

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica AC,  
y del Consejo Mexicano de Certificación en infectología AC.

## VOL. 44

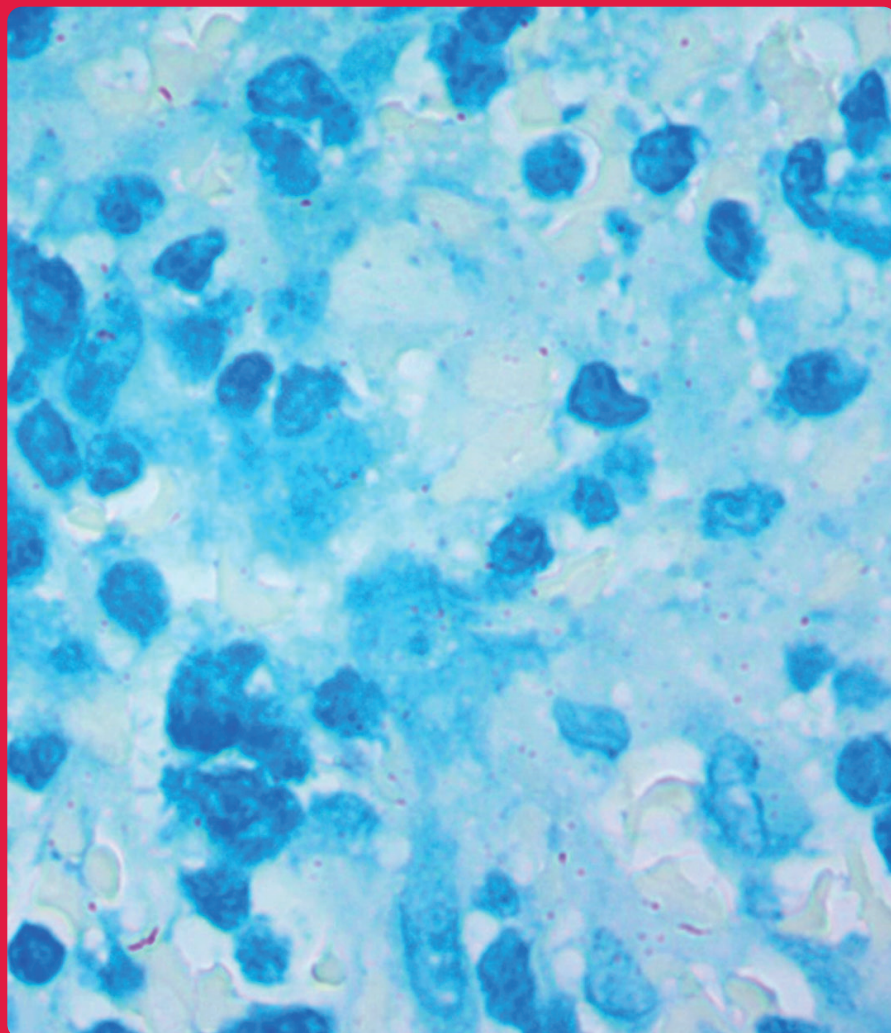
#2 ABRIL-JUNIO 2024



[www.amimc.org.mx](http://www.amimc.org.mx)

Revista registrada en Latindex, LILACS  
(Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud),  
BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud, Subdirección  
de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas  
Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE,  
EXCERPTA MÉDICA, Medigraphic.

Indizada en Imbiomed <https://www.imbiomed.com.mx/>  
Medigraphic <https://www.medigraphic.com/>



..... Mesa Directiva 2023-2025 .....

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez  
*Presidenta*

Dra. Rosa María Wong Chew  
*Vicepresidenta*

Dra. María Fernanda González Lara  
*Secretaria Académica*

Dra. Diana Vilar-Compte  
*Secretario General*

Dra. Claudia del Carmen López Enríquez  
*Tesorera*

..... Vocales .....

Dra. Alejandra Aquino Andrade  
*Microbiología*

Dra. Alicia Estela López Romo  
*Infecciones Nosocomiales*

Dra. Carla Marina Román Montes  
Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez  
*Educación Continua*

Dra. Marisol Manríquez Reyes  
Dr. Eduardo Pérez Alba  
*VIH*

Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra  
*Antibióticos*

Dr. César Adrián Martínez Longoria  
*Vacunas*

..... Comité Ejecutivo .....

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega  
Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos  
Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. Gerardo Martínez Aguilar  
*Representante del Comité Ejecutivo  
en la Mesa Directiva*

**Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología**

Dr. Fortino Solórzano Santos

..... Coordinación Administrativa .....

Martha Esthela Chávez Hernández

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

**Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC**

..... Mesa Directiva .....

Dra. Noris Marlene del Socorro  
Pavía Ruz  
*Presidenta*

Dr. José Juan Donis  
Hernández  
*Vicepresidente*

Dr. Humberto Díaz Ponce  
*Secretario de actas*

Dra. María Guadalupe  
Miranda Novales  
*Tesorera*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 44, núm.2, abril-junio 2024, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. [www.amimc.org.mx/revista.HTM](http://www.amimc.org.mx/revista.HTM).

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2018-060713533400-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del.Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 20 de mayo 2024.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Bellisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: [solorzanof056@gmail.com](mailto:solorzanof056@gmail.com). Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: [enfermedadesinfecciosasymicro@gmail.com](mailto:enfermedadesinfecciosasymicro@gmail.com). Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño editorial: Diana A. Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Bazaldúa Monroy.

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Publicación del órgano oficial de la Asociación  
Mexicana de Infectología y del Consejo Mexicano  
de Certificación en Infectología

Dr. Fortino Solórzano Santos  
*Editor*

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales  
*Coeditor*

Martha Esthela Chávez Hernández  
*Coordinación Administrativa*

## Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda  
Dr. Humberto Díaz Ponce  
Dr. Jesús Reyna Figueroa  
Dra. Martha Aviles Robles  
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero  
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz  
Dr. Federico J. Ortiz Ibarra  
Dr. Samuel Ponce de León Rosales  
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega  
Dr. Guillermo Ruiz Palacios  
Dr. José Ignacio Santos Preciado  
Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila  
Dra. Rosa María Wong Chew  
Dra. Patricia Volkow Fernández  
Dra. Gabriela Echániz Avilés  
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo  
Dr. Gerardo Palacios Saucedo

## Editores Internacionales

### Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima  
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

### Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt  
Dr. Pio López

### Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

### Cuba

Dr. Éric Martínez  
Dra. Aliana Llop Hernández  
Dr. Ángel Goyenechea Hernández  
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

### Chile

Dra. Valeria Prado

### España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega  
Dr. Alberto Pahissa

### Estados Unidos

Dr. George A. Jacoby  
Dr. Carlos del Río Chiriboga  
Dr. Carlos Franco Paredes

### Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

### Honduras

Dra. Lourdes Araujo

### Inglaterra

Dr. Armando González

### Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

### Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

### República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

### Venezuela

Dr. Antonio González Mata

## Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 44, núm. 2, ABRIL-JUNIO 2024

### ÍNDICE

### INDEX

- 45 | Editorial  
El Sarampión y la población de adolescentes y adultos jóvenes  
Solórzano Santos, F.  
Marriaga Nuñez, B.

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 47 | Disminución de la mortalidad hospitalaria por COVID-19 y la vacunación contra el SARS-COV-2: un análisis retrospectivo en una cohorte estatal mexicana  
Reyna Figueroa, J. Salyano Peñuelas, Y.A.  
Castillo Robledo, E. Fernández Clamont, F.J.

- 53 | Validación del uso de gotas de sangre seca para la detección de anticuerpos Igg e Iga contra SARS-COV-2  
García Cisneros, S. Olamendi Portugal, M.  
Herrera Ortiz, A. Xibille Friedmann, D.X.  
Rojas Delgado, H.U. Sánchez Alemán, M.Á.

- 58 | Hallazgos audiológicos después del COVID-19 en pacientes pediátricos de un hospital universitario de Venezuela  
Fernández Vera, M.F.  
Briceño Barrios, É.M.  
González Mata, A.J.

#### ACTUALIDADES

- 62 | Tétanos en niños: nuevas perspectivas y enfoques actualizados  
Reyes Gómez, U. Hernández García, M.A.  
Montaño Avilán, A. Reyes Hernández, K.L.  
García Cambero, C. Ayuzo del Valle, C.

#### CASO CLÍNICO

- 70 | Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* asociado a úlcera venosa crónica en una paciente con mieloma múltiple. Reporte de caso  
Figueroa Basurto, C.I. Hernández Vera, M.  
Osorio Aragón, I.Y. Vega Memije, M.E.  
Carrasco Casillas, J.D.
- 75 | Tricosporonosis invasiva fatal en un paciente con lupus eritematoso sistémico: reporte de caso  
Alcocer Salas, M. Zepeda Torres, J.M.  
Santiago Benítez, M.J. Tarango Martínez, V.M.  
Ibarra Tostado, D.M. Sánchez Márquez, A.P.

- 45 | From the editors  
Measles and adolescents and young adults' population  
Solórzano Santos, F.  
Marriaga Nuñez, B.

#### ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 47 | COVID-19 hospital mortality and SARS-COV-2 vaccination influence: a retrospective analysis in a Mexican state cohort  
Reyna Figueroa, J. Salyano Peñuelas, Y.A.  
Castillo Robledo, E. Fernández Clamont, F.J.

- 53 | Validation of the use of dried blood spots for the detection of antibodies Igg and Iga against SARS-COV-2  
García Cisneros, S. Olamendi Portugal, M.  
Herrera Ortiz, A. Xibille Friedmann, D.X.  
Rojas Delgado, H.U. Sánchez Alemán, M.Á.

- 58 | Post COVID-19 audiological findings in pediatric patients at a university hospital in Venezuela  
Fernández Vera, M.F.  
Briceño Barrios, É.M.  
González Mata, A.J.

#### REVIEW ARTICLES

- 62 | Tetanus in children: new perspectives and updated approaches  
Reyes Gómez, U. Hernández García, M.A.  
Montaño Avilán, A. Reyes Hernández, K.L.  
García Cambero, C. Ayuzo del Valle, C.

#### CLINICAL CASE

- 70 | Ecthyma gangrenosum due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* associated with chronic venous ulcer in a patient with multiple myeloma. Case report  
Figueroa Basurto, C.I. Hernández Vera, M.  
Osorio Aragón, I.Y. Vega Memije, M.E.  
Carrasco Casillas, J.D.
- 75 | Fatal invasive trichosporonosis in a patient with systemic lupus erythematosus: case report  
Alcocer Salas, M. Zepeda Torres, J.M.  
Santiago Benítez, M.J. Tarango Martínez, V.M.  
Ibarra Tostado, D.M. Sánchez Márquez, A.P.

## Editorial

### El Sarampión y la población de adolescentes y adultos jóvenes

Dr. Fortino Solórzano Santos  
Hospital Infantil de México, "Federico Gomez", SS.  
Dirección electrónica: solorzanof056@gmail.com  
Dra. Bibiana Marriaga Nuñez  
Hospital General de Zapopan, Secretaría de Salud, Unidad de Nosocomiales Hospital Arboledas, Guadalajara Jalisco.  
Dirección electrónica: bibimar3@hotmail.com

## From the editors

### Measles and adolescents and young adults' population

El sarampión es una enfermedad exantemática que clásicamente se consideraba una enfermedad de la infancia, sin embargo, posterior a la administración masiva de la vacuna, diferentes factores han condicionado una mayor frecuencia de casos en adolescentes y adultos jóvenes en los últimos años.

El 29 de enero del 2024 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitieron una alerta epidemiológica de Sarampión en la Región de las Américas ante el incremento de casos a nivel global y la ocurrencia de casos importados, habiéndose confirmado 105 casos hasta el 23 de marzo del 2024; en los Estados Unidos de América del 1 de enero de 2020 al 28 de marzo de 2024, el CDC notificó 338 casos confirmados de sarampión; 97 (29%) de estos casos ocurrieron durante el primer trimestre de 2024. Entre los 338 casos notificados, la mediana de edad de los pacientes fue de 3 años (rango = 0 a 64 años), 309 (91%) pacientes no estaban vacunados o tenían un estado de vacunación desconocido, más de la mitad de los casos (191; 58%) ocurrieron en personas entre 16 meses y 19 años, el 15% eran mayores de 20 años.<sup>1</sup>

En México en los inicios de la pandemia de la Covid 19 (2020), se presentó un brote con 196 casos confirmados, con origen desconocido de la fuente primaria de infección, que pertenecieron al genotipo D8. En este grupo de casos el 39% tenía una edad de 21-40 años y el 10% eran mayores de 41 años; se desconoce cual era su estado de anticuerpos en suero antes de la infección. La proporción de alrededor del 50% de infectados mayores de 21 años es una muestra de la mayor susceptibilidad en estos grupos de edad en la actualidad. Las posibilidades para mayor susceptibilidad en este grupo son: el no haber sido vacunados, fracasos primarios a la vacunación, que sólo hayan recibido una dosis como parte de su esquema de vacunación, pérdida paulatina del nivel de anticuerpos protectores, muy baja o nula exposición a casos con el virus silvestre y que en el esquema nacional de inmunizaciones no se había contemplado la aplicación de dosis complementarias en adolescentes y adultos.<sup>2</sup>

Del año 2021 a 2023 no se detectó ningún caso. En 2024 se han identificado 4 casos; uno importado y tres casos probablemente relacionados a importación.<sup>3</sup>

Existen estudios que hacen evidente la disminución o desaparición de niveles protectores de anticuerpos, lo que va incrementando paulatinamente la población susceptible, esto se ve favorecido por la baja exposición al virus silvestre durante el período en que sus niveles son protectores, aunado al grupo de no respondedores a la vacuna. En un estudio en Brasil se estudiaron 162 adultos, predominantemente jóvenes (mediana de edad 30 años), tuvieron una mediana del intervalo entre las dosis de vacuna SRP (Sarampión, Rubeola, Paperas) de 13.2 años y la mediana del tiempo desde la última dosis fue de 10.4 años, en ellos la tasa de seropositividad fue del 32.7% mediante ELISA y del 75.3% mediante quimioluminiscencia<sup>4</sup> que refleja una tasa muy baja de seroprotección, a lo que se suma el problema de fallas primarias y secundarias a la vacunación.<sup>5</sup> Diversos estudios han encontrado esta baja seroprevalencia en jóvenes oscilando entre 60-80%.<sup>6-8</sup> Ambos elementos fundamentan la estrategia de mantener un esquema primario con dos dosis y revacunación a los 6 años y posteriormente en adolescentes y adultos.

Una población de riesgo mayor lo representan los adultos jóvenes trabajadores de la salud, cuya seroprevalencia también suele ser baja, especialmente en aquellos que solo recibieron una dosis de vacuna.<sup>9,10</sup>

A nivel mundial la cobertura de vacunación ha estado mucho más baja de la establecida a nivel de la población necesaria para prevenir la transmisión sostenida del sarampión. De acuerdo a los resultados de la ENSANUT 2022 la cobertura nacional con vacuna triple viral en población pediátrica alcanzó sólo el 61.8% con IC 55.6-67.6 % por debajo del objetivo del 95 %. En adultos entre 20 y 49 años de edad fue del 18.7%.<sup>11,12</sup>

El Centro Nacional para la Salud de Infancia y la Adolescencia ha emprendido una campaña intensiva de vacunación con el objetivo de reducir rápidamente el número de susceptibles. Se han implementado actividades de intensificación de vacunación peridomicilio ante la presencia de casos sospechosos, en municipios de alto riesgo y en aquellos que son corredores de población migrante dentro del país y los municipios fronterizos del país. Se recomienda aplicar la vacuna SRP a niñas y niños de un año con una segunda dosis a los 18 meses (ó 1 mes después de aplicada la primera dosis) y aquellos que tengan o estén por cumplir 6 años, además en los menores de 10 años que no han sido revacunados o no han recibido la segunda dosis, así como a la población rezagada. Ante la presencia de brote iniciar con vacunación intensiva con la primera dosis de vacuna SRP en > 6 meses a 11 meses. De estar disponible, se podrá aplicar la vacuna SR a adolescentes de 10 a 19 años.<sup>3</sup>



Con base en la información sobre una importante susceptibilidad entre los adolescentes y adultos jóvenes, deberá plantearse una estrategia de vacunación en estos grupos, particularmente entre aquellos que tienen mayor riesgo de exposición como son los trabajadores de la salud y los estudiantes (en especial los que acuden a centros cerrados). La revacunación en adultos jóvenes con vacuna SRP no está contraindicada y estudios de seguimiento muestran que una dosis en etapa de adultos prolonga los títulos seroprotectores más allá de 11 años, lo cual apoya el que se aplique una dosis en adultos jóvenes.

Ante la amenaza de la aparición de casos nuevos en nuestro país es necesario impulsar y fomentar la vacunación para volver a alcanzar el objetivo de cobertura del 95%. Este tendrá que ser un esfuerzo conjunto entre el sector salud, población general y medios de comunicación.

## Referencias

1. Mathis AD, Raines K, Masters NB, Filardo TD, Kim G, Crooke SN, Bankamp B, Rota PA, Sugerman DE. Measles - United States, January 1, 2020-March 28, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Apr 11; 73 (14): 295-300.
2. Solórzano-Santos F, Garduño-Espinoza J, Muñoz-Hernández O. Measles outbreak during the COVID-19 pandemic in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020; 77 (5): 282-286.
3. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Número 14 | Volumen 41 | Semana 14 | Del 31 de marzo al 6 de abril del 2024. (<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/909238/sem14.pdf>)
4. Castiñeiras ACP, Sales AC, Picone CM, Diogo CL, Rossi ÁD, Galliez RM, Ferreira ODC Jr, Castiñeiras TMPP, Lopes MH, Sartori AMC. The decline of measles antibody titers in previously vaccinated adults: a cross-sectional analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2024 Jan 5; 66: e4.
5. Sheffer R, Bucris E, Amitai Z, Indenbaum V, Lustig Y, Savion M, et al. Measles outbreak associated with a preschool setting among partially vaccinated children in the Tel Aviv District, Israel, October 2023. *Vaccine.* 2024; 42 (13): 3153-3156.
6. Pedranti M, Isa MB, Riberi MI, Hernandez G, Alfaro J, Tenaglia M, et al. Measles and Rubella Seroprevalence Among Children and Adolescents of Córdoba, Argentina: A Cross-Section Study in the Context of the Elimination Program. *Viral Immunol.* 2023; 36 (6): 429-434.
7. Kia M, Nekooei F, Alipour AH, Hashemi SMA, Salimi V, Fattahi MJ, et al. Investigation of the Seroprevalence of Antimeasles Immunoglobulin G Antibody in Students at Shiraz University of Medical Sciences. *Viral Immunol.* 2023; 36 (6): 424-428.
8. Dyda A, Broome A, Rawlinson W, Mahimbo A, Saha A, Kefalas B, et al. Measles, mumps, rubella and varicella antibodies among international and domestic university students. *J Travel Med.* 2024; 31 (1): taae004.
9. Han SB, Park SH, Yi Y, Ji SK, Jang SH, Park MH, et al. Measles seroprevalence among healthcare workers in South Korea during the post-elimination period. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (8): 2517-2521.
10. Cuerda A, González MIT, López Aparicio A, Monfort Vinuesa C, López Pedraza MJ, Isidoro B, et al. Seroprevalence for measles among healthcare workers in Madrid, Spain. *J Hosp Infect.* 2023; 147: 63-67.
11. Mongua-Rodríguez N, Delgado-Sánchez G, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Martínez-Hernández M, Cenizales-Quintero S, et al. Cobertura de vacunación en niños, niñas y adolescentes en México. *Salud Pública Mex.* 2023; 65 (supl 1): S23-S33.
12. Mongua-Rodríguez N, Ferreira-Guerrero E, Delgado-Sánchez G, Ferreyra-Reyes L, Martínez-Hernández M, Canizales-Quintero S, et al. Vacunación en adultos y adultos mayores en México. *Salud Pública Mex.* 2023; 65: s146-s152.

## Disminución de la mortalidad hospitalaria por COVID-19 y la vacunación contra el SARS-COV-2: un análisis retrospectivo en una cohorte estatal mexicana

Reyna Figueroa, Jesús<sup>1</sup>  
Castillo Robledo, Eduardo<sup>2</sup>  
Salyano Peñuelas, Yolanda A.<sup>1</sup>  
Fernández Clamont, Francisco J.<sup>3</sup>

## COVID-19 hospital mortality and SARS-COV-2 vaccination influence: a retrospective analysis in a Mexican state cohort

Fecha de aceptación: diciembre 2023

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** El fin de la emergencia sanitaria por COVID-19 ha sido declarado, el papel de la vacunación fue muy importante para su control, prevención de complicaciones y muerte.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a grave hospitalizados. Los egresados por defunción se consideraron casos y los controles fueron pacientes que egresaron por mejoría del cuadro agudo. Se utilizó un análisis bivariado para determinar los factores asociados a muerte por COVID-19 y se calculó razón de momios.

**RESULTADOS.** Un total de 29 250 (10.1%) pacientes requirieron hospitalización, y 13 866 (47.4%) de ellos fallecieron. El mayor número eran pacientes no vacunados (62.1%) y 6 655 (22.7%) tenían esquema incompleto. La cifra de cobertura vacunal en el grupo de casos fue de 5.5%

**CONCLUSIONES.** El 74.4% de las defunciones por COVID-19 adolecieron de vacunación, a ello se suma el 20% de los que presentaron esquema incompleto. No se debe olvidar, sin embargo, que es necesario el control de otros factores de riesgo, ya que continuamente se ha demostrado que influyen en un desenlace no deseado.

**Palabras clave:** mortalidad, vacunación, COVID-19.

### Abstract

**INTRODUCTION.** The end of the COVID-19 health emergency has been declared, the role that vaccination played for its control must be disseminated to impact the population through policies, strengthening its importance in the prevention of complications, including death.

**MATERIAL AND METHODS.** Through a case-control study, hospitalized subjects with a diagnosis of moderate to severe COVID-19 were included. The discharges due to death were considered cases and the controls were subjects who were discharged due to improvement of the acute condition. A bivariate analysis was used to determine the factors associated with death from COVID-19 and the odds ratio was calculated.

**RESULTS.** A total of 29 250 (10.1%) subjects required hospitalization and 13 866 (47.4%) of them died. The highest percentage were unvaccinated patients with 62.1% and 6 655 (22.7%) had incomplete regimen. The percentage of vaccination coverage in the group of cases was 5.5%.

**CONCLUSIONS.** 74.4% of deaths from COVID-19 suffered from vaccination to this is added the 20% of those who presented incomplete scheme. It should not be forgotten however that control of other risk factors is necessary, as they have been continuously shown to influence an unwanted outcome.

**Keywords:** mortality, vaccination, COVID-19.

<sup>1</sup> Dirección General, Instituto de Salud del Estado de México

<sup>2</sup> Subdirección de Atención Médica, Instituto de Salud del Estado de México

<sup>3</sup> Secretaría de Salud del Estado de México

Correspondencia: Dr. Jesús Reyna Figueroa

Instituto de Salud del Estado de México.

Avenida Independencia Oriente 1009, Colonia Reforma y FFCC, C.P. 50070, Toluca, Estado de México.

Dirección electrónica: [jesusreynaf@gmail.com](mailto:jesusreynaf@gmail.com)

## Introducción

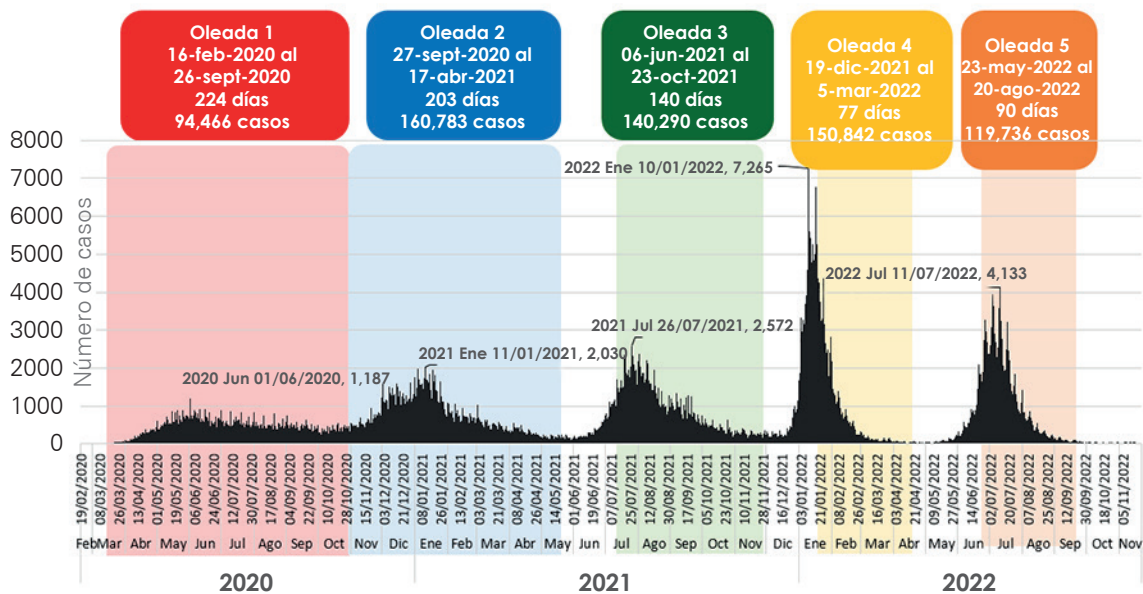
Recientemente se declaró el fin de la emergencia sanitaria ocasionada por COVID-19 en algunas regiones del mundo, dejando como secuela altas tasas de morbilidad y mortalidad,<sup>1</sup> las cifras oficiales notificaron hasta el 30 de junio de 2023 la muerte de más de 6.9 millones de personas debido al virus; de ellas, 334336 (4.8%) se produjeron en México, cifra que coloca a nuestro país en el quinto lugar mundial en este rubro.<sup>2</sup>

Un factor relevante para la limitación de la infección fue que, en un tiempo corto, se desarrollaron vacunas altamente efectivas y seguras,<sup>3,4</sup> y es en este periodo donde el papel y los resultados poblacionales deben ser difundidos de manera que esto se tome en cuenta e influya en la población a través de políticas públicas en las que se plasme la importancia de la inmunización en la prevención de complicaciones, entre ellas la muerte.<sup>5,6</sup> Hasta el 15 de abril de 2022 se habían aplicado aproximadamente 13.3 billones de dosis de vacuna contra el COVID-19 en todo el mundo, 69.9% de ellas correspondieron a una dosis, 29.3% se administraron en países en vías de desarrollo.<sup>7</sup>

A finales de diciembre de 2020 se inició la campaña de vacunación contra el coronavirus en México, con cifras de población a la que se aplicó al menos una dosis de 71.29% a principios de julio de 2022; 63% con esquema completo de inmunización, posicionándose como el segundo lugar en dosis administradas en América Latina y el Caribe, lo que corresponde a 209 673 612 biológicos a 88 449 704 personas, según la información de la Secretaría de Salud Federal.<sup>8,9</sup>

El presente estudio se llevó a cabo en el Estado de México, ubicado en el centro de la República Mexicana, con una población estimada de 16 992 418 habitantes, de los cuales 51.4% son mujeres y 48.6% son hombres; ocupa el primer lugar a nivel nacional por número de habitantes y tiene una extensión de 22 500 km<sup>2</sup>.<sup>10</sup> El Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), perteneciente a la Secretaría de Salud de dicho estado, da cobertura de salud a personas sin seguridad social, y a partir de abril de 2020 reconvirtió 25 hospitales de segundo y tercer nivel para dar atención a los pacientes con COVID-19 en las diferentes olas epidémicas que se presentaron con el mayor número de enfermos (figura 1), y hasta abril de 2023 aplicaron más de 35 millones de dosis de vacuna, con un porcentaje de cobertura del 80% de los casi 16 millones de habitantes de su territorio.<sup>11</sup>

Figura 1.



Oleadas epidémicas en el Estado de México. El análisis continuo del comportamiento de la pandemia por COVID-19 en nuestro país y en el Estado de México se realizó a través de los datos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Aguda (SISVER), lo que ha permitido identificar las denominadas olas epidémicas.

Fuente: Plataforma DGE/SISVER, corte al 19 de noviembre de 2022, semana epidemiológica 46-2022.



## Material y métodos

### Diseño

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con base en casos hospitalarios atendidos en el ISEM en el periodo de abril de 2020 a diciembre de 2021. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 identificados mediante el Sistema Informático de Atención Hospitalaria de la Subdirección de Atención Médica del Instituto de Salud del Estado de México. Se revisaron los registros clínicos electrónicos individuales para obtener la información demográfica y el desenlace de la enfermedad al momento del egreso hospitalario.

### Selección de participantes (casos y controles)

En los criterios de inclusión se consideró a pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado a grave que contaran con RT-PCR para SARS-COV-2. Los egresados por defunción se tomaron como casos y los controles fueron sujetos con COVID-19 moderado a grave, que egresaron por mejoría del cuadro agudo.

### Estrategia para determinar el estado de vacunación de los pacientes y factores de riesgo

Debido a que la población usuaria de los servicios de los hospitales son personas sin derechohabencia, la historia de vacunación forma parte del expediente de cada paciente, así como de la cédula de caso requisitada al ingreso del paciente. En el mismo expediente se recabó la presencia de otros factores reconocidos en la literatura como los que influyen en la gravedad y favorecen las complicaciones, como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, inmunodeficiencias, asma, edad mayor a 60 años y uso de esteroides.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se compararon utilizando una prueba de chi cuadrada. Asimismo, se utilizó un análisis bivariado para determinar los factores asociados a muerte por COVID-19 y la relación de probabilidades se calculó mediante razón de momios con intervalos de confianza del 95%. El porcentaje de riesgo atribuible se calculó para cada una de las variables. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas EPI Info (versión 3.5.3) y SPSS (versión 10).

### Ética

El estudio fue aprobado por el comité institucional de investigación y el comité de ética en investigación del Instituto de Salud del Estado de México.

## Resultados

### Características de la población

Se notificó un total de 288 506 casos de COVID-19 durante los años 2020 y 2021 en el Estado de México;<sup>10</sup> 29 250 (10.1%) requirieron hospitalización y 13 866 (47.4%) de ellos se reportaron como egresos por defunción. La tasa de letalidad hospitalaria calculada fue de 47.4%, y la tasa de mortalidad estatal fue de 48 por cada mil habitantes, calculado con una población de 16 992 418 según lo reportado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).<sup>13</sup>

Para la cohorte de 29 250 pacientes hospitalizados, la media de edad fue de  $52.5 \pm 17.35$  años, 12 558 personas (43%) pertenecieron al sexo femenino y 16 673 (57%) al masculino. El promedio de tiempo que la población acudió a consulta una vez iniciado el cuadro clínico sospechoso de COVID-19 fue de  $5.1 \pm 3$  días. La mediana de estancia hospitalaria tanto en los pacientes vacunados como en quienes no recibieron inmunización fue de siete y ocho días, respectivamente ( $p > 0.05$ ).

Para las enfermedades crónicas no infecciosas, 15 690 (53.6%) personas padecían diabetes mellitus, el promedio de evolución de la enfermedad fue de 7.5 años; 4 800 pacientes diabéticos se consideraron con adecuado control metabólico (30.5%); mientras que 15 711 sujetos padecían hipertensión arterial sistémica (53.7%) con una evolución promedio de 8.3 años; 7 300 pacientes (46.4%) de los que padecían hipertensión arterial se consideraron con buen control de la enfermedad al momento de la infección. El tabaquismo se encontró en 12 389 (42.3%). El sobrepeso y la obesidad se observaron en 23 966 de los participantes en el estudio (81.9%).

Se encontró que 4 444 (15.1%) dosis de vacuna se administraron en los 29 250 sujetos incluidos; el biológico más frecuentemente aplicado fue AstraZeneca con 3.4%, seguida de Pfizer con 1.9%, Sinovac con 1.5 %, Sputnik v con 0.6%, Moderna con 0.8%, Abdala, Janssen, Novavax, Sinopharma con menos de 1%, respectivamente. El 6.4% de los pacientes desconocían qué biológico les aplicaron. La mayor cifra se encontró en pacientes no vacunados, con 62.1% de los hospitalizados (18 170), mientras que 6 655 (22.7%) tenían esquema incompleto (cuadro 1).

La cantidad de cobertura vacunal en el grupo de casos fue de 5.5% vs. 23.8% de los controles ( $p = 0.00$ ), las edades de 60 a 80 años fueron las de mayor mortalidad, en donde se observaron coberturas menores a 20%. De los 13 866 pacientes que fallecieron durante la hospitalización, sólo 743 (5.3%) tenían el esquema completo de vacunación vs. 2 971 (19.3%) de los sobrevivientes ( $p = 0.002$ ).

**Cuadro 1.**  
Esquema de vacunación por biológico recibido en pacientes hospitalizados por COVID-19, de acuerdo con el resultado de su egreso

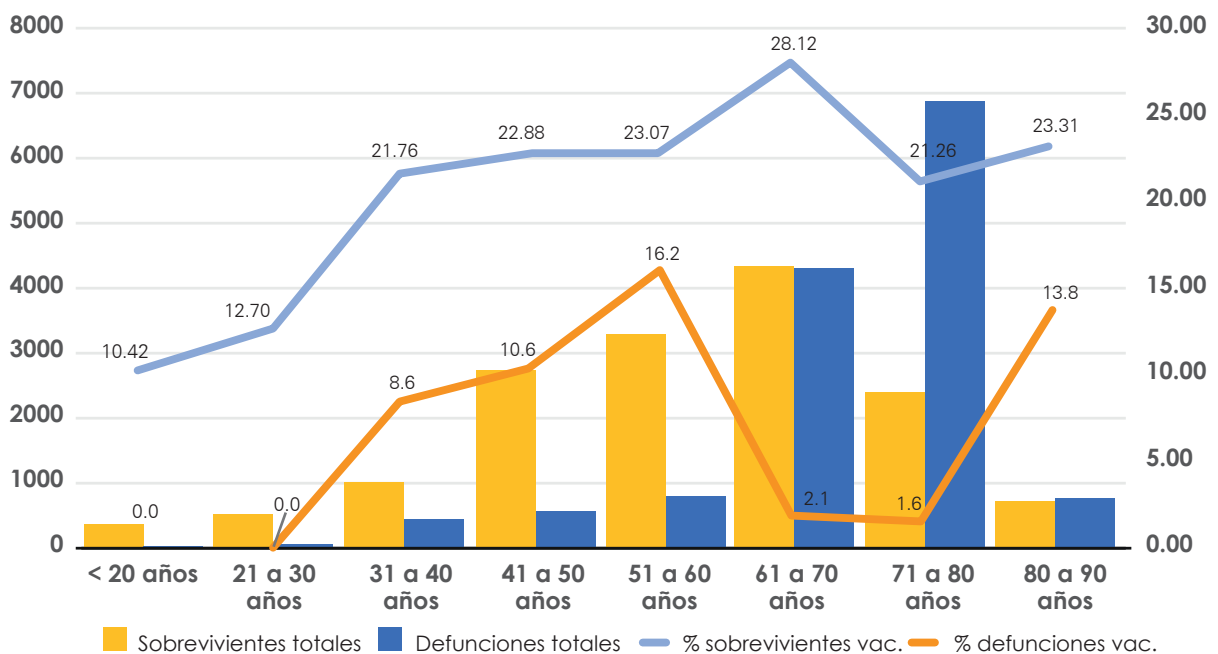
Vacuna	Casos n = 13 885 (%)	Controles n = 15 384 (%)	Total 29 269
Astra Zeneca	216 (1.56)	785 (5.10)	1 001 (3.4)
Cansino	18 (0.13)	115 (0.75)	133 (0.5)
Mixto Pfizer-AztraZeneca	13 (0.09)	46 (0.30)	59 (0.2)
Moderna	13 (0.09)	212 (1.38)	225 (0.8)
Pfizer	87 (0.63)	458 (2.98)	545 (1.9)
Se desconoce	170 (1.22)	1 704 (11.08)	1 874 (6.4)
Sinovac	189 (1.36)	253 (1.64)	442 (1.5)
Sputnik v	66 (0.48)	95 (0.62)	161 (0.6)
Otros	1 (0.007)	3 (0.01)	4 (0.01)
Esquema incompleto	2 780 (20.02)	3 875 (25.19)	6 655 (22.7)
No vacunado	10 332 (74.41)	7 838 (50.95)	18 170 (62.1)

### Distribución de mortalidad respecto de inmunización contra COVID-19

De los 29 250 hospitalizados, 13 885 (47.4%) fallecieron durante la hospitalización, de ellos, 10 332 (74.4%) no reportaron vacunación vs. 7 838 (50.9%) de los 15 384 sobrevivientes (OR 2.7 [ic 95% 2.6-2.9]  $p = 0.00$ ). La edad promedio en los sobrevivientes fue de 55.8 frente a 58.1 de las defunciones ( $p = 0.06$ ); los días de estancia fueron similares 7.69 contra 7.67, respectivamente ( $p = 0.9$ ).

En la figura 2 se observa la mortalidad por grupos de edad respecto del estado vacunal presentado al momento de la hospitalización, los porcentajes más altos se encuentran en los grupos de 51 a 60 años para los vacunados y de 61 a 70 años en los no vacunados. Para el grupo de no vacunados, a partir del grupo de edad de 31 a 40 años las tasas de mortalidad estuvieron por encima del 20%; mientras que para el grupo de vacunados el porcentaje de mortalidad fue de cero a 16%, con un promedio de 6.6% vs. 20.4 de los no vacunados ( $p < 0.05$ ).

**Figura 2.**  
Distribución de mortalidad respecto del porcentaje de inmunizados contra COVID-19



## Distribución de intubación respecto de inmunización contra COVID-19

De los 6 003 (20.5%) pacientes que tuvieron la necesidad de intubación, 4 130 (68.7%) fallecieron; de estos últimos, 2 995 (49.8 %) no tenían completo el esquema de vacunación o no tenían ninguna dosis.

En el análisis bivariado de los factores de riesgo, la edad mayor a 60 años (OR 3.4 [3.2-3.6]  $p < 0.05$ ), el acudir a consulta en un tiempo mayor a cinco días posterior al inicio de los síntomas (OR 2.6 [2.4-2.8]  $p < 0.05$ ), el tabaquismo (OR 5.1 [4.7-5.5]  $p < 0.05$ ), la diabetes mellitus (OR 5.9 [5.5-6.3]  $p > 0.05$ ), así como la necesidad de intubación fueron estadísticamente significativos, con una razón mayor a dos. Mientras que tener el esquema de vacunación completo mostró ser un factor protector (OR 0.6 [0.5-0.7]  $p < 0.05$ ) para evitar la intubación.

## Discusión

La vacunación se considera una de las estrategias de salud pública más exitosas en toda la historia; su desarrollo y aplicación han permitido la erradicación y el control en todo el planeta de enfermedades que causaban un número importante de muertes. A su vez, se tiene como una forma de controlar pandemias por enfermedades que emergen y que, en consecuencia, encuentran un número importante de personas susceptibles originando epidemias de magnitud diversa.<sup>14,15</sup>

El ejemplo más reciente es el COVID-19, considerado altamente contagioso y que ocasionó millones de muertes en todo el mundo, representando la crisis de salud global más importante desde la era de la pandemia de gripe de 1918.<sup>16,17</sup>

En el presente estudio se observa que la vacunación contra COVID-19, independientemente de la marca y la tecnología con la que se produce, representa un factor que protege contra la muerte a las personas infectadas por SARS-cov-2, y además disminuye el riesgo de intubación. El papel protector encontrado es similar al observado en estudios poblacionales que establecen un OR de 0.33; IC 95% 0.19-0.58 para mortalidad en pacientes adultos con enfermedad grave al utilizar vacunas con plataforma de ARNm.<sup>16</sup> Incluso, en algunos estudios no se ha visto diferencia en las tasas de muerte en pacientes hospitalizados cuando tienen una o dos dosis de vacunación,<sup>19</sup> y algunos otros discriminan su análisis en poblaciones consideradas de riesgo, como en las embarazadas, los enfermos de cáncer o las enfermedades cardiovasculares, concluyendo que es una intervención exitosa para prevenir la mortalidad por COVID-19.<sup>20,21</sup>

Las cifras encontradas en este estudio no discriminan si alguna de las vacunas utilizadas en la cohorte vacunal es mejor que otra; esto es comparable con algunas revisiones que sugieren que los diferentes tipos de vacunas son igual de eficaces en la prevención de complicaciones,<sup>23,24</sup> lo que sí es significativo es que el número de pacientes no vacunados hospitalizados (62.1%) y los que fallecieron (74.4%) no tenían antecedente de vacunación contra

COVID-19. Resultados similares a los de algunas revisiones sistemáticas reportan que las personas sin vacunación, aun sin enfermedades ampliamente reconocidas como riesgosas para un desenlace catastrófico, son quienes presentan riesgo de defunción en un alto porcentaje.<sup>25,26</sup> Sin embargo, queda pendiente la vigilancia específica de la efectividad en la reducción de mortalidad, con nuevas variantes que pueden presentarse y que podrían cambiar el panorama de protección que hasta ahora se refiere en los diferentes estudios.<sup>27</sup>

Una situación que puede ser preocupante cuando se observan los resultados es la baja cobertura vacunal en esta población (5.5 vs. 23.8) entre defunciones y sobrevivientes, respectivamente. Sin embargo, se debe considerar el periodo que abarca el mismo, abril de 2020 a diciembre de 2021, cuando no había vacunación o era poca la población a la que se le había aplicado alguna vacuna. Aun así, el papel protector de la vacunación parece ser evidente. Otra consideración al respecto es que precisamente la hipótesis de la vacunación es que ésta sería un factor que disminuyera el cuadro grave y la posibilidad de hospitalización, y en caso de estar inmunizado y aun así ser hospitalizado, redujera el riesgo de muerte, lo cual se apoya por nuestros resultados. De manera que se espera encontrar coberturas bajas en pacientes hospitalizados.

Este estudio constituye un enfoque meramente asociativo, que sugiere que un porcentaje de los casos de pacientes fallecidos están asociados a la falta de vacunación. El peso de otras medidas preventivas, e incluso el tratamiento de soporte utilizado en las unidades hospitalarias, no se consideran en esta cohorte de pacientes; sin embargo, el tamaño poblacional incluido permite con mayor certeza dar por significativos los resultados presentados. Consideramos que este tipo de análisis debe realizarse en las diferentes regiones de nuestro país, para en su momento determinar si factores particulares o endémicos afectan las cifras de protección de la vacunación en la enfermedad grave.

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen el hecho de cómo se obtuvo la información, referirnos a los registros clínicos deja abierta la posibilidad de información que no puede ser corroborada. En este aspecto llamamos la atención sobre el alto porcentaje de personas que aun estando inmunizadas, desconocen el tipo de biológico que se les aplicó. Este estudio se realiza en un grupo de base hospitalaria, por lo que el resultado tiene valor desde el punto de vista clínico y preventivo.

Aproximadamente 74.4% de las defunciones por COVID-19 adolecieron de vacunación, a ello se suma el 20% de quienes tenían esquema incompleto. Significativamente, el 94.4% tomando en cuenta ambos escenarios surge como uno de los mayores argumentos a favor de la vacunación contra COVID-19. No se debe olvidar, sin embargo, que es necesario el control de otros factores de riesgo, ya que continuamente se ha demostrado que influyen en un desenlace no deseado.

Los autores declaran que el presente manuscrito no recibió financiamiento por organizaciones externas, y no hay conflicto de intereses que comentar.

## Referencias

- Zhang, J.J., Dong, X., Liu, G.H. y Gao, Y.D., "Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality", *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64 (1): 90-107.
- Conahcyt, COVID-19 en México (2023). Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
- Agrawal, U., Bedston, S., McCowan, C., Oke, J., Patterson, L., Robertson, C. *et al.*, "Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales", *Lancet*, 2022, 400 (10360): 1305-1320.
- Nham, E., Song, J.Y., Noh, J.Y., Cheong, H.J. y Kim, W.J., "COVID-19 vaccination in Korea: past, present, and the way forward", *J Korean Med Sci*, 2022, 37 (47): e351.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), Orientación técnica sobre el nuevo coronavirus (2019-ncov). Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Consultado el 19 de junio de 2023.
- Krammer, F., "SARS-CoV-2 vaccines in development", *Nature*, 2020, 586: 516.
- "Our world in data". Disponible en: [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL).
- Statista Research Department, "Porcentaje de la población vacunada parcial y totalmente contra el coronavirus en México del 24 de diciembre de 2020 al 8 de julio de 2022". Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1207749/porcentaje-vacunados-inmunizados-covid-19-mexico/>.
- Vacunas COVID-19, Gobierno de México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2022/06/29/aplicadas-en-mexico-209-6-millones-de-vacunas-contra-covid-19/>.
- Gobierno del Estado de México, "Conoce el Edo Mex". Disponible en: [https://edomex.gob.mx/conoce\\_edomex](https://edomex.gob.mx/conoce_edomex).
- Secretaría de Salud, "Aplicadas en México, 209.6 millones de vacunas contra COVID-19". Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2022/06/29/aplicadas-en-mexico-209-6-millones-de-vacunas-contra-covid-19/>.
- SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2023.
- INEGI, Censo de Población y Vivienda 2020. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/ResultCenso2020\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/ResultCenso2020_Nal.pdf).
- Arce Salinas, C.A., Esquivel Torruco, Y.N., Bejarano Juvera, A.A., Bustamante Flores, A.K., Aguilar Martínez, N., Azcorra López, J.G., "Asociación entre la vacunación contra la influenza y la mortalidad por COVID-19", *Vacunas*, 2022, 23 (2): 113-118.
- Bouza, E., Ancochea, B.J., Campins, M., Eiros, B.J.M., Fargas, J., García, R.A. *et al.*, "The situation of vaccines for the prevention of infections in adults: an opinion paper on the situation in Spain", *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32: 333-364.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S.C. y Di Napoli, R., "Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)". En StatPearls, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022.
- Payne, J.R., Bose, S., Kubiak, R.W. y Nolen, L.D., "Evaluation of mortality risk after COVID-19 vaccination, Utah 2021", *Vaccine*, 2023, S0264-410X (23):00380-388.
- Tenforde, M.W., Self, W.H., Adams, K., Gaglani, M., Ginde, A.A., McNeal, T. *et al.*, "Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity", *JAMA*, 2021, 326 (20): 2043-2054.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C.A., Mehta, N., Keogh, R.H., Díaz-Ordaz, K., Khunti, K. *et al.*, "Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study", *BMJ*, 2021, 374: n2244.
- Stock, S.J., Carruthers, J., Calvert, C., Denny, C., Donaghy, J., Goulding, A. *et al.*, "SARS-CoV-2 infection, and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland", *Nat Med*, 2022, 28 (3): 504-512.
- Fendler, A., De Vries, E.G.E., Geurts van Kessel, C.H., Haanen, J.B., Wörmann, B., Turajlic, S. *et al.*, "COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy, and safety", *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (6): 385-401.
- Al-Ali, D., Elshafeey, A., Mushannen, M., Kawas, H., Shafiq, A., Mhaimeed, N. *et al.*, "Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: a systematic review", *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (3): 636-653.
- Chenchula, S., Karunakaran, P., Sharma, S. y Chavan, M., "Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: a systematic review", *J Med Virol*, 2022, 94 (7): 2969-2976.
- Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C.J., Ghosn, J. y Peiffer-Smadja, N., "Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review", *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28 (2): 202-221.
- Huang, Y.Z. y Kuan, C.C., "Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26 (5): 1770-1776.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C.A., Mehta, N., Keogh, R.H., Díaz-Ordaz, K., Khunti, K. *et al.*, "Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study", *BMJ*, 2021, 374: n2244.
- Mohammed, I., Nauman, A., Paul, P., Ganesan, S., Chen, K.H., Jalil, S.M.S. *et al.*, "The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review", *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18 (1): 2027160.

García Cisneros, Santa<sup>1</sup>  
 Herrera Ortiz, Antonia<sup>1</sup>  
 Rojas Delgado, Héctor Ugo<sup>2</sup>  
 Olamendi Portugal, María<sup>1</sup>  
 Xibille Friedmann, Daniel Xavier<sup>2</sup>  
 Sánchez Alemán, Miguel Ángel<sup>1</sup>

## Validación del uso de gotas de sangre seca para la detección de anticuerpos IGG e IGA contra SARS-COV-2

## Validation of the use of dried blood spots for the detection of antibodies IGG and IGA against SARS-COV-2

Fecha de aceptación: enero 2024

### Resumen

**ANTECEDENTES.** Las gotas de sangre seca (*dried blood spots*, DBS) son una alternativa para identificar enfermedades. Se evaluó el uso de DBS para detectar anticuerpos IGG e IGA contra SARS-COV-2 mediante ELISA.

**MATERIAL Y MÉTODO.** Se formó un biobanco de muestras pareadas de plasma y DBS. Se evaluaron dos volúmenes para la elusión de los DBS, 250  $\mu$ l y 400  $\mu$ l, para detectar anticuerpos mediante pruebas comerciales. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, correlación de Sperman, concordancia kappa y se realizaron gráficos Bland-Altman.

**RESULTADOS.** La sensibilidad y especificidad para anticuerpos IGG con DBS eluidos en 250  $\mu$ l fue 98.9 y 100%, y con 400  $\mu$ l fue de 97.4 y 100%. Los índices de IGG mostraron una mayor dispersión a partir del valor de 6. El presente estudio es de los primeros en reportar una validación de IGA con DBS, se encontró una sensibilidad y especificidad de 100 y 97.8%, así como una mayor dispersión a partir del índice de 12.

**CONCLUSIÓN.** Es factible utilizar DBS para detectar anticuerpos IGG e IGA contra SARS-COV-2 en estudios epidemiológicos, ya que presentan una buena concordancia y correlación con plasma.

**Palabra clave:** SARS-COV-2, sangre seca en papel filtro, anticuerpos, serología, ELISA.

### Abstract

**BACKGROUND.** Dried blood spots (DBS) are alternative to identify diseases. The use of DBS to detect antibodies IGG and IGA against SARS-COV-2 was evaluated by ELISA.

**MATERIAL AND METHOD.** A biobank of paired plasma and DBS samples was formed. Two volumes for DBS elution, 250  $\mu$ l and 400  $\mu$ l, were evaluated for antibody by commercial tests. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Sperman correlation, and kappa concordance were calculated, and Bland-Altman graphs were performed. Results. The sensitivity and specificity for IGG antibodies with DBS eluted in 250  $\mu$ l was 98.9 and 100%, and with 400  $\mu$ l it was 97.4 and 100%. The IGG indices showed a greater dispersion from the value of 6. The present study is one of the first to report a validation of IGA with DBS, a sensitivity and specificity of 100 and 97.8% was found, as well as a greater dispersion at from the index of 12.

**CONCLUSION.** It is feasible to use DBS to detect IGG and IGA antibodies against SARS-COV-2 in epidemiological studies, since they show good concordance and correlation with plasma.

**Keywords:** SARS-COV-2, dried blood spots, antibodies, serology, ELISA.

<sup>1</sup> Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos

<sup>2</sup> Hospital General de Cuernavaca Dr. José G. Parres, Cuernavaca, Morelos

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Sánchez-Alemán

Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Avenida Universidad 655, Colonia Santa María Ahuacatlán, Cerrada Los Pinos y Caminera, C.P. 62100, Cuernavaca, Morelos, México.

Dirección electrónica: msanchez@insp.mx

Teléfono: (+52) 77 7329 3000



## Introducción

El COVID-19 es secundario a la infección viral del epitelio respiratorio por el SARS-COV-2, induce la respuesta inmune de anticuerpos IGA en mucosas, y a nivel sistémico anticuerpos IGG. La mayoría de las personas infectadas por SARS-COV-2 producen anticuerpos IGG e IGA dos semanas después del inicio de la enfermedad.<sup>1</sup> La mayor utilidad de las pruebas de anticuerpos es para detectar la seroconversión a nivel poblacional y con ello apoyar la vigilancia epidemiológica, se puede conocer qué tanto se ha extendido la infección a nivel poblacional, describir la tasa de infección y de letalidad, evaluar estrategias de prevención y contención, así como determinar niveles de vacunación.

El uso de sangre seca en papel filtro (DBS, *dried blood spots*) presenta ventajas en relación con el empleo de suero o plasma, principalmente en trabajo de campo en zonas distantes y en grandes poblaciones. Es una toma menos invasiva, requiere poco volumen de sangre, es sencillo, tiene un menor costo, no utiliza equipos y no requiere refrigeración. Las gotas de sangre se depositan en un papel filtro especial que mantiene proteínas, ácidos nucleicos y otros metabolitos; una vez secas, las muestras se colocan en bolsas plásticas con desecante hasta su traslado y almacenamiento, que se puede realizar a temperatura ambiente.<sup>2,3</sup> En cuanto a la estabilidad de los analitos presentes en las DBS, existen estudios que reportan buena calidad de las DBS después de varios meses e incluso años a temperatura ambiente, la calidad es comparable con muestras de plasma mantenidas a -20 °C.<sup>4</sup> Entre las desventajas del uso de DBS se encuentra que el volumen de la muestra es pequeño y se requieren ensayos de validación para cada biomarcador y técnica utilizada.<sup>3,5</sup>

Las DBS se han utilizado para detectar anticuerpos contra diferentes agentes infecciosos como virus de la hepatitis c, virus dengue, virus del herpes simple tipo 2 y VIH, además de utilizarse de manera rutinaria en el tamiz neonatal,<sup>5,6</sup> por lo que el objetivo del presente trabajo fue evaluar el uso de DBS para la detección de anticuerpos IGG e IGA contra el SARS-COV-2 mediante una prueba de ELISA.

## Material y métodos

Se formó un biobanco de muestras pareadas de plasma y DBS que se colectaron en el Hospital Dr. José G. Parres de Cuernavaca, Morelos, México, durante el año 2020. Las muestras de plasma se inactivaron a 56 °C durante 30 minutos, y se manejaron en campanas de bioseguridad nivel II con procedimientos de bioseguridad nivel III. Se colocaron 20 µl de plasma en papel filtro Whatman 903, se dejaron secar y se recortaron círculos de 5 mm de diámetro; todas las muestras se mantuvieron a -20 °C hasta su procesamiento. Se detectaron anticuerpos IGG e IGA con los kits SARS-COV-2 IGG ELISA y SARS-COV-2 IGA ELISA (Euroimmun, Lübeck, Alemania). Las muestras de plasma se diluyeron 1:101 y se depositaron 100 µl en la placa antigenada; para la elusión del DBS se manejaron dos volúmenes, 250 µl y 400 µl, de buffer de dilución del kit comercial (un círculo en cada volumen) a temperatura ambiente durante una hora, se tomaron 100 µl

del eluido y se depositaron en la placa antigenada. A partir de aquí, las muestras de plasma o DBS siguieron el mismo protocolo recomendado por el fabricante, los lavados se realizaron con el equipo automatizado Combiwash Human Diagnostics y las lecturas ópticas con el espectrofotómetro Multiskan FC, Thermo Scientific. Una vez hechos los cálculos, las muestras con un índice  $\leq 0.99$  se consideraron como negativas, y aquellas con un índice  $\geq 1.0$  se tomaron como positivas. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) considerando la muestra de plasma como el estándar de referencia. Se evaluó la concordancia y la correlación entre plasma y DBS, además de obtener gráficas de Bland-Altman.

## Resultados

La sensibilidad y especificidad de las muestras de DBS para la detección de IGG fue alto para las dos condiciones de elusión empleadas. En el caso de la elusión con 250 µl, se encontró una sensibilidad y especificidad de 98.9 y 100%, respectivamente, así como un índice Kappa de concordancia de 0.986, tal como se presenta en la figura 1A. Se realizó una elusión mayor con 400 µl de buffer, la cual mostró una sensibilidad y especificidad de 97.4 y 100%, respectivamente, así como un VPN de 96.7%, como se aprecia en la figura 1B. Finalmente, se evaluó la detección de anticuerpos tipo IGA con una elusión de DBS en 400 µl, se determinó una sensibilidad de 100%, una especificidad de 97.7% y un VPP de 97.9%, como se observa en la figura 1c.

La correlación del índice de anticuerpos IGG en plasma/DBS-250 y plasma/DBS-400 fue  $r^2 = 0.840$  y  $r^2 = 0.820$ , respectivamente (figura 2a y c). Por otra parte, las curvas de Bland-Altman muestran una mayor dispersión del índice de anticuerpos a partir del valor de 6 (figura 2b y d). Al considerar sólo las muestras con índice de anticuerpos menor o igual a 6 se observó una mejor correlación:  $r^2 = 0.917$  y pendiente  $m = 1.018$  (DBS-250) y  $r^2 = 0.888$  y pendiente  $m = 1.031$  (DBS-400).

Figura 1A.

Anticuerpos IgG contra SARS-COV-2			
DBS-250		Plasma	
		Pos	Neg
	Pos	86	0
Neg	1	59	

Sensibilidad (ic 95%)	98.9 (93.2-100)
Especificidad (ic 95%)	100 (92.7-100)
VPP (ic 95%)	100 (94.5-100)
VPN (ic 95%)	98.3 (90.0-100)
Índice Yamar	99
Kappa	0.986

Figura 1b.

Anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2			
DBS-400		Plasma	
		Pos	Neg
	Pos	75	0
Neg	2	59	

Sensibilidad (ic 95%)	97.4 (90.5-99.8)
Especificidad (ic 95%)	100 (92.7-100)
VPP (ic 95%)	100 (94.2-100)
VPN (ic 95%)	96.7 (88.2-99.8)
Índice Yamar	97
Kappa	0.970

Figura 1c.

Anticuerpos IgA contra SARS-COV-2			
DBS-400		Plasma	
		Pos	Neg
	Pos	46	1
Neg	0	42	

Sensibilidad (ic 95%)	100 (90.1-100)
Especificidad (ic 95%)	97.7 (86.8-99.9)
VPP (ic 95%)	97.9 (87.9-99.9)
VPN (ic 95%)	100 (90.0-100)
Índice Yamar	98
Kappa	0.977

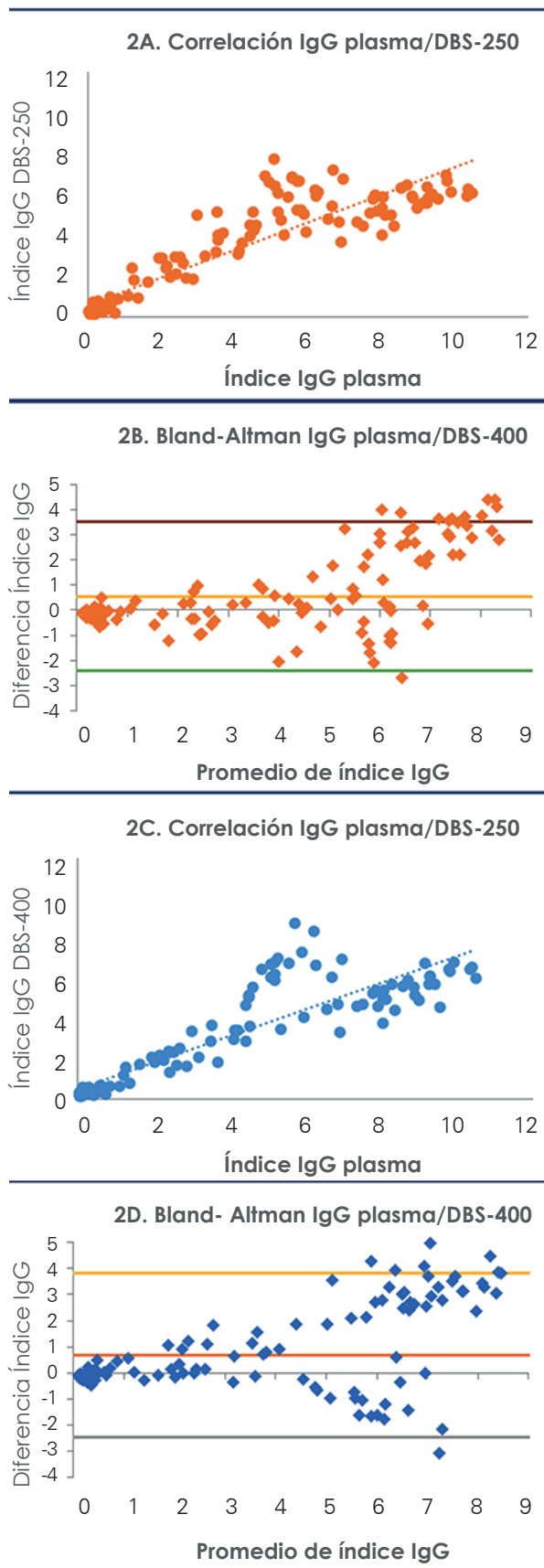
Detección de anticuerpos IGG e IGA contra SARS-COV-2, comparación entre muestras de plasma y DBS.

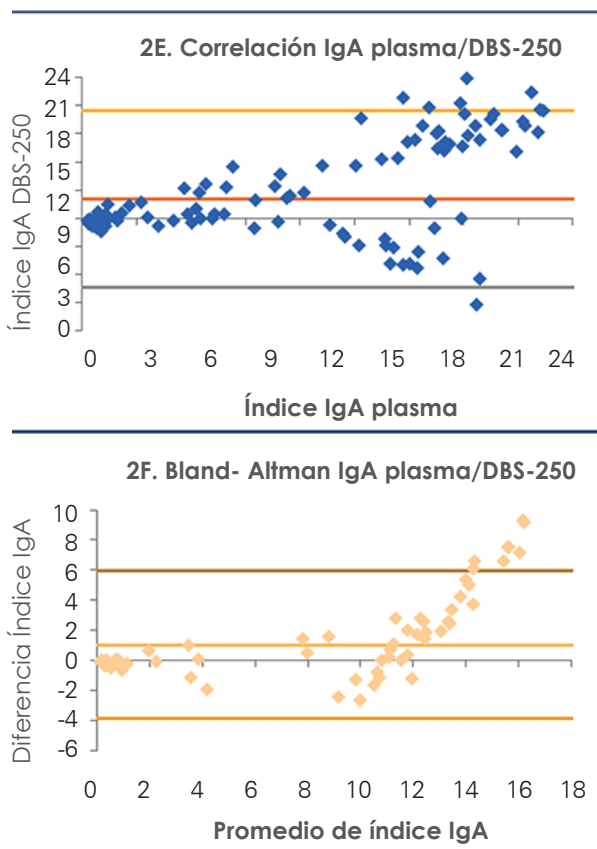
A: Muestra detección de anticuerpos IGG y DBS eluidos con 250 µl. B: Muestra detección de anticuerpos IGG y DBS eluidos con 400 µl. C: muestra detección de anticuerpos IGA y DBS eluidos en 250 µl.

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Las muestras presentaron un mayor índice de anticuerpos IGA con respecto a IGG tanto en plasma ( $12.20 \pm 0.79$  vs.  $5.81 \pm 0.26$ ,  $p < 0.001$ ) como con DBS-250 ( $9.70 \pm 0.49$  vs.  $4.93 \pm 0.18$ ,  $p < 0.001$ ). Se presentó una buena correlación en el índice de anticuerpos entre plasma y DBS-250 ( $r^2 = 0.911$ ), con una pendiente de  $m = 0.72$  (figura 2e), sin embargo, la gráfica de Bland-Altman tuvo una mayor dispersión a partir del valor del índice de 12 (figura 2f). Al utilizar los resultados con un índice menor o igual a 12 se obtuvo una correlación  $r^2 = 0.974$  y una pendiente  $m = 1.011$ .

Figura 2.





Correlación y gráficas de Bland-Altman para la detección de anticuerpos *igg* e *iga* contra SARS-CoV-2, muestras de plasma y DBS. A, C y E: Muestra la correlación de Spearman entre plasma y DBS. A: Muestra la correlación de anticuerpos *igg* de DBS eluidos en 250  $\mu$ l. C: Muestra la correlación de anticuerpos *igg* de DBS eluidos en 400  $\mu$ l. E: Muestra la correlación de anticuerpos *iga* de DBS eluidos en 400  $\mu$ l. B, D y F: Muestran las gráficas de Bland-Altman entre plasma y DBS. B: Compara anticuerpos *igg* de plasma y DBS eluidos en 250  $\mu$ l, la media de diferencias es 0.543 y los límites de concordancia -2.41 y 3.50. D: Compara anticuerpos *igg* de plasma y DBS eluidos en 400  $\mu$ l, la media de diferencias es 0.674 y los límites de concordancia -2.46 y 3.81. F: Compara anticuerpos *iga* de plasma y DBS eluidos en 250  $\mu$ l, la media de diferencias es 0.72 y los límites de concordancia -3.88 y 5.96.

## Discusión

Los resultados de plasma y DBS para la detección de anticuerpos *igg* contra el SARS-CoV-2 tuvieron buena concordancia, así como una sensibilidad superior a 97% y una especificidad de 100% con ambos volúmenes de elución. La sensibilidad y la especificidad son similares a las descritas en un pequeño estudio ( $n = 20$ ) que reportó una sensibilidad y especificidad de 100% al usar una elución de 500  $\mu$ l.<sup>9</sup> Asimismo, Meyers y colaboradores<sup>10</sup> reportaron una sensibilidad y especificidad de 96.1 y 98.6%, respectivamente, utilizando un círculo de 6 mm, 250  $\mu$ l de elución y un buffer

precalentado a 37 °C con una muestra de 273, en ambos casos con la misma marca comercial que el presente estudio. En un trabajo con 54 muestras, el equipo de Walker determinó un valor de  $r^2 = 0.966$  y una pendiente de  $m = 0.969$ , mostrando una excelente correlación.<sup>11</sup> En nuestro estudio se mejoró la correlación de los anticuerpos *igg* al utilizar índices por debajo del valor de 6, por lo que se recomienda hacer una dilución 1:2 del DBS eluido si se detectan concentraciones mayores a 6 de anticuerpos *igg* para lograr una mejor cuantificación.

Como se mencionó anteriormente, una de las limitaciones del uso de DBS es la pequeña cantidad de muestra biológica; generalmente se realiza una sola prueba con un "círculo". Por lo tanto, el uso de una elución mayor (400  $\mu$ l) es una alternativa para hacer dos pruebas serológicas de forma simultánea. Es importante considerar que durante la elución el papel filtro absorbe aproximadamente 75-100  $\mu$ l del buffer.

En relación con la detección de anticuerpos *iga*, se encontró un índice mayor que los anticuerpos *igg*, similar a lo descrito antes.<sup>12-13</sup> Se han informado evaluaciones usando DBS para la detección de *iga*, *igm* e *igg* simultáneamente,<sup>14,15</sup> sin embargo, sólo se encontró un informe para la detección única de *iga* por DBS. Dicho estudio mostró una sensibilidad de 83.2% y una especificidad de 96.5%.<sup>16</sup> En el presente reporte se obtuvo una sensibilidad y especificidad cercana al 100% para la detección de *iga*, así como una buena correlación entre los índices de anticuerpos en plasma y DBS-250, sin embargo, también se recomienda realizar una dilución 1:2 de la elución del DBS cuando el índice sea mayor a 12 para una cuantificación más precisa.

## Conclusión

El uso de DBS para la detección de anticuerpos *igg* e *iga* contra el SARS-CoV-2 mostró una sensibilidad y especificidad superior a 97%, siendo ligeramente inferior al eluir DBS en 400  $\mu$ l; en consecuencia, se detectó un alto índice de Yamar (considerando simultáneamente sensibilidad y especificidad), así como una alta concordancia (pruebas k). Se puede afirmar que el uso de DBS para la detección y cuantificación de anticuerpos *igg* e *iga* contra el SARS-CoV-2 es factible utilizando el kit comercial Euroimmun.

## Agradecimientos

Damos un reconocimiento especial al personal de salud que participó en el estudio. Agradecemos al Consejo de Ciencia y Tecnología de Morelos, al Centro de Innovación y Transferencia de Tecnología de Morelos y a los Servicios de Salud de Morelos por todas las facilidades brindadas para llevar a cabo el protocolo. Agradecemos también a los directores y personal del laboratorio del Hospital General de Cuernavaca Dr. José G. Parres.

Conflictos de interés: Los autores no reportan conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: este trabajo fue apoyado por la "Convocatoria Innovación-COVID-19", de la Secretaría de Economía del Estado de Morelos.

## Referencias

- Okba, N.M.A., Müller, M.A., Li, W., Wang, C., Geurtsvan Kessel, C.H., Corman, V.M. *et al.*, "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients", *Emerg Infect Dis*, 2020, 26: 1478-1488.
- Enderle, Y., Foerster, K. y Burhenne, J., "Clinical feasibility of dried blood spots: analytics, validation, and applications", *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 25, 130: 231-243.
- Smit, P.W., Elliott, I., Peeling, R.W., Mabey, D. y Newton, P.N., "An overview of the clinical use of filter paper in the diagnosis of tropical diseases", *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 90: 195-210.
- Déglon, J., Thomas, A., Mangin, P. y Staub, C., "Direct analysis of dried blood spots coupled with mass spectrometry: concepts and biomedical applications", *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402: 2485-2498.
- Ross, R.S., Stambouli, O., Grüner, N., Marcus, U., Cai, W., Zhang, W. *et al.*, "Detection of infections with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus by analyses of dried blood spots-performance characteristics of the ARCHITECT system and two commercial assays for nucleic acid amplification", *Virology*, 2013, 10: 72.
- Snijdewind, I.J., Van Kampen, J.J., Fraaij, P.L., Van der Ende, M.E., Osterhaus, A.D. y Gruters, R.A., "Current and future applications of dried blood spots in viral disease management", *Antiviral Res*, 2012, 93: 309-321.
- García-Cisneros, S., Sánchez-Alemán, M.A., Conde-González, C.J., Lara-Zaragoza, S.J., Herrera-Ortiz, A., Plett-Torres, T. *et al.*, "Performance of ELISA and Western blot to detect antibodies against HSV-2 using dried blood spots", *J Infect Public Health*, 2019, 12: 224-228.
- García-Cisneros, S., Olamendi-Portugal, M.L., Herrera-Ortiz, A., Conde-González, C.J., López-Gatell, H. y Sánchez-Alemán, M.A., "Detección de anticuerpos contra VIH a partir de muestras de sangre seca en papel filtro", *Salud Pública Mex*, 2017, 59: 602-603.
- Cholette, F., Mesa, C., Harris, A., Ellis, H., Cachero, K., Lacap, P. *et al.*, "Dried blood spot specimens for SARS-cov-2 antibody testing: a multi-site, multi-assay comparison", *PLoS One*, 2021, 16: e0261003.
- Meyers, E., Heytens, S., Formukong, A., Vercruyssen, H., De Sutter, A., Geens, T. *et al.*, "Comparison of dried blood spots and venous blood for the detection of SARS-cov-2 antibodies in a population of nursing home residents", *Microbiol Spectr*, 2021, 9: e0017821.
- Walker, G.J., Davis, R., Naing, Z., McEntee, B., Lu, Y., Denadija, T. *et al.*, "Serological detection of SARS-COV-2 IgG using commercially available enzyme immunoassays on dried blood spots collected from patients", *Microbiol Spectr*, 2021, 9 (3): e0124521.
- Montesinos, I., Gruson, D., Kabamba, B., Dahma, H., Van den Wijngaert, S., Reza, S. *et al.*, "Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-COV-2 antibodies", *J Clin Virol*, 2020, 128: 104413.
- Rikhtegaran Tehrani, Z., Saadat, S., Saleh, E., Ouyang, X., Constantine, N., DeVico, A.L. *et al.*, "Performance of nucleocapsid and spike-based SARS-COV-2 serologic assays", *PLoS One*, 2020, 15: e0237828.
- Morley, G.L., Taylor, S., Jossi, S., Pérez-Toledo, M., Faustini, S.E., Marcial-Juárez, E. *et al.*, "Sensitive detection of SARS-COV-2-specific antibodies in dried blood spot samples", *Emerg Infect Dis*, 2020, 26: 2970-2973.
- Cook, A.M., Faustini, S.E., Williams, L.J., Cunningham, A.F., Drayson, M.T., Shields, A.M. *et al.*, "Validation of a combined ELISA to detect IgG, IgA and IgM antibody responses to SARS-COV-2 in mild or moderate non-hospitalized patients", *J Immunol Methods*, 2021, 494: 113046.
- Maritz, L., Woudberg, N.J., Bennett, A.C., Soares, A., Lapierre, F., Devine, J. *et al.*, "Validation of high-throughput, semiquantitative solid-phase SARS coronavirus-2 serology assays in serum and dried blood spot matrices", *Bioanalysis*, 2021, 13: 1183-1193.

Fernández Vera, María Fernanda<sup>1</sup>  
 Briceño Barrios, Éida María<sup>1</sup>  
 González Mata, Antonio José<sup>2</sup>

## Hallazgos audiológicos después del COVID-19 en pacientes pediátricos de un hospital universitario de Venezuela

## Post COVID-19 audiological findings in pediatric patients at a university hospital in Venezuela

Fecha de aceptación: enero 2024

### Resumen

La audición normal es un componente esencial para el desarrollo del habla y el lenguaje. Ésta se puede ver afectada por múltiples factores, incluidas las infecciones virales como el SARS-COV-2.

**OBJETIVO.** Determinar las alteraciones audiológicas después del COVID-19 en pacientes pediátricos atendidos en un Hospital Universitario de Venezuela.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio descriptivo y transversal. La población estuvo conformada por pacientes pediátricos que, luego de sufrir COVID-19, acudieron a consulta en el Servicio de Foniatría durante el periodo de junio a agosto de 2023, éstos se seleccionaron mediante muestreo de tipo no probabilístico intencional, con criterios de inclusión y exclusión. El instrumento de recolección de datos fue una ficha constituida por tres partes, validada por expertos. Los datos se analizaron mediante el programa SPSS 22 y los resultados se presentaron en cuadros y gráficas.

**RESULTADOS.** Se incluyó a 65 pacientes, predominó el grupo de preescolares (40%); 60% del sexo masculino; y 78% procedentes del área urbana. El 46% de los pacientes tuvo algún signo o síntoma ótico, 17% tuvo otalgia. Al clasificar el grado de audición a través de PEATCEE y audiometría tonal, 75% presentó audición normal, mientras que el 25% tuvo algún grado de hipoacusia. Entre las pérdidas auditivas, la hipoacusia superficial bilateral prevaleció con 44%. Hubo un predominio de la neurosensorial en 75%. Se concluye que mientras se continúen estudiando los efectos a corto y largo plazo del SARS-COV-2 es importante explorar la audición. Estos resultados sirven de base para futuras investigaciones en favor de la salud de la población pediátrica.

**Palabras clave:** hallazgos audiológicos, audición, COVID-19, pacientes pediátricos.

### Abstract

Normal hearing is an essential component for the speech and language development. It can be affected by multiple factors including viral infections as caused by SARS-COV-2.

**OBJECTIVE.** Determine post-COVID-19 audiological alterations in pediatric patients treated at a University Hospital in Venezuela.

**MATERIAL AND METHODS.** A descriptive and cross-sectional study was carried out. There were included pediatric patients, after suffering from COVID-19, attended the phoniatic consultation during the period June-August 2023, selected through intentional non-probabilistic sampling, with inclusion and exclusion criteria. The data collection instrument was a sheet made up of three parts, validated by experts. The data were analyzed using SPSS 22 software, descriptive statistics was made. Results: 65 patients were included, predominantly the group of preschoolers (40%), 60% were male and 78% were from urban areas. 46% of children had an otic symptom, 17% had otalgia as principal symptom. According hearing degree through PEATCEE and tonal audiometry, 75% had normal hearing, while 25% had some hearing loss degree among them bilateral superficial hearing loss prevailed in 44%, neurosensory alterations was detected in 75%. It is important that hearing status will be explored at long term in those children who suffered COVID-19. These results serve as a basis for future research for the health of the pediatric population.

**Keywords:** audiological findings, hearing loss, COVID-19, pediatric patients.

<sup>1</sup> Servicio de Foniatría, Audiología y Otoneurología

<sup>2</sup> Servicio de Infectología

Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga, Barquisimeto, Venezuela

Correspondencia: Dr. Antonio José González Mata

Servicio de Infectología. Avenida Las Palmas con avenida Andrés Bello, Barquisimeto, Venezuela.

Dirección electrónica: tonygonz7@yahoo.com; mafer4025@gmail.com



## Introducción

La audición es una capacidad sensorial fundamental para el ser humano, la cual permite captar la información del medio ambiente que lo rodea. Por el contrario, la hipoacusia es la pérdida total o parcial de esta capacidad sensorial, ésta es una patología importante ya que trae como consecuencia afectaciones negativas en el desarrollo de la vida de una persona, sobre todo si ocurre en la niñez o la adolescencia. La pérdida de la audición repercute en la adquisición y en el desarrollo del lenguaje, dejando secuelas directas en la comunicación que podrían ocasionar discapacidad para el resto de la vida.<sup>1</sup>

La audición se puede ver afectada por múltiples factores, incluidas las infecciones virales como en el caso de la rubeola, el sarampión, el citomegalovirus y el herpes zóster, provocando hipoacusias neurosensoriales (congénitas o adquiridas) cuya gravedad puede ser variable, desde leve a profunda, incidiendo en uno o ambos oídos mediante mecanismos que ocasionan daños directos a la estructura del oído interno a través del proceso inflamatorio, esto aumenta la susceptibilidad e induce daño inmunomediado en el huésped.<sup>2</sup>

Actualmente, la enfermedad infecciosa denominada COVID-19, causada por el SARS-COV-2, se estudia ampliamente para identificar las alteraciones generadas en todo el organismo humano de aquellos que la adquieren, de manera que se ha comenzado a acumular información sobre el daño a nivel del oído medio e interno y las consecuentes alteraciones auditivas y vestibulares producidas por el virus. Este nuevo coronavirus ocasiona una enfermedad de tipo vascular y respiratoria, además genera la liberación de citoquinas, puede inducir endotelitis y afectar la función microcirculatoria, alterando la actividad de múltiples órganos, entre ellos el oído interno. Se han reportado casos de pacientes que experimentaron hipoacusia neurosensorial en un rango de leve a profundo luego de sufrir la enfermedad, lo que puede relacionarse con la alteración de la vía auditiva.<sup>3</sup>

Una investigación realizada por Jeong y colaboradores<sup>7</sup> demostró que en el oído interno se expresa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y los cofactores FURIN que son necesarios para la entrada del virus a la célula dando origen a todas las alteraciones clínicas, esto es parte del daño multiorgánico y abre la posibilidad de la aparición de alteraciones auditivas en estos pacientes.

Cabe destacar la importancia que reviste la detección a tiempo de la hipoacusia a través de la historia clínica (síntomas, antecedentes prenatales, perinatales, posnatales, epidemiológicos, patológicos, familiares), el examen físico y la implementación de pruebas diagnósticas eficaces, como los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) y la audiometría tonal, entre otros. Esto en función de ejecutar medidas terapéuticas y rehabilitadoras de forma inmediata, acordes con el tipo y grado de pérdida auditiva, que permitan lograr la mejora progresiva de la calidad de vida de los niños y adolescentes.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 8.1% del total de los casos de COVID-19 en todo el mundo corresponde a niños y adolescentes.<sup>8</sup> Y aunque la mayoría de estos pacientes son asintomáticos o tienen cuadros leves, no están exentos de sufrir secuelas en múltiples órganos.

En el marco de lo descrito anteriormente, se presentó la necesidad de realizar un estudio de vanguardia donde se describió la demografía, la clínica y las pruebas auditivas. Se favoreció el diagnóstico oportuno de algún grado de hipoacusia que pudieran presentar estos pacientes a fin de implementar planes terapéuticos y rehabilitadores que faciliten una atención integral del enfermo, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

## Materiales y métodos

La presente investigación se basó en un estudio descriptivo transversal. La población estuvo representada por todos los pacientes pediátricos, niños y adolescentes, que luego de sufrir la enfermedad COVID-19 acudieron a consulta de foniatría en el Servicio Desconcentrado del Hospital Universitario Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga en Barquisimeto, Venezuela, en el lapso de junio a agosto de 2023.

La muestra de este estudio fue de tipo no probabilística intencional y quedó conformada por 65 pacientes, los criterios de inclusión fueron: edad entre cero a 15 años, sexo femenino o masculino, que hayan sufrido la enfermedad COVID-19 confirmada a través de prueba de PCR para SARS-COV-2 positiva o prueba de antígeno nasal para SARS-COV-2 positiva o anticuerpos positivos para SARS-COV-2.

Previa firma del consentimiento informado por parte de los representantes de los pacientes de este estudio, se les realizó una entrevista cuando acudieron a la consulta. Se recolectaron los datos a través de una ficha que constó de tres partes: 1) datos demográficos: edad, sexo, procedencia; 2) datos clínicos: signos y síntomas auditivos; y 3) pruebas auditivas: PEATCEE y audiometría tonal.

A cada paciente seleccionado se les indicó el estudio audiológico correspondiente con su edad. A los niños menores de cuatro años se les realizó PEATCEE, los pasos fueron los siguientes: al representante se le explicó el procedimiento, se ubicó al paciente en el interior del consultorio y se acostó sobre una camilla, se procedió a realizar otoscopia (visualización del conducto auditivo externo para detectar la presencia de cerumen, secreción o patologías dentro del mismo). Posteriormente se hizo la limpieza de la piel de ambas apófisis mastoideas y la frente, con gasa humedecida con alcohol o crema abrasiva para mejorar la impedancia. El representante debió dormir al paciente, al cual previamente se indicó la privación del sueño durante la madrugada del día en que se llevó a cabo el estudio y así se realizó durante el sueño fisiológico. Se procedió a colocar los electrodos que se acoplaron con pasta transductora, la cual facilita la transmisión de la actividad eléctrica, y se fijaron a la piel con esparadrado o con pastas autoadhesivas. Se colocó un electrodo en cada mastoide (referencia ipsilateral y masa contralateral) y otro electrodo activo en el vértex. Se verificó la impedancia menor a 3 ohms entre los electrodos y la piel. El estímulo sonoro se suministró a través de unos auriculares convencionales, estableciendo previamente el número de clics/s, la morfología, la duración y la intensidad a convenir. El estudio se inició en el oído derecho y después en el izquierdo; se pasaron estímulos tipo click; la prueba comenzó en 90 dB HL. Si el paciente escuchaba el sonido, se iba descendiendo la intensidad de los estímulos

10db hasta que se obtuviera el resultado. Mientras tanto, la computadora promedió las respuestas evocadas, en la pantalla apareció el umbral obtenido en las frecuencias 500, 1 000, 2 000 y 4 000 Hz, éste se sumó, el resultado se dividió entre cuatro y se obtuvo el umbral electrofisiológico al cual se le restaron 15 db para obtener el umbral corregido, equiparable al umbral de la audiometría. Se almacenó la información y se imprimieron los datos obtenidos.

A los pacientes mayores de cuatro años y adolescentes se les realizó la audiometría tonal, los pasos a seguir fueron los siguientes: se hizo otoscopia, se introdujo al paciente en una cabina insonorizada y antes de comenzar la exploración se le dejaron claras las siguientes instrucciones: que se le haría escuchar diferentes tonos en distintas intensidades, de igual forma se le solicitó que levantase la mano cada vez que percibiera un tono, por mínimo que éste fuese. A continuación se le colocaron los auriculares y se comenzó a investigar el umbral auditivo, se empezó por el oído mejor o más sano, luego por el oído contrario, y la primera frecuencia estudiada fue la de 1 000 Hz, seguida de las frecuencias más agudas, 2 000, 4 000 y 8 000 Hz, y luego las más graves, 500, 250 y 125 Hz. El umbral tonal por vía aérea se obtuvo con el modo descendente, la estimulación se inició con intensidades altas y se fue descendiendo de 5 en 5 db hasta no obtener respuesta, seguidamente se aumentaban 10 db para verificar el umbral auditivo. Tras finalizar la determinación de los umbrales de la vía aérea, se estudió la conducción ósea. Los resultados se apuntaron utilizando símbolos estandarizados universalmente en el audiograma y la colocación atendió al código de colores (rojo para el oído derecho y azul para el izquierdo). El promedio de pérdida auditiva se calculó a partir de los umbrales obtenidos en las frecuencias 500 Hz, 1 000 Hz y 2 000 Hz. La suma se dividió entre tres y se redondeó a la unidad superior.

Los valores tomados para la clasificación del umbral auditivo fueron los siguientes: *audición normal*:  $\leq 20$  dBHL, *hipoacusia superficial*: de 21 a 40 dBHL, *hipoacusia media*: 41 a 70 dBHL, *hipoacusia severa*: 71 a 90 dBHL, *hipoacusia profunda*: 91 a 119 dBHL y *deficiencia auditiva total*:  $>120$  dBHL.

Los datos obtenidos se procesaron de forma computarizada mediante el programa SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) con la posterior realización de cuadros o gráficas. El análisis de los mismos se hizo a través de frecuencias y porcentajes.

## Resultados

El 40% de los pacientes estudiados eran preescolares, seguido de lactantes con 26% (figura 1). El 60% fueron del sexo masculino. Los pacientes provenientes del área urbana predominaron con 78% sobre los de la zona rural, con 22%. En 54% de los participantes hubo ausencia de signos y síntomas auditivos. El 17% refirió presentar otalgia, seguido de plenitud ótica con 11% (figura 2). El 75% de los niños estudiados tuvieron una audición normal, mientras que en el 25% restante se evidenció algún grado de pérdida auditiva. La hipoacusia superficial bilateral predominó con 44%, seguido de la superficial unilateral con 31% (figura 3). Predominó la hipoacusia neurosensorial con 75%, seguida de la conductiva con 25%.

Figura 1.  
Distribución de los pacientes de acuerdo con la edad

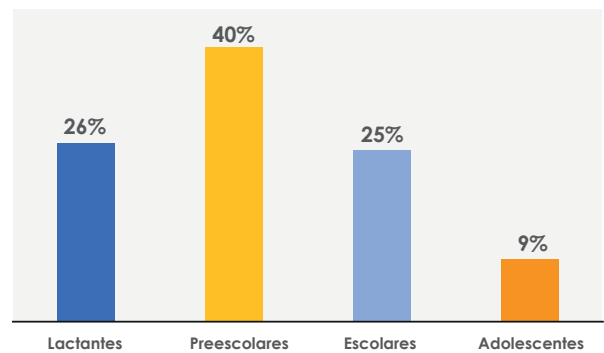


Figura 2.  
Distribución de signos y síntomas en pacientes pediátricos

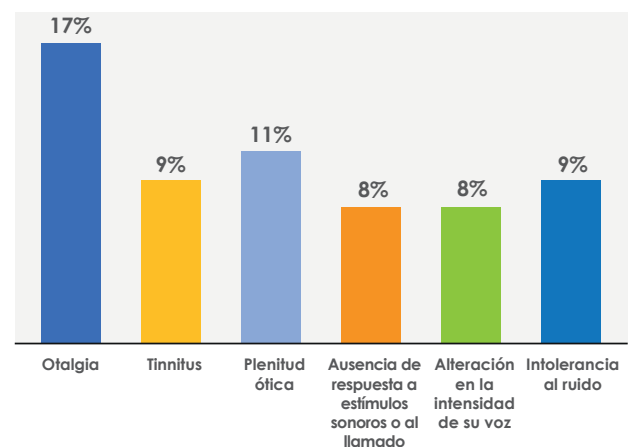
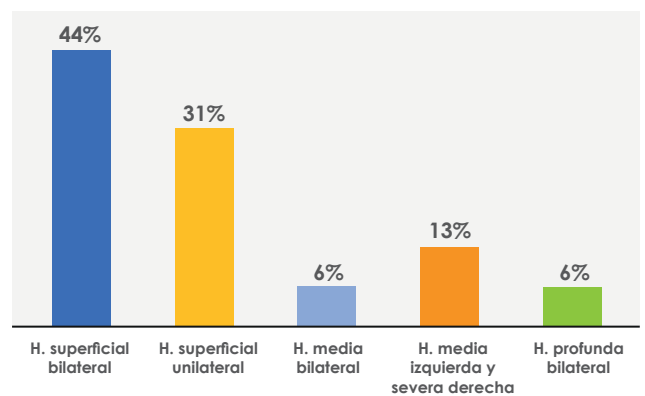


Figura 3.  
Grado de pérdida auditiva luego de COVID-19



## Discusión

La audición es un sentido esencial para el ser humano que le permite estar conectado al mundo sonoro, estar alerta frente a situaciones de peligro y, en un nivel más simbólico, permite el adecuado desarrollo del lenguaje, el habla y el pensamiento. Existen múltiples factores que pueden alterar la audición, incluidas las infecciones virales.

En este estudio, en 88% de los pacientes se confirmó el diagnóstico de infección por SARS-COV-2 a través de las pruebas serológicas específicas para COVID-19, mientras que las pruebas RT-PCR y la detección rápida de antígeno nasal se realizaron en la muestra restante, con 6% cada una. Estos resultados se diferencian de los obtenidos por Galíndez y colaboradores<sup>4</sup> en el periodo de marzo a octubre del año 2020 en el Hospital Universitario de Caracas, donde la mayoría de los pacientes fueron confirmados a través de RT-PCR.

Asimismo, en los pacientes estudiados predominó el grupo de preescolares con 40% y el sexo masculino en 60%. Estos resultados coinciden con los de Liu y colaboradores,<sup>5</sup> quienes realizaron un análisis retrospectivo de pacientes pediátricos con infecciones respiratorias hospitalizadas en Wuhan, China, a inicios de enero de 2020. Los pacientes con infección por SARS-COV-2 predominantes fueron los preescolares. Estos resultados también se relacionan con los del equipo de Shekerdeman,<sup>6</sup> quienes en 2020 hicieron un estudio transversal donde caracterizaron COVID-19 en los pacientes ingresados en 46 Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de Estados Unidos y Canadá. Encontraron que 52% de los pacientes eran del sexo masculino.

En cuanto a la procedencia de los pacientes de esta investigación, 78% de la muestra provenía del área urbana.

Por otra parte, 46% de los pacientes manifestó que sí presentaba signos o síntomas que sugerían alguna alteración auditiva, predominó la otalgia con 17%. Esto concuerda con un estudio realizado por un equipo de expertos de la Universidad de Stanford en el año 2022, quienes incluyeron el dolor de oído como uno de los síntomas comunes de la infección por la variante Ómicron BA2 del SARS-COV-2, y que esto se debe a la obstrucción e inflamación ocasionada por el virus a nivel del tracto respiratorio superior, y que además puede ir acompañado de pérdida auditiva que puede continuar incluso después de que haya pasado la infección.<sup>9</sup>

Cabe destacar que en el estudio audiológico se evidenció que 75% de los pacientes mostró una audición normal. Esto difiere de los resultados obtenidos por Jiménez y colaboradores,<sup>2</sup> donde predominó la hipoacusia superficial bilateral en los pacientes estudiados y que pertenecían al grupo etario de 35 a 50 años. Es importante mencionar que se hace la comparación con estudios internacionales realizados en adultos porque no existen estudios de este tipo en pacientes pediátricos. Mientras que en el 25% restante de la muestra se evidenció la presencia de algún grado de pérdida auditiva y, dentro de éstas, la hipoacusia superficial bilateral prevaleció con 44%. Esto coincide con los casos de pacientes que han sido reportados y que presentaron hipoacusia en un rango de leve a profunda, posterior a sufrir la enfermedad COVID-19.<sup>3</sup>

En relación con la localización de la lesión en las pérdidas auditivas evidenciadas a través de audiometría tonal, con mayor frecuencia se observó la hipoacusia neurosensorial en 75%, lo cual concuerda con el estudio de Jeong y colaboradores,<sup>7</sup> donde los pacientes estudiados, luego de sufrir COVID-19, presentaron curvas audiométricas similares y que puede relacionarse con la alteración de la vía auditiva.

Con los resultados obtenidos, se recomienda instruir a los médicos generales y pediatras sobre el riesgo que tienen los pacientes que han sufrido COVID-19 de presentar alteraciones auditivas, para que éstos sean referidos a la consulta de foniatría para su evaluación. La valoración audiológica debe realizarse en el paciente después de enfermar de COVID-19 debido a la existencia del COVID largo.

Sólo siete de los 65 pacientes estaban inmunizados contra COVID-19 (vacuna Sinopharm), y en ninguno de ellos se detectó déficit de audición. Por lo que se recomienda recalcar la importancia de que los padres lleven a vacunar a los niños contra COVID-19, para prevenir los daños que ocasiona este virus en el organismo y en la audición.

## Referencias

- Pandare, M., "Hallazgos electrofisiológicos de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en lactantes, servicio desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga", tesis, Facultad de Medicina, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela, 2017.
- Jiménez, N., Trujillo, M., Rodríguez, A., Franco, R. y Martínez, M., "Hipoacusia en pacientes con y sin COVID-19 antes y después de la recuperación de los casos positivos, 2020. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/oriPDF>. Consultado el 3 de enero de 2023.
- Maci, L., Allamprese, P. y Tavolaro, M., "Sordera y COVID-19", 2020. Disponible en: <https://hal.science/hal-02985507/document>. Consultado el 10 de diciembre de 2022.
- Galíndez, M.E. y Drummond, T., "Caracterización clínica epidemiológica de niños con sospecha de la COVID-19 en el Hospital Universitario de Caracas", 2020. Disponible en: <https://saber.ucv.ve/ojs/index.php>. Consultado el 15 de noviembre de 2022.
- Liu, W., Zhang, Q., Chen, J., Xiang, R., Song, H., Shu, S. et al., "Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China", *N Engl J Med*, 2020, 382 (14): 1370-1371.
- Shekerdeman, L.S., Mahmood, N.R., Wolfe, K.K., Riggs, B.J., Ross, C.E., McKiernan, C.A. et al., "International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units", *JAMA Pediatr*, 2020, 174 (9): 868-873.
- Jeong, M., Ocwieja, K.E., Han, D., Wackym, P.A., Zhang, Y., Brown, A., Moncada, C., Vambutas, A., Kanne, T., Crain, R., Siegel, N., Leger, V., Santos, F., Welling, D.B., Gehrke, L. y Stankovic, K.M., "Direct SARS-COV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audiovestibular dysfunction", *Commun Med (Londres)*, 2021, 1 (1): 44.
- Organización Mundial de la Salud, "La COVID-19 en niños y adolescentes", 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349927>.
- "Síntoma de COVID variante Ómicron, dolor de oído", 2022. Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/salud>. Consultado el 23 de agosto de 2023.

Reyes Gómez, Ulises<sup>1,2</sup>  
 Montaña Avilán, Alondra<sup>3</sup>  
 García Cambero, Carolina<sup>3</sup>  
 Hernández García, Miguel Antonio<sup>3</sup>  
 Reyes Hernández, Katy Lizeth<sup>4</sup>  
 Ayuzo del Valle, Cipatli<sup>2,5</sup>

## Tétanos en niños: nuevas perspectivas y enfoques actualizados

## Tetanus in children: new perspectives and updated approaches

Fecha de aceptación: octubre 2023

### Resumen

El tétanos es una enfermedad grave y potencialmente mortal causada por una exotoxina llamada tetanospasmina producida por algunas cepas de *Clostridium tetani*. Éste es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, no encapsulado. Los indicios distintivos del tétanos emergen a través de una serie de manifestaciones, inicialmente se presentan contracciones en los músculos faciales, lo que lleva al trismus, donde la mandíbula inferior se bloquea y da una expresión facial conocida como "risa sardónica". A estos primeros signos le siguen contracciones en los músculos de la espalda, que generan una postura arqueada llamada opistótonos. Finalmente se desencadenan convulsiones repentinas y generalizadas conocidas como espasmos tetánicos. Cualquier persona, independientemente de su edad, puede contraer el tétanos. No obstante, la enfermedad adquiere una gravedad particular en los recién nacidos y en los ancianos que no han sido inmunizados con vacunas que contienen toxoides tetánicos (VCTT) o que tienen esquemas de vacunación incompletos. El hábitat natural de *Clostridium tetani* es la tierra. Las esporas tienen una amplia distribución en el suelo, el tubo digestivo, las heces de caballos, ovejas, ganado, perros, gatos, ratas, cobayos, pollos y seres humanos, predominantemente en zonas agrícolas de clima cálido y húmedo. La tierra tratada con estiércol puede contener grandes cantidades de esporas. Se presenta una revisión básica dirigida a médicos de primer contacto para apoyo en la práctica de la atención primaria, resaltando la difusión y aplicación de los esquemas de vacunaciones completas y específicas en todas las edades, pero principalmente en niños.

**Palabras clave:** *Clostridium tetani*, tétanos, vacunación, prevención primaria, niños.

### Abstract

Tetanus is a severe and potentially fatal disease caused by the exotoxin tetanospasmin, produced by certain strains of *Clostridium tetani*. *C. tetani* is a gram-positive, non-encapsulated, strictly anaerobic bacillus. The natural habitat of *Clostridium tetani* is the soil. The spores have a wide distribution in the soil, the digestive tract, the feces of horses, sheep, cattle, dogs, cats, guinea pigs, chickens, and humans, predominantly in warm and humid agricultural areas. Soil treated with manure can contain significant spores quantities. Clinical manifestation include facial muscles contractions, leading to trismus, where the lower jaw locks, and giving rise to a facial expression recognized as a "sardonic grin". These initial signs are followed by contractions in the back muscles, resulting in an arched posture referred to as opisthotonos. Finally, sudden and generalized convulsions, known as tetanic spasms, are triggered. Any individual is at risk of acquiring tetanus, but is more frequent and severe in newborns and elderly adults who have incomplete or have not been received tetanus toxoid vaccination. This serves as a fundamental review that every primary care physician should know and implement, focusing on comprehensive and specific vaccination strategies for all age groups, but particularly in children.

**Keywords:** *Clostridium tetani*, tetanus, immunization, children.

<sup>1</sup> Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>2</sup> Academia Mexicana de Pediatría

<sup>3</sup> Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP)

<sup>4</sup> Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Central "Dr. Ignacio

Morones Prieto", San Luis Potosí

<sup>5</sup> Instituto de Pediatría, Tecnológico de Monterrey

**Correspondencia:** Dr. Ulises Reyes Gómez

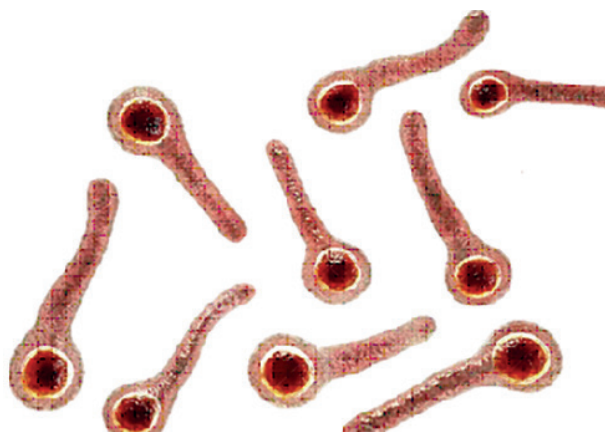
Calle Vista Hermosa 335-3, Colonia Jardín, San Luis Potosí

**Dirección electrónica:** reyes\_gu@yahoo.com

## Introducción

*Clostridium tetani*, un bacilo gram positivo anaerobio estricto formador de esporas, se erige como una entidad patogénica destacada en el ámbito de las enfermedades infecciosas pediátricas. Este microorganismo produce exotoxinas potentes, conocidas como tetanolisina y tetanospasmina.<sup>1</sup> Su presencia está ampliamente distribuida en el entorno, encuentra refugio en el tracto gastrointestinal de los mamíferos o, de forma alternativa, habita el suelo enriquecido con las heces de estas criaturas. La bacteria puede ingresar al cuerpo humano a través de heridas o, en su forma neonatal, mediante el cordón umbilical. Clínicamente, las toxinas ejercen su influencia al perturbar los reflejos espinales inhibitorios, lo que lleva a una elevación de los estímulos excitatorios. Esto da lugar a un aumento en el tono muscular y a espasmos dolorosos, que representan las manifestaciones cardinales del tétanos.<sup>2</sup> A pesar de que es una enfermedad prevenible mediante la inmunización, la carga del tétanos persiste como un recordatorio elocuente de los desafíos planteados por la infraestructura de atención médica insuficiente en las naciones en desarrollo. En regiones industrializadas, los casos de tétanos han experimentado una reducción gracias a estrategias efectivas de vacunación.<sup>3</sup> No obstante, la enfermedad sigue siendo una preocupación de salud pública en países en desarrollo, donde los mecanismos de vigilancia pueden ser limitados. En este artículo profundizamos en la minuciosa interacción entre *Clostridium tetani* y la patogénesis del tétanos en niños. Nuestra exploración abarca las características detalladas de la bacteria, los modos de transmisión, las manifestaciones clínicas y los esfuerzos en curso para mitigar su impacto mediante iniciativas de vacunación. Al arrojar luz sobre estos aspectos, nuestro objetivo es mejorar la comprensión del tétanos en el manejo de enfermedades infecciosas pediátricas y contribuir al amplio debate sobre los desafíos de la salud global.

Figura 1.  
Morfología de *C. tetani*



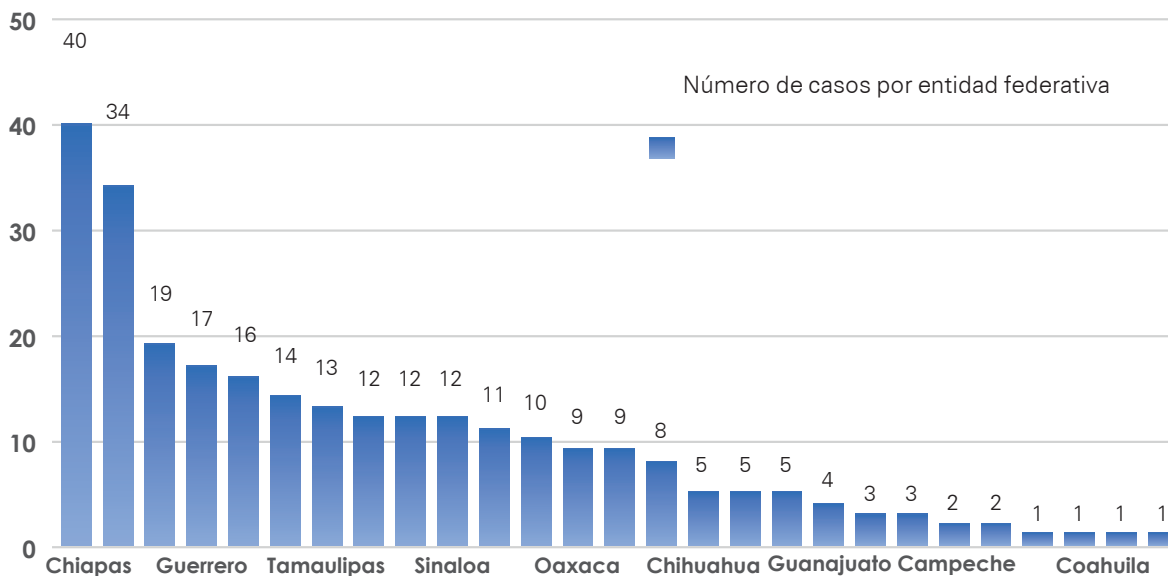
## Epidemiología

En 2015 se notificó un total de 10 301 casos de tétanos, incluidos 3 551 en neonatales, a través del formulario conjunto de notificación de la OMS/UNICEF que demostró los bajos índices en la comunicación de casos de tétanos y la incertidumbre sobre la verdadera incidencia de la enfermedad. La región de las Américas ha eliminado el tétanos materno y neonatal, una enfermedad que solía causar la muerte de más de 10 mil recién nacidos al año en los países y territorios del continente.<sup>1,2</sup> De acuerdo con los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todavía hay 14 países que no han podido erradicar el tétanos. En México, durante el periodo de 1990 a 2016 se han presentado 1 762 casos de tétanos en adultos. La tasa de incidencia se ha mantenido por debajo de un caso por cada 100 mil habitantes.<sup>3</sup>

Una revisión de la estadística nacional en México durante los últimos 10 años, de 2012 al 2022, reportó un total de 269 casos de tétanos en todos los grupos etarios,

Gráfica 1.

Casos de tétanos reportados en México de 2012 a 2022 por entidad federativa. Los estados de Aguascalientes, Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo y Zacatecas no reportaron casos



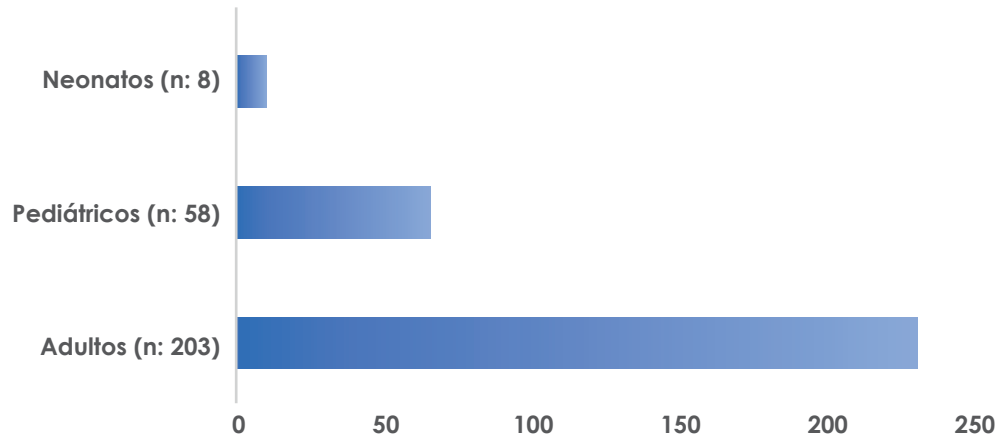


de los cuales 45 casos corresponden al sexo femenino y 224 al masculino, con una relación 4:1. Los estados con mayor número de casos fueron Chiapas, seguido por Veracruz y Tabasco (gráfica 1).

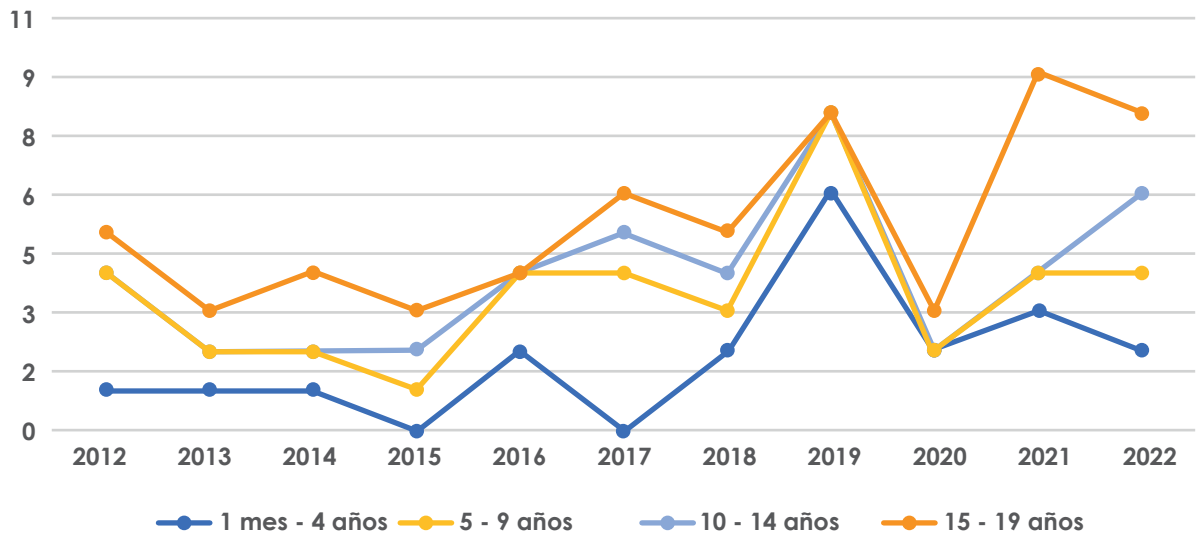
Del total de casos reportados, ocho corresponden a tétanos neonatal, mientras que 58 fueron en pacientes pediátricos entre un mes a 19 años (gráfica 2).

Durante el análisis de la tendencia secular del tétanos en edad pediátrica se observó un aumento en los últimos cuatro años. El año con mayor número de casos reportados fue 2021 con nueve casos. Distribución de los grupos etarios en función del tiempo. Total de casos 58 (gráfica 3).<sup>4</sup>

**Gráfica 2.**  
Casos de tétanos reportados en México de 2012 a 2022 por grupo etario



**Gráfica 3.**  
Tendencia secular de tétanos en edad pediátrica en México, 2012-2022



**Agente**

*Clostridium tetani* desarrolla una espora terminal que le da el aspecto de palillo de tambor. El periodo de incubación es de cuatro a 21 días. Este microorganismo es sensible al calor y no puede sobrevivir en presencia de oxígeno, en contraste, las esporas son muy resistentes a temperaturas altas, la desecación y los antisépticos convencionales. El *Clostridium tetani* produce una neurotoxina muy potente que se conforma de una metaloproteinasas de matriz dependiente de zinc, una categoría que abarca un grupo diverso de enzimas que van desde los constituyentes celulares humanos normales

necesarios para la remodelación celular, hasta las exotoxinas de otros microorganismos como *Bacteroides fragilis*.

**Mecanismos de transmisión**

Es la única enfermedad prevenible por vacunación que es infecciosa pero no contagiosa de persona a persona. La transmisión se lleva a cabo debido a la contaminación de las heridas, ya sea de forma aparente o no. La herida puede ser mayor o menor, no obstante, en años recientes una mayor proporción de casos de tétanos tenían heridas menores, quizá porque las heridas graves tienen mayores

probabilidades de ser manejadas de forma adecuada (figura 2) Las condiciones adecuadas para la inoculación de *C. tetani* en personas que presentan heridas punzantes sucias es la ausencia de anticuerpos protectores en el huésped, isquemia localizada y tejido desvitalizado.

**Figura 2.**  
Imagen de herida penetrante profunda, autorizada por el paciente para fines de esta revista



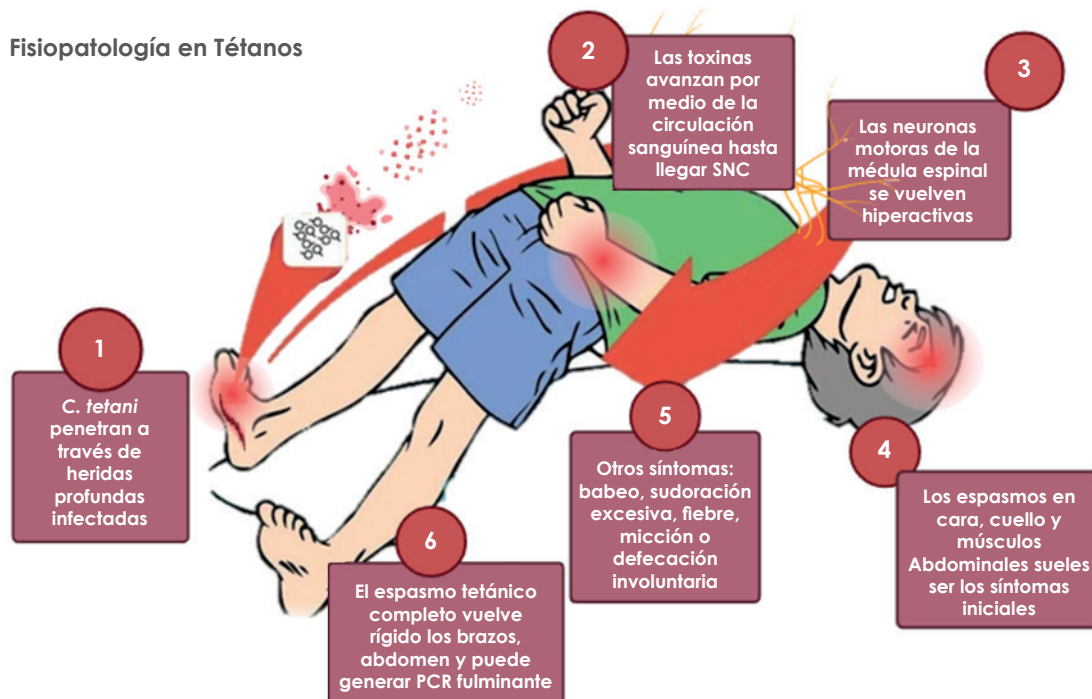
Otros mecanismos de lesión pueden ser quemaduras, heridas por aplastamiento o por herramientas oxidadas, otitis media, infección dental, mordedura de animales y cirugía electiva. También se incluyen tatuajes, perforaciones corporales y el uso de drogas por vía parenteral.

### Fisiopatología

En general *C. tetani* penetra en el organismo a través de heridas o pequeñas abrasiones, aprovechando condiciones anaeróbicas. Tras la introducción, esta bacteria se convierte en una forma vegetativa a manera de bastón y genera la toxina metaloproteasa (conocida como tetanoespasmina). Una vez que alcanza la médula espinal y el tronco encefálico mediante transporte axonal retrógrado dentro de las neuronas motoras, la toxina tetánica es secretada y penetra en las interneuronas inhibitorias adyacentes. Allí ejerce su acción de escisión sobre las proteínas de membrana relacionadas con la neuroexocitosis, bloqueando así la neurotransmisión. Esto resulta en la inactivación de la neurotransmisión inhibitoria, que normalmente modula las células del asta anterior y la contracción muscular. Como resultado de esta pérdida de inhibición (conocida como desinhibición), las células del asta anterior y las neuronas autónomas se desajustan, desencadenando un aumento en el tono muscular, espasmos dolorosos y una amplia inestabilidad autónoma.

La rigidez muscular en el tétanos se origina mediante un mecanismo complejo que involucra varios procesos interconectados. Por un lado, se observa un aumento en la tasa de activación en reposo de las neuronas motoras desinhibidas, en combinación con la falta de inhibición en las respuestas motoras reflejas a los estímulos sensoriales aferentes. Además, la falta de control neuronal sobre la liberación suprarrenal de catecolaminas, inducida por la toxina del tétanos, da lugar a un estado parasimpático. Dicho estado se manifiesta en forma de sudoración, taquicardia e hipertensión. En conjunto, estas complejas interacciones conforman el cuadro de rigidez muscular y los síntomas.

**Figura 3.**  
Representación de la fisiopatología en el tétanos. Imagen realizada por la doctora Ximena Flores para fines de esta publicación



## Manifestaciones clínicas

Éstas se producen cuando la toxina tetánica interfiere con la liberación de neurotransmisores bloqueando los impulsos inhibidores, lo que conduce a la contracción y el espasmo muscular sin oposición que ocurren con frecuencia y duran varios minutos.<sup>6</sup> Pueden ocurrir convulsiones y el sistema nervioso autónomo también puede verse afectado.<sup>7,8</sup>

En el tétanos se describen cuatro presentaciones clínicas: neonatal, localizada, cefálica y generalizada. El tipo más común es el tétanos generalizado, que corresponde a más de 80% de los casos notificados. La enfermedad se suele presentar con un patrón descendente o cefalocaudal.<sup>5</sup>

La definición de caso de tétanos no neonatal de la OMS requiere la presencia de trismus (risa sardónica) o contracciones musculares dolorosas junto con antecedentes de una herida o lesión.<sup>9</sup>

El primer signo es el trismus o trismo, seguido de rigidez del cuello, dificultad para tragar y rigidez de los músculos abdominales (figura 4). Otros síntomas incluyen fiebre, sudoración, presión arterial elevada y frecuencia cardíaca rápida episódica.

**Figura 4.**

**Signo de trismus y opistótonos en un paciente con tétanos. Imagen autorizada por familiares para fines de esta publicación**



Las principales complicaciones son disfunción autonómica, rabdomiólisis, convulsiones, fracturas múltiples, neumonías por aspiración, laringoespasma, falla multi-orgánica y muerte.

El tétanos localizado es una forma poco común de la enfermedad en la que los pacientes tienen una contracción persistente de los músculos limitada en la misma área anatómica de la lesión. Estas contracciones pueden persistir durante muchas semanas antes de desaparecer gradualmente.

El tétanos cefálico es una forma rara de la enfermedad, que ocurre ocasionalmente con otitis media en la que está presente *C. tetani* en la microbiota del oído medio o después de lesiones en la cabeza. Hay daño de los nervios craneales, especialmente en el área facial.<sup>9</sup>

El tétanos neonatal es una forma de tétanos generalizado. Ocurre en bebés que nacen sin inmunidad pasiva protectora porque la madre no es inmune. Suele ocurrir a través de la infección del muñón umbilical, particularmente cuando el muñón se corta con un instrumento no estéril. Los síntomas suelen aparecer de tres a 14 días después del nacimiento, con un promedio de siete días. La definición de caso de tétanos neonatal de la OMS es la pérdida de la succión y el llanto entre tres y 28 días después del nacimiento, junto con el desarrollo de rigidez o espasmos en un bebé con succión normal y llanto en los primeros dos días después del nacimiento.<sup>8</sup>

## Diagnóstico

Es clínico y no depende de la confirmación bacteriológica, dado que *C. tetani* se recupera de la herida sólo en 30% de los casos y puede ser aislado en pacientes que no tienen tétanos. Los análisis rutinarios suelen ser normales, aunque se puede observar leucocitosis secundaria a infección bacteriana en la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos sostenidos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal, al igual que el electroencefalograma y el electrocardiograma.<sup>10</sup>

## Diagnóstico diferencial

El tétanos generalizado en su plena expresión no puede confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo se puede deber a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental. Tras la mordedura de un animal puede producir rabia o tétanos, la rabia puede cursar con trismo y espasmos. La intoxicación por estricnina puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, rara vez produce trismus y, a diferencia del tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. Asimismo, reacciones distónicas a fármacos como metoclopramida. La hipocalcemia puede producir tetania, que se caracteriza por espasmos laríngeos y carpopedales, pero sin trismo.<sup>11</sup>

## Tratamiento

Las medidas de soporte vital son sumamente importantes en un ambiente oscuro y aislado. El paciente debe mantenerse sedado y protegido contra ruidos y contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos.

El papel de los antibióticos en tétanos se sigue analizando. El metronidazol es el antibiótico de elección, mejora la supervivencia, acorta el tiempo de hospitalización y disminuye la evolución de la enfermedad. Se debe iniciar en fases tempranas durante las primeras 24 horas, en dosis de 30 mg/kg/día/6 hrs *iv* u oral, máximo 4 g/día. La penicilina G parenteral es una alternativa en dosis 100 000U/kg/día/4-6 horas, máximo 12 millones de U/día. El tiempo de administración se podrá prolongar de 10 a 14 días.<sup>1,12</sup>

### Manejo de la herida

Las heridas abiertas, contaminadas con suciedad, heces, tierra o saliva (por ejemplo, mordeduras de animales), las punciones y las heridas que contienen tejido desvitalizado, incluidas las heridas necróticas o gangrenosas, las lesiones por congelación, aplastamiento y avulsión, así como las quemaduras son particularmente propicias para la infección por *C. tetani*.

Las heridas con tejido desvitalizado se deben desbridar y eliminar la suciedad. No es necesario ni adecuado desbridar las heridas punzantes de forma extensa.

La profilaxis con antibióticos no es una práctica útil, la inmunización adecuada es la medida más importante.

La necesidad de inmunización activa e inmunización pasiva depende de la condición de la herida y del historial de vacunación del paciente.<sup>10,12</sup>

### Medidas de atención primaria

- Promoción de la salud: la inmunización adecuada, completa y oportuna juega el papel más importante. En las personas con heridas contaminadas o mayores, éstas deben limpiarse eliminando el tejido necrótico y material extraño
- Protección específica: la inmunoglobulina tetánica (TIG) se recomienda para las personas con tétanos, sin embargo, sólo ayuda a eliminar la toxina tetánica libre, no actúa sobre aquella que ya se unió a las terminaciones nerviosas. Se recomienda una sola dosis intramuscular de 3 000 a 5 000 UI para niños y adultos, infiltrando parte de la dosis en la herida
- La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) contiene antitoxina tetánica y es posible utilizarla si no hay TIG disponible
- Vacunación: el toxoide tetánico se produjo por primera vez en 1924, durante la segunda Guerra Mundial, desde entonces se emplea en todo el mundo. La vacunación masiva en México se implementó en 1973 mediante el Programa Nacional de Inmunizaciones en el que se incluyó por primera vez el toxoide tetánico, además de otras cuatro vacunas (BCG, sabin, DPT, antisarampión y toxoide tetánico)<sup>3,10</sup>

A pesar de las estrategias nacionales de vacunación, se observó una disminución de las coberturas en aproximadamente 40% durante 2020 debido a la pandemia de COVID-19.<sup>13</sup>

### Toxoide tetánico

El toxoide tetánico se prepara tratando la toxina con formaldehído, y existen dos tipos: adsorbido, que se precipita con sal de aluminio, y el fluido. Aunque sus tasas de seroconversión

son iguales, se prefiere el toxoide adsorbido porque la respuesta de antitoxina alcanza títulos mayores y permanece por más tiempo que la que se logra con el toxoide líquido. En ocasiones la potencia del toxoide se confunde con las unidades Lf, o unidades de floculación, está establecido que una Lf es la cantidad necesaria para aglutinar una unidad de antitoxina, por lo que estas unidades son una medida de la cantidad de toxoide, no de su potencia para inducir protección.

El toxoide tetánico se puede obtener como una sola preparación antigénica, combinada con difteria como TD pediátrica o Td adulto, y con el toxoide y la vacuna acelular de pertussis como Tdap.

Las formulaciones pediátricas (TD y Tdap) contienen una cantidad similar de toxoide tetánico como Td adulto, pero contiene tres a cuatro veces más toxoide diftérico. Los niños menores de siete años deben recibir TD o Tdap pediátricas. Las personas de siete años en adelante deben recibir la fórmula para adultos (Td adulto), incluso si no completaron la serie Tdap o TD pediátrica.<sup>12</sup>

Para una protección de por vida, la OMS recomienda la administración de seis dosis (tres dosis primarias más tres de refuerzo) de vacuna contra el tétanos. La serie primaria debe comenzar con la primera dosis a las seis semanas de edad, y las posteriores a intervalos mínimos de cuatro semanas. De preferencia, las tres dosis de refuerzo se deben administrar durante el segundo año de vida (12-23 meses), a los 4-7 años y a los 9-15. Lo ideal es que haya un intervalo de al menos cuatro años entre las dosis de refuerzo.<sup>14</sup>

Hay muchos tipos de vacunas utilizadas para proteger contra el tétanos. Todas ellas se combinan con vacunas contra otras enfermedades:

- Vacunas contra la difteria y el tétanos (DT)
- Vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTaP)
- Vacunas contra el tétanos y la difteria (Td)
- Vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina (Tdap)

### Inmunogenicidad de la vacuna

Después de una serie primaria administrada de la manera apropiada, la gran mayoría de las personas desarrolla un nivel protector de antitoxina (>0.01 UI/ml). Los niveles decaen con el tiempo y se acercan al mínimo 10 años después de la última dosis, por lo que se recomienda aplicar dosis adicionales de refuerzo posterior a este lapso. La enfermedad de tétanos no confiere inmunidad debido a la pequeña cantidad de toxina que se requiere para producir la enfermedad. Las personas que se recuperan de este padecimiento deben iniciar y completar la inmunización activa con toxoide tetánico durante la convalecencia.<sup>10</sup>

El tétanos es una enfermedad que se previene mediante la vacunación. Aun cuando la inmunización activa comienza en la etapa lactante y continúa en la edad preescolar, debe tener continuidad hasta la adolescencia y en la edad adulta con los refuerzos que tienen la misma importancia que las series primarias.

La vacunación es una medida fundamental para garantizar un futuro saludable para la población, prevenir enfermedades y promover una sociedad resistente a las amenazas infecciosas.



Figura 5.  
Esquema nacional de vacunación 2023



Esquema de vacunación para tétanos, menores de 6 años	
Vacuna	Edad de aplicación
Hexavalente (DpaT + VPI + Hib + HepB)	1ª dosis: 2 meses
	2ª dosis: 4 meses
	3ª dosis: 6 meses
	4ª dosis: 18 meses
DPT	Refuerzo: 4 años
<b>Cartilla Nacional Salud, Niñas y Niños 0-9 años 2023</b>	

Nueva información sobre *Clostridium tetani*. A pesar de que el gen de la toxina tetánica (TENT) se clonó y secuenció desde 1986, se encontró que la actividad de la metaloproteasa y su transporte retrógrado axonal es el que afecta al sistema nervioso central, hasta ahora se tenía poca información sobre la heterogeneidad de las cepas de *C. tetani*. En un estudio de secuenciación realizado en 2019 en el Instituto Pasteur, se presentaron las secuencias del genoma de 43 cepas *tetani* aisladas entre 1949 y 2020 de diferentes localidades. Los análisis revelaron que la población de *C. tetani* se distribuye en dos clados filogenéticos según tiempo y ubicación geográfica. En general se encontró que *Clostridium tetani* no ha presentado gran diversificación a lo largo del tiempo, los cambios tienen poco impacto y ha mantenido sus factores de virulencia casi intactos a través del tiempo en comparación con la cepa inicial denominada

cepa Harvard (clado 1A).<sup>15-16</sup> La secuenciación del genoma completo y la determinación de las rutas metabólicas de *C. tetani* mostraron un metabolismo orientado hacia la asimilación de aminoácidos, con muchas enzimas dedicadas al transporte y degradación de aminoácidos, lo cual es común para las bacterias patógenas.<sup>17</sup>

Actualmente los fabricantes de vacunas utilizan la toxina tetánica producida por la fermentación de *Clostridium tetani* en medios complejos (Mueller & Miller), estos componentes derivados de fuentes animales dan una variabilidad potencial en los cultivos. Para lograr una fermentación replicable y evitar reacciones alérgicas de compuestos de origen animal, nuevos estudios han intentado cambiar los medios de cultivo sin afectar los títulos de toxinas, sin embargo, todavía está pendiente la formulación química de un cultivo que disminuya la alergenicidad de la vacuna.<sup>17</sup>



## Referencias

1. Bennett, J.E., Dolin, R. y Blaser, M.J. (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 9ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2020.
2. States, M., Strategic WHO, Group A, Grade T y Sage, T., "Tetanus vaccines: WHO position paper, February 2017", *Releve Epidemiol Hebd*, 2017, 92 (6): 53-76.
3. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación", 2018. Disponible en: [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/35\\_Manual\\_VE\\_EPV.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/35_Manual_VE_EPV.pdf).
4. Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Epidemiología (Sinave), "Boletín epidemiológico. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica. Sistema único de información", 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>.
5. Tiwari, T., Moro, P. y Acosta, A., "Tetanus", *cdc Epidemiol Prev Vaccine-Prev Dis*, 2021, 315-328.
6. Hall, E., Wodi, P., Hamborsky, J., Morelli, V., Schillie, S., Tiwari, T. et al., "Tetanus". En *Epidemiology and prevention of vaccine: preventable diseases*, 14ª ed., Washington, Public Health Foundation, 2021, pp. 315-327. Disponible en: <https://www.merle-arbeitsmedizin.de/wp-content/uploads/2022/02/CDC-Pink-Book-Version-14th-Edition.pdf>.
7. Yen, L.M. y Thwaites, C.L., "Tetanus", *The Lancet*, 2019, 393 (10181): 1657-1668.
8. Cohen, J.E., Wang, R., Shen, R.F., Wu, W.W. y Keller, J.E., "Comparative pathogenomics of *Clostridium tetani*", *PLoS One*, 2017, 12 (8): 1-24.
9. Rhinesmith, E. y Fu, L., "Tetanus disease, treatment, management", *Pediatr Rev*, 2018, 39 (8): 430-432.
10. Centers of Disease Control and Prevention, *The epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html>.
11. Kilegman, R.M., Geme, J.S., Blum, N., Shah, S.S., Tasker, R. y Nelson, C., *Tratado de Pediatría*, vol. 1, 21ª ed., Elsevier, 2020.
12. Kimberlin, D.W., Brady, M.T., Jackson, M.A., Long, S.S., Committee on Infectious Diseases, *Red Book 2018-2021*, 31ª ed., American Academy of Pediatrics, 2021.
13. Pereira-Victorio, C.J., Saldívar-Tapia, T.L. y Valladares-Garrido, M.J., "Coberturas de vacunación en tiempos de COVID-19: un análisis desde la epidemiología social en la región del Cusco", *Rev Cuerpo Méd HNAAA*, 2020, 13 (2): 167-174.
14. OMS, "Tétanos", 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>.
15. Plourde, L., Bouchier, C. et al., "The population structure of *Clostridium tetani* deduced from its pan-genome", *Sci Rep*, 2019, 9: 11220. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47551-4>.
16. Doxey, A.C., Mansfeld, M.J. y Montecucco, C., "Discovery of novel bacterial toxins by genomics and computational biology", *Toxicon*, 2018, 147: 2-12.
17. Garrigues, L., Do, T.D., Bideaux, C., Guillouet, S.E. y Meynial-Salles, I., "Insights into *Clostridium tetani*: from genome to bioreactors", *Biotechnol Adv*, 2022, 54: 107781. doi: 10.1016/j.biotechadv.2021.107781.

## Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* asociado a úlcera venosa crónica en una paciente con mieloma múltiple. Reporte de caso

Figueroa Basurto, Carla Itzel<sup>1</sup>  
Osorio Aragón, Ilse Yolanda<sup>1</sup>  
Carrasco Casillas, Jonatan Daniel<sup>2</sup>  
Hernández Vera, Marcela<sup>1</sup>  
Vega Memije, María Elisa<sup>1</sup>

## Ecthyma gangrenosum due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* associated with chronic venous ulcer

Fecha de aceptación: noviembre 2023

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** El ectima gangrenoso (EG) es una úlcera cutánea con bacteriemia, en general es fulminante, suele aparecer en personas inmunosuprimidas. Clásicamente el EG se consideró una infección patognomónica ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa*.

**OBJETIVO.** Reportar el caso de una paciente con ectima gangrenoso, sin septicemia, asociado a una úlcera venosa crónica.

**DESCRIPCIÓN DEL CASO.** Mujer de 61 años de edad, acudió por una dermatosis localizada en la extremidad inferior derecha que afectaba la cara medial y lateral de la rodilla, caracterizada por placas eritematovioláceas y edematosas con centro necrótico de bordes irregulares, mal definidos y escama en la periferia. En el tercio distal de la misma extremidad tenía otra dermatosis de 15 años de evolución, caracterizada por una úlcera de bordes irregulares, bien definidos, lecho 50% granuloso y 50% fibrina compatible con una úlcera venosa, la cual fue tratada con sulfadiazina de plata en crema cada 24 horas y vendaje compresivo. Se aisló *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* del cultivo por gramo de tejido de la lesión de la rodilla.

**DISCUSIÓN.** El ectima gangrenoso es una infección cutánea que suele aparecer en personas inmunocomprometidas con sepsis, pero no exclusivamente, y afecta a todos los grupos de edad y sexo. En la actualidad ya se reconocen dentro de esta entidad patógenos distintos a *P. aeruginosa*.

**Palabras clave:** ectima gangrenoso, úlcera venosa crónica, *Pseudomonas aeruginosa*.

### Abstract

**INTRODUCTION.** Ecthyma gangrenosum (EG) is a skin ulcer with usually fulminant bacteremia that usually occurs in immunosuppressed individuals. EG has been considered as a *Pseudomonas aeruginosa* pathognomonic infection.

**OBJECTIVE.** To report the case of a patient with ecthyma gangrenosum without sepsis, associated with a chronic venous ulcer.

**CLINICAL CASE.** 61-year-old woman with a dermatosis, localized to the right lower extremity affecting medial and lateral knee area, characterized by erythematous-violaceous and edematous plaques with a necrotic center with irregular, poorly defined borders and scaling at the periphery. In the distal third of the same extremity she developed another dermatosis of 15 years evolution characterized by an ulcer with irregular borders, well defined, with 50% granular tissue and 50% fibrin. The venous ulcer was treated with silver sulfadiazine cream every 24 hours and compressive bandage. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated in tissue culture.

**DISCUSSION.** Ecthyma gangrenosum is a skin infection that usually occurs in immunocompromised individuals with sepsis but not exclusively, affects all age and sex groups. Pathogens other than *P. aeruginosa* are now recognized within this entity.

**Keywords:** *ecthyma gangrenosum*, *chronic venous ulcer*, *Pseudomonas aeruginosa*.

<sup>1</sup> División de Dermatología

<sup>2</sup> Servicio de Patología

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Correspondencia: Dra. Ilse Yolanda Osorio Aragón

Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI  
16, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Dirección electrónica: ilseosorioa@gmail.com

## Introducción

El ectima gangrenoso (EG) es una infección de tejidos blandos que se presenta como una úlcera cutánea que puede estar asociada a bacteriemia y suele aparecer en personas inmunosuprimidas. Clásicamente el EG se consideró una infección patognomónica ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo, en la actualidad se reconocen otras bacterias gram negativas y hongos, también se ha documentado su manifestación en huéspedes inmunocompetentes, aunque con una incidencia menor.<sup>1</sup> Las lesiones aparecen como úlceras necróticas con bordes eritematosos predominantemente en las regiones axilar y anogenital. La invasión perivascular y la necrosis isquémica resultante de la infección cutánea dan lugar al aspecto macroscópico clásico.<sup>2</sup> Exponemos el caso de una paciente sin septicemia con ectima gangrenoso asociado a una úlcera venosa crónica.

## Caso clínico

Mujer de 61 años de edad, acudió por primera vez a la clínica de heridas con una dermatosis localizada en la extremidad inferior derecha que afectaba cara medial y lateral de la rodilla, caracterizada por placas eritematovioláceas y edematosas, con centro necrótico de bordes irregulares mal definidos y escama en la periferia (figura 1a y b). En el tercio distal de la extremidad descrita presentaba otra dermatosis de 15 años de evolución, caracterizada por una úlcera de bordes irregulares, bien definidos, adheridos, lecho 50% granuloso y 50% fibrina (figura 2a). Se decidió la toma de una biopsia incisional del borde de la lesión interna de la rodilla derecha, se envió una muestra para cultivo por gramo de tejido y se continuó manejo antibiótico con TMP/SMZ más doxiciclina hasta completar 14 días. El estudio histológico mostró piel con epidermis ulcerada con colonias bacterianas cocoides en la porción superficial. Se observó

necrosis de la epidermis, la dermis y la hipodermis con intenso infiltrado inflamatorio por neutrófilos, extravasación de eritrocitos y hemosiderófagos. En la dermis se observó proliferación de vasos sanguíneos con disposición nodular, células endoteliales prominentes y paredes hialinizadas infiltradas por neutrófilos. La tinción de PAS resaltó la necrosis fibrinoide, así como trombos parciales intraluminales subyacentes a la úlcera (figura 3a y b).

La paciente inició su padecimiento actual el 20 de mayo de 2023 con edema en la extremidad inferior derecha, dolor durante la deambulacion y cambios en la coloración. El 27 de mayo acudió al Servicio de Urgencias por cuadro de gastroenteritis aguda complicada con choque hipovolémico, en la exploración se evidenciaron ampollas en la rodilla derecha. Durante su internamiento se tomaron hemocultivos, los cuales no tuvieron crecimiento para microorganismos. Se interconsultó con el Servicio de Ortopedia, donde se descartó artritis séptica. Por mejoría del cuadro gastrointestinal y hemodinámico se realizó el egreso con esquema antibiótico (trimetoprim/sulfametoxazol 800 mg/160 mg cada 12 horas más doxiciclina 100 mg cada 12 horas).

La úlcera venosa fue tratada con argentafil (sulfadiazina de plata) en crema cada 24 horas y vendaje compresivo. Se aisló *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* del cultivo de la lesión de la rodilla, se envió al Servicio de Infectología donde se decidió no modificar el esquema antibiótico debido a la importante mejora clínica.

La paciente contaba con antecedente de mieloma múltiple diagnosticado en 2014, recibió cuatro líneas de tratamiento con quimioterapia. A partir de 2020 inició mantenimiento con talidomida 100 mg vía oral cada 24 horas. En 2019 presentó trombosis venosa profunda tratada con trombectomía y anticoagulación con rivaroxaban. Desde 2020 hipertensión arterial sistémica en tratamiento con losartan 50 mg cada 12 horas y amlodipino 10 mg cada 24 horas, así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD B desde 2020, secundaria a exposición de biomasa, tratada con budesonida cada 12 horas y salbutamol de rescate.

Figura 1.

A y B: Rodilla derecha con presencia de placas eritematoedematosas con escama en la periferia y centro necrótico con exulceraciones





Figura 2.



A: Pierna derecha con úlcera de bordes irregulares, bien definidos, lecho con tejido de granulación y fibrina, piel perilesional ocre y áreas de cicatriz  
 B: Pierna derecha tres semanas posteriores al tratamiento con sulfadiazina de plata y terapia compresiva

Figura 3.

A y B: Úlcera dermoepidérmica con infiltrado neutrofