoculación directa de organismos en la piel interrumpida o la mucosa del tracto gastrointestinal.^{35,36}También se han reportado casos luego de una extracción dental en pacientes diabéticos no controlados.⁸⁻¹¹

Diagnóstico

Realizar el diagnóstico temprano es muy importante para el pronóstico de esta enfermedad.⁵ El reconocimiento de los factores de riesgo y la rápida

evaluación de la sintomatología clínica son los principales parámetros para considerar.

Las pruebas serológicas no han demostrado ser de utilidad ya que los hemocultivos tienen escasa sensibilidad y el rendimiento del cultivo de biopsias de vías respiratorias es bajo (30%). Por ello, ante la mínima sospecha clínica es necesario realizar de manera inmediata una biopsia de las lesiones. Cuando se utiliza la tinción con blanco de calcoflúor, el examen microscópico directo es una técnica específica sencilla de realizar, rápida, sensible y de bajo costo.¹

El diagnóstico definitivo se basa en la observación microscópica y el aislamiento del agente causal mediante el cultivo microbiológico de las lesiones biopsiadas o tratadas mediante una extracción quirúrgica. ^{15, 23}

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer un diagnóstico diferencial morfológico e histopatológico con otras especies de hongos filamentosos como el *Aspergillus* sp. y *Fusarium* sp.. Clínicamente, debe diferenciarse de las infecciones por *Pseudomona aeuruginosa*. ¹²

En la práctica maxilofacial, la mucormicosis se puede presentar como osteomielitis cuando se encuentra hueso expuesto (necrosis maxilar), por lo que se requiere un diagnóstico diferencial para descartar osteomielitis bacteriana, tumores malignos de glándulas salivales, herpes zóster, trauma, enfermedades granulomatosas crónicas, isquemia local crónica e infecciones específicas de la región. 10,37

Manifestaciones clínicas

Las mucormicosis son infecciones generalmente agudas. En un principio, la mayoría de los pacientes presentan síntomas típicos de una rinosinusitis aguda bacteriana, pero luego se deterioran rápidamente y no responden a la terapia antimicrobiana.²⁴

Se han descrito seis formas de presentación clínica basadas en su localización anatómica: 1) rino-órbito-cerebral (ROC), 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) abdomino-pélvica o gastro-intestinal, 5) diseminada, y 6) una miscelánea de otras formas (endocarditis, osteomielitis, miocarditis, meningitis, absceso cerebral, endoftalmitis, cistitis, etc.)^{38,39}

Existe una relación entre algunas condiciones predisponentes y la localización de las distintas formas clínicas: en pacientes con tratamiento de corticoides se observan más las formas clínicas 2, 1 y 5; en los pacientes con diabetes o cetoacidosis diabética las formas 1, 2 y 3; y en pacientes sin condiciones subyacentes las formas 3, 2 y 1.⁴⁰ Las características

clínicas dependen del tipo de compromiso, pero las más habituales son fiebre, sinusitis, proptosis, cefalea y parálisis de nervios craneales.⁹

Song et al.39 realizaron una revisión de casos clínicos en el año 2017. Sobre 174 casos de mucormicosis, detectaron que la forma clínica más frecuente fue la ROC (33,3%), seguida de la pulmonar (25,9%). La mucormicosis de tipo ROC es la de mayor interés odontológico por la región en la que se producen los signos clínicos más relevantes. La espora inhalada infecta la cavidad nasal, los senos paranasales y la mucosa palatina; se expande a lo largo de los vasos y los nervios, pudiendo alcanzar la órbita, la fosa pterigopalatina, la fosa craneal media y el seno cavernoso, e incluso llegar al cerebro.³² Esta patología es llamada vulgarmente "hongo negro", porque la úlcera necrótica con escara negruzca (cutánea o mucosa) es la lesión más característica de la enfermedad v debe ser un signo de alerta en todo paciente con factores de riesgo.14,21

En un examen físico, el paladar y los cornetes pueden tener un aspecto gris o eritematoso, que puede progresar hacia la formación de una masa necrótica o ulceración. Pese a ello, la mucosa sangra muy escasamente por la trombosis vascular. Las zonas necróticas en la cavidad nasal, el paladar o en la cara son signos iniciales que se presentan sólo en 50% de los pacientes.³²

García *et al.*⁴¹ elaboran un listado de síntomas y signos de mucormicosis ROC crónica y su porcentaje de presentación. Se observa que la escara en paladar se presentó en un 5 al 14% de los casos, del 0,5 al 3,5% indicaron dolor dental, del 3 al 22% tuvieron algia facial y del 27 al 34% presentaron edema facial. Es importante destacar que los síntomas y signos de esta afección pueden ser similares en la forma aguda y crónica, la diferencia está en el tiempo de presentación.⁴¹

Causado por el edema cerebral y el compromiso vascular, el compromiso neurológico se expresa como cefalea, diplopía, algia facial, dolor maxilar unilateral, parestesias faciales, parálisis de los nervios craneanos II, III, IV y VII y compromiso de conciencia en grado variable, yendo de letargia a coma.^{11,41}

Otros síntomas relacionados son el dolor facial (maxilar, periorbitario o retroorbitario), rinorrea purulenta, epistaxis e hipoestesia nasal. En casos avanzados también puede presentarse cefalea y letargia. Los signos acompañantes son la visión borrosa, diplopía, proptosis, amaurosis unilateral o bilateral y convulsiones o alteración de conciencia. Una vez instalado el cuadro, se describe una tríada clásica

constituida por: ceguera, oftalmoplejía y celulitis periorbitaria.³⁹ Las complicaciones incluyen trombosis de vasos intracraneanos (seno cavernoso, arteria carótida interna y vena yugular), infarto y necrosis de tejido cerebral.³⁹

Factores predisponentes y pacientes de riesgo

La mucormicosis generalmente aparece en pacientes inmunodeprimidos y/o con factores predisponentes. ^{6,23,24,42-45} El uso de drogas intravenosas, las quemaduras, los politraumatismos, la desnutrición grave, la neutropenia inducida por quimioterapia, entre otros, son factores predisponentes. ²⁸⁻³⁰

Los pacientes con enfermedades inmunodepresoras (hemopatías malignas, leucemias, linfomas, etc.), que reciben tratamiento con dosis elevadas de corticosteriodes (trasplante de médula ósea o de órgano sólido, etc.), con DM no controlada o con insuficiencia renal crónica son pacientes de riesgo.²⁵⁻²⁷Actualmente se ha incluido a los pacientes de COVID-19 dentro de los de riesgo.⁹

Esta asociación entre esta micosis poco frecuente y los pacientes con COVID-19 se explica por el hecho de que entre el 70 y el 80% de los pacientes con mucormicosis padecen DM y tienen mayor predisposición a padecer complicaciones más graves y letales en el curso de la enfermedad.^{32,46}

Si la DM no está controlada y se presenta con cetoacidosis, la diseminación del hongo es más rápida, pues los organismos *Rhizopus* proliferan en ambientes ácidos con presencia de cuerpos cetónicos gracias a la enzima cetona reductasa.⁴⁵⁻⁴⁸ Es por ello que la sepsis y la uremia, ambas productoras de acidosis, también predisponen a la infección fungica.¹³

La mucormicosis es una de las "infecciones señales" -o patognomónicas- de la DM.⁴⁹ La microangiopatía en estos pacientes aumenta la isquemia local y predispone a la infección de las hifas, provocando infartos y necrosis de los tejidos, creando el medio propicio para la proliferación del hongo y deteriorando la función de los leucocitos.⁴⁸

A su vez, la cetoacidosis diabética favorece la concentración de Fe₂⁺ libre en suero que estimula, aún más, el transporte de los Mucorales, incrementando su patogenia y crecimiento.⁵⁰ Se ha observado en estudios aleatorizados y controlados una asociación entre niveles altos de hierro y una mayor mortalidad en infecciones por mucormicosis.⁵¹ Es por ello que se considera de riesgo a aquellos pacientes con sobrecarga de hierro, con o sin tratamiento con deferoxamina, y se recomienda restringir la ingesta de hierro y sus derivados.^{23,51}

Sumado a esto, los pacientes diabéticos presentan una disfunción inmunitaria innata y celular, y también trastornos de las barreras epiteliales, proporcionando un medio interno rico en sustrato energético para los patógenos, lo que aumenta la susceptibilidad a enfermedades infecciosas.⁵²

Si tenemos en cuenta el estrés inducido por la pandemia, se obtiene un factor precipitante de complicaciones hiperglucémicas agudas en personas con diabetes preestablecidas, propiciando un medio ideal para infecciones como la mucormicosis.^{46,53}

Una revisión realizada en 2021⁵⁴ sobre las manifestaciones craneomaxilofaciales del COVID-19 y el artículo de Gangneux *et al.*⁵⁵ indican que la inmunidad deteriorada en los pacientes forma un entorno propicio para las coinfecciones fúngicas; sobre todo si el tratamiento para la enfermedad incluye el uso de corticosteroides, lo que predispone aún más a estas infecciones por hongos.⁵⁶⁻⁵⁸

Tratamiento

El tratamiento consta de tres pilares fundamentales: el diagnóstico, el manejo adecuado de las comorbilidades y las terapias antifúngica y quirúrgica combinadas. La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la enfermedad. ^{38,47,59} La disminución del uso de inmunosupresores y esteroides, como también la normalización de glucemias y el pH -si existiera acidosis- en los pacientes diabéticos, son factores cruciales.

Como terapia antifúngica sistémica, el fármaco de elección es anfotericina B por vía intravenosa. La forma liposomal disminuye la toxicidad renal y tiene una mejor penetración en los tejidos, por lo que, comparada con la anfotericina B convencional, puede administrarse por un período más largo con un perfil de efectos secundarios más favorable. ^{60,61}

También se utilizan triazoles como el posaconazol o isavuconazol, aunque no se recomiendan como tratamiento primario para la mucormicosis. ⁶² Pueden ser usados como tratamiento de apoyo cuando los pacientes son intolerantes a la anfotericina B o para los que su uso está limitado por la nefrotoxicidad. ⁶¹ Como tratamiento alternativo se ha utilizado el oxígeno hiperbárico. ^{28,62}

Hay estudios que reportan que la combinación de un tratamiento antifúngico y un tratamiento quirúrgico agresivo está asociada a la disminución de la tasa de mortalidad a los 90 días. ^{59,63,64} La cirugía se realiza cuando el tratamiento conservador por sí solo no es efectivo; esto ocurre cuando la trombosis vascular y la necrosis de los tejidos dificulta la llegada de la medicación a la zona de la infección. ⁶³

Evolución y pronóstico

El factor más relevante para el pronóstico es el grado de la enfermedad subyacente. Un tratamiento asertivo, el tratamiento antifúngico precoz y el desbridamiento quirúrgico agresivo en la forma indicada son las acciones más importantes para mejorar la evolución de la infección. Los factores que indican mal pronóstico incluyen afección intracraneal, hemiplejia, hemiparesia, afección bilateral de senos paranasales, úlceras palatinas, necrosis facial e invasión orbitaria. 4,14,63.

Prevención

Hay que considerar todos los factores de riesgo antes de plantear una quimioprofilaxis primaria con antifúngicos para patologías de tan baja incidencia. En los pacientes que deben recibir quimioterapia y han padecido murcomicosis, la fungoprofilaxis es utilizada de manera similar a como se recomienda para la candidiasis profunda y la aspergilosis.³⁹ Trifilio *et al.*⁶⁷ señalan que la profilaxis antifúngica regular no cubre la mucormicosis, por lo que hay que tomar recaudos especiales para estos pacientes.

Hay autores que sugieren el uso de posaconazol como profilaxis para los pacientes de riesgo con neutropenia y para los que reciben tratamiento con esteroides o con agentes inmunosupresores. La terapia con este fármaco podría resultar en un tratamiento quirúrgico menos agresivo. En pediatría, una medida sencilla es evitar el uso de bajalenguas de madera en el examen de la mucosa oral en pacientes inmunocomprometidos, y en la inmovilización de las extremidades de neonatos prematuros. Una recomendación para el medio hospitalario es el empleo de filtros de aire en las unidades de aislamiento para pacientes severamente inmunocomprometidos.

Estado actual

La incidencia de casos de mucormicosis está aumentando en todo el mundo. Como se detalló previamente, los pacientes inmunodeprimidos y los diabéticos no controlados son una población predisponente para padecerla. La pandemia de COVID-19 y los tratamientos de esta enfermedad podrían estar relacionados con este incremento.

Un estudio epidemiológico realizado en 2019 registra una media de prevalencia mundial estimada de mucormicosis de 0,2 casos cada 100.000 habitantes. En India y Pakistán se supera en 70 veces la media mundial (14 casos cada 100.000 habitantes). Entre las posibles razones de su alta prevalencia en estos países se encuentran su creciente número de pacien-

tes diabéticos no controlados (hospederos preferenciales), la abundante presencia de esporas en el ambiente y el descuido de los controles sanitarios regulares.⁷⁰

Teniendo en cuenta que la diabetes está asociada a la infección grave y la hospitalización por CO-VID-19, y que las guías actuales sugieren el uso de esteroides en pacientes ingresados que requieran soporte de oxígeno, estos pacientes se convierten en un grupo de alto riesgo para las infecciones fúngicas.² En Argentina se conoce la prevalencia de DM, que es del 10,2 al 11% (sobre una población total de 44,94 millones de habitantes), pero no hay datos certeros de incidencia de mucormicosis, ni tampoco de otras micosis.⁷¹ Solo existen reportes aislados de casos de mucormicosis a partir del año 1982.

En el año 2012 una investigación realizada en Buenos Aires, Argentina, registró nueve casos de mucormicosis rinosinuso-orbitaria, de los cuales siete eran pacientes con DM, uno presentaba hemopatía maligna y neutropenia, y uno con HIV/sida, neutropénico y con síndrome hemofagocítico; además, se registró el caso de un paciente con diagnóstico post mortem de mucormicosis pulmonar. Los diagnósticos se efectuaron por la observación de filamentos cenocíticos en los diez casos. Hubo desarrollo de mucorales en los cultivos de ocho o nueve pacientes (cinco Rhizopus spp. y tres Mucor spp.). El tratamiento inicial en todos los casos fue con anfotericina B deoxicolato, y en tres de ellos se continuó con anfotericina B liposomal y cirugía. Tres enfermos recibieron además un tratamiento adyuvante con oxígeno hiperbárico. La mortalidad en esta investigación fue del 30%.28

En 1998 se publicó el estudio de cinco casos clínicos de pacientes con esta patología en la ciudad de La Plata, Argentina: tres casos de mucormicosis cutáneas en niños de 3, 10 y 11 años, secundarias a politraumatismos y fracturas expuestas sufridas en accidentes automovilísticos; un caso de mucormicosis pulmonar en un adulto de 28 años de edad que había recibido corticoterapia prolongada y una mucormicosis rinocerebral en un paciente de 38 años de edad, cuya enfermedad primaria era una leucemia linfoide aguda.²⁹

Entre los años 2014 y 2018 se registraron en Buenos Aires tres pacientes con diagnóstico de mucormicosis rinosinusal: dos de sexo femenino y uno masculino, de entre 50 y 65 años. Un paciente con antecedente de DM, uno con cetoacidosis diabética y uno HIV positivo. Entre las manifestaciones clínicas se presentaron: úlcera en el paladar duro, rinorrea

serohemática, algia facial, hiposmia y halitosis. En todos los pacientes se realizó una tomografía computarizada de macizo craneofacial, y una rinoscopía rígida con óptica de 0°, 30° y 45°; y luego recibieron tratamiento médico antifúngico. Los pacientes evolucionaron favorablemente, con resolución completa del cuadro, presentando negatividad en los cultivos luego de un período de 4 a 6 meses de tratamiento. El seguimiento varió de 3 a 24 meses con rinoscopia flexible.³⁰

Hasta el mes de junio de 2021, en la región de las Américas se han informado 16 casos de mucormicosis asociada a COVID-19.⁷ En Río Negro, Argentina, se registró en octubre de 2020 un caso de un paciente de 71 años con COVID-19, que durante el periodo de convalecencia desarrolló una infección fúngica invasiva rino-seno-orbital cerebral (por hongos del orden Mucorales) con evolución fatal.⁷²

Es importante destacar la importancia del diagnóstico precoz en la atención odontológica debido a la rapidez en la evolución de la patología. Como ejemplo de ella se puede exponer un caso recientemente reportado en México en el año 2020. Una paciente con diabetes no controlada se presentó con aumento de volumen en la región geniana derecha y fue tratada por un odontólogo general con terapia antibiótica sin resolver, y a los tres días presentó una úlcera necrótica en paladar que fue biopsiada y diagnosticada como mucormicosis.41 Otro ejemplo es un caso informado en Perú en septiembre de 2020, en el que se presentó una mujer diabética de 48 años con una lesión proliferativa de coloración negra en el paladar. Se le realizó una biopsia por su rápida evolución, y se llegó al diagnóstico de mucormicosis. En la anamnesis, la paciente relató que había recibido tratamiento farmacológico ambulatorio por COVID-19 un mes antes de la consulta y le habían realizado una exodoncia por dolor dental en ese periodo9

Conclusiones

Desde el año 2020, la mucormicosis asociada a COVID-19 pasó a ser un evento de notificación obligatoria inmediata al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) mediante el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA). Es por ello que el personal de salud debe estar alerta para poder notificar esta patología.

Es difícil determinar si las exodoncias crean un portal de entrada para la infección fúngica, o si la mucormicosis puede ser la causa original del dolor que se confunde con una odontalgia.

Es parte del trabajo del odontólogo tener los conocimientos para realizar un diagnóstico precoz, brindar la atención adecuada y un estricto control, derivar de manera oportuna y ofrecer seguimiento; y así mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo científico.

Fuentes de financiamiento

Este estudio fue financiado exclusivamente por los autores.

Identificadores ORCID

MEP [©] 0000-0002- 2335 -7454 VEK [©] 0000-0001-5897-7613 SDM [©] 0000-0001-5150-0003 AER [©] 0000-0002-8667-959X

LR 0 0000-0002-5803-0398 RC 0 0000-0003-3594-475X

Referencias

- Pozo Laderas JC, Pontes Moreno A, Pozo Salido C, Robles Arista JC, Linares Sicilia MJ. Mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias: una enfermedad que también existe. *Rev Iberoam Micol* 2015;32:63–70. http:// dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.01.006
- 2. Julián Castrejón A, Crespo Reinoso PA. Mucormicosis rinocerebral: reporte de un caso y revision de la literatura. *Rev Mex Cir Bucal Maxilofac* 2020;6:22-6. https://dx.doi. org/10.35366/93384
- 3. Binder U, Lass-Flörl C. Epidemiology of invasive fungal infections in the mediterranean area. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011016. http://dx.doi.org/10.4084/mjhid.2011.016
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-53. http://dx.doi. org/10.1086/432579
- Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect 2011;17:1859-67. http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x
- Roilides E, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Host defenses against zygomycetes. Clin Infect Dis 2012; 54:S61-S66. http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir869
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. 2021 [citado el 1 de junio de 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/

- handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021_spa.pdf?seguence=2&isAllowed=y
- 8. Bravo JH, Agudelo AM, Cortés A, Matta L. Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental. *Biomédica* 2018;38:27-31. https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3383
- Elguera-Falcón F, Cumpa-Quiróz R. Mucormicosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19. Rev Soc Peru Med Interna 2020;33:176-82. https://doi. org/10.36393/spmi.v33i4.568
- 10. Patil PM, Bhadani P. Extensive maxillary necrosis following tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2387-91. https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.11.018
- 11. Acosta Behrends C, Leonel EL, Uribe Campos A, Gómez Mata B. Mucormicosis rinocerebral de origen dental, reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2014;36:68-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.04.005
- Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi* 2020;6:265. https://doi.org/10.3390/jof6040265
- Shumilov E, Bacher U, Perske C, Mohr A, Eiffert H, Hasenkamp J, et al. In situ validation of the endothelial cell receptor GRP78 in a case of rhinocerebral mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e00172-18. https://doi.org/10.1128/AAC.00172-18
- Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikkos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018;56:S93–S101. http:// dx.doi.org/10.1093/mmy/myx101
- 15. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan, SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:293-300. http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.012
- 16. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012;6:23-34. http://dx.doi.org/10.1007/s12281-011-0081-7
- 17. Slavin MA, Chakrabarti A. Opportunistic fungal infections in the Asia-Pacific region. *Med Mycol* 2012;50:18-25. http://doi.org/10.3109/13693786.2011.602989
- Saegeman V, Maertens J, Ectors N, Meersseman W, Lagrou K. Epidemiology of mucormycosis: review of 18 cases in a tertiary care hospital. *Med Mycol* 2010;48:245-54. https://doi.org/10.3109/13693780903059477
- Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, *et al.* Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1395-1401. https://doi.org/10.3201/eid1509.090334
- 20. Torres-Narbona M, Guinea, J. Muñoz P, Bouza E. Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas. *Rev Esp Quimioter* 2007 [citado el 4 de junio de 2021];20:375-86. Disponible en: https://seq.es/seq/0214-3429/20/4/zigomicetos.pdf
- Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasiva por Scedosporium. Fusarium y Mucor. Rev Iberoam Micol 2014;31:242–8. https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.05.002
- Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. *Mycoses* 2014;57:85-90. https://doi.org/10.1111/ myc.12243

- 23. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis 2010;50:1091-100. http://dx.doi.org/10.1086/651263
- Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormy-cosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). Clin Infect Dis 2012;54:S35-S43. http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir880
- Gutiérrez-Delgado EM, Treviño-González JL, Montemayor-Alatorre A, Ceceñas-Falcón LA, Ruiz-Holguín E, Andrade-Vázquez CJ, et al. Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a case report and review of the literature. *Ann Med Surg* 2016;6:87-91. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.02.003
- Celis-Aguilar E, Burgos-Páez A, Villanueva-Ramos N, Solórzano-Barrón J, De La Mora-Fernández A, Manjarrez-Velázquez J, et al. An Emergent Entity: Indolent Mucormycosis of the Paranasal Sinuses. A Multicenter Study. Int Arch Otorhinolaryngol 2019;23:92-100. https://doi.org/10.1055/s-0038-1667005
- 27. Sztern CD, Begue P, Greco M, Cecchini E. Mucormicosis rinosinusal en paciente inmunocompetente. Fundación José María Mainetti. La Plata. Argentina. *UNINUF* 2001 [citado el 5 de junio de 2021];32:22-30. Disponible en: https://www.orlhospitalespanol.com.ar/articulos/MUCORMICOSIS%20RINOSINUSAL%20EN%20PACIENTE%20INMUNOCOMPETENTE2.pdf
- 28. Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Mucormicosis. Una micosis emergente. *Medicina* 2012 [citado el 6 de junio de 2021];72:23-27. Disponible en: http://medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol72-12/1/23-27-MED6-4".pdf
- 29. Featherston PL, Fernández G, Munguía H, Marín ME. Mucormicosis: estudio de cinco casos hallados en los hospitales San Juan de Dios y Sor María Ludovica, La Plata, Argentina. Rev Argent Microbiol 1998[citado el 5 de junio de 2021]30:176-9. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-242287
- 30. Henao Sánchez KS, Rodríguez Ruiz M, Coronel Delgado TL, Blanco Pareja M. Mucormicosis. Nuestra experiencia. *Revista FASO* 2019 [citado el 5 de junio de 2021];26:45-9. Disponible en: http://faso.org.ar/revistas/2019/3/7.pdf
- 31. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Oficial de la República Argentina. Resolución 680/2020 Ed. 14 de marzo 2022 [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227324/20200331
- Swain SK, Sahu MC, Banerjee A. Non-sinonasal isolated facio-orbital mucormycosis A case report. *J Mycol Med* 2018;28:538-41. https://doi.org/10.1016/j.myc-med.2018.05.003
- Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, Engers R, Bier H, Chaker A, et al. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. Auris Nasus Larynx 2010;37:322-8. https://doi.org/10.1016/j.anl.2009.09.001
- 34. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee W, Slavin MA, Kong DCM, *et al*. The epidemiology and clinical manifestations

- of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:26-34. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011. Publicado electrónicamente antes de su impresión el 21 de julio de 2018.
- 35. Ribeiro NFF, Heath CH, Kierath J, Rea S, Duncan-Smith M, Wood FM. Burn wounds infected by contaminated water: case reports, review of the literature and recommendations for treatment. *Burns* 2010;36:9-22. http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2009.03.002
- 36. Maraví-Poma E, Rodríguez-Tudela JL, de Jalón JG, Manrique- Larralde A, Torroba L, Urtasun J, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004;30:724-8. https://doi.org/10.1007/s00134-003-2132-1
- Spalloni MP, Chávez PA, Avilés LCL, Cofré GJ. Mucormicosis en Pediatría. Rev chil infectol 2004;21:17-25. http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182004000100003
- Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (cigomicosis) en el siglo XXI. Rev Iberoa de Micol 2018;35:217-21. https://doi.org/10.1016/j. riam.2018.09.001
- 39. Song Y, Qiao J, Giovanni G, Liu G, Yang H, Wu J, *et al.* Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases. *BMC Infect Dis* 2017;17:283. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2381-1
- Mimouni O, Curto CL, Danvin JB, Thomassin JM, Dessi P. Sinonasal mucormycosis: case report. *Eur Ann Otor-hinolaryngol Head Neck Dis* 2010;127:27-9. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.02.007
- García CK, Iracheta GR, Salas ZA, Saldías VN, Zamorano SR, Boettiger BP. Mucormicosis rino-órbito-cerebral crónica: una patología poco frecuente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2020;80:297-306. http://dx.doi. org/10.4067/S0718-48162020000300297
- Rahal EM, Moreno VM, Villa NJ. Mucormicosis rino-orbito-cerebral: experiencia en 12 años. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2008;68:27-34. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162008000100005
- 43. Aldama Caballero A, García Duarte J, Aldama Negrete F, Insaurralde S, Mendoza de Sánchez G, Celías, L. Mucormicosis rinocerebral Reporte de 4 casos. *An Fac Cienc Méd (Asunción)* 2017;50:75-82. http://dx.doi.org/10.18004/anales/2017.050(03)75-082
- 44. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: a review of 143 reported cases. *Mycoses* 2019;62:730-8. https://doi.org/10.1111/myc.12958
- 45. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:148-58. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4
- 46. Luján D, Guatibonza-García V, Pérez-Londoño A, Mendivil CO. COVID19 y fisiopatología de la diabetes. *Rev Colomb de Endocrinol Diab y Metabol* 2020 [citado el 4 de junio de 2021];7:67-71. Disponible en: https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/586
- 47. Idoko KE, Gómez I, Sharma P. Rhinocerebral mucormycosis in an inpatient with acquired immunodeficiency syndrome: A complication of therapy? *Infect Dis Clin Pract* 2011;19:431-2. https://doi.org/10.1097/IPC. 0b013e31820a530b

- 48. Khatiwada P, Giri A, Khatiwoda P. Mucormycosis in diabetes mellitus. *J Adv Intern Med* 2012;1:73-5. https://doi.org/10.3126/jaim.v1i2.6531
- Mahadevia P, Brandwein-Gensler M. "Infectious diseases of the head and neck", en: Barnes L (ed.). Surgical pathology of the head and neck, 3^a ed., Nueva York, Informa Healthcare, 2009, pp. 1609-715.
- 50. Ibrahim A, Spellberg B, Edwards JJ. Iron acquisition: a novel prospective on mucormycosis pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:620-5. https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283165fd1
- Spellberg B, Ibrahim AS. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:423-9. https://doi.org/10.1007/s11908-010-0129-9
- 52. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:259-65. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
- 53. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108118. https://doi.org/10.1016/j. diabres.2020.108118
- 54. Pitak-Arnnop P, Meningaud JP, Sirintawat N, Subbalekha K, Auychai P, Iamaroon A, et al. A German AWMF's S2e/realist synthesis and meta-narrative snapshot of craniomaxillofacial manifestations in COVID-19 patients: rapid living update on 1 January 2021. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2021;123:64-73. https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.01.012
- 55. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J Mycol Med* 2020;30:100971. https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971
- Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review . *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:46-53. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004
- Delliere S, Dudoignon E, Fodil S, Voicu S, Collet M, Oillit PA, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. Clin Microbiol Infect 2021;27:790.E1–790.E5. http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.005
- Johnson AK, Ghazarian Z, Cendrowski KD, Persichino JG. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. *Med Mycol Case Rep* 2021;32:64-7. https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.03.006
- Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, Engers R, Bier H, Chaker A, *et al*. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:322-8. https://doi.org/10.1016/j. anl. 2009.09.001
- 60. Seiff SR, Choo PH, Carter SR. Role of local amphotericin B therapy for sino-orbital fungal infections. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:28-31. https://doi.org/10.1097/00002341-199901000-00007
- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, posaconazol, ravuconazol, voriconazol and anphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41:3623-6. https://doi.org/10.1128/JCM.41.8.3623-3626.2003

- 62. Goldstein EJC, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edward JJ, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;48:1743-51. https://doi.org/10.1086/599105
- 63. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, *et al*. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:26-34. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011
- 64. Therakathu J, Prabhu S, Irodi A, Sudhakar SV, Yadav VK, Rupa V. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: a study of 43 patients. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2018; 49:447-52. https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2018.01.001
- 65. Riera F, Marangoni LD, Allende BL, Allende C, Minoldo E, Martinatto C, *et al*. Mucormicosis. Revisión de casos y actualización. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2014 [citado el 1 de junio de 2021];71:192-98. Disponible en: http://www.revista2.fcm.unc.edu.ar/2014.71.4/pdf/casoclinico.pdf
- 66. Pandey A, Bansal V, Asthana AK, Trivedi V, Madan M, Das A. Maxillary osteomyelitis by mucormycosis: report of four cases. *Int J Infect Dis* 2011;15:E66-E69. https:// doi.org/10.1016/j.ijid.2010.09.003
- 67. Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. Bone Marrow Transplant 2007;40;451-56. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705754
- 68. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al*. Posoconazole vs Fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59. https://doi.org/10.1056/NEJMoa061094
- Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi* 2019;5:26. https://doi.org/10.3390/ jof5010026
- Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of mucormycosis in India. *Microorganisms* 2021;9:523. https://doi. org/10.3390/microorganisms9030523
- 71. Organización Mundial de la Salud Perfiles de los países para la diabetes, Argentina, 2016 [citado el 23 de julio de 2022] Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/arg-es.pdf
- 72. Aparicio M, Tuculet B, Rivolier MG, Forte A, Vila A. Mucormicosis asociada a COVID-19. Un caso en Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2022 [citado el 27 de junio de 2022];82:304-07. Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol82-22/n2/304.pdf

Cómo citar este artículo

Pomarada ME, Ramírez LI, Rea AE, Morales SD, Cohen RI, Karaben VE. Mucormicosis asociada a COVID-19. Revisión de la literatura para odontólogos. *Rev Asoc Odontol Argent* 2022;110:e1100851. https://doi.org/10.52979/raoa.1100851.1168

Contacto: **María E**ugenia **P**omarada mepomarada@odn.unne.edu.ar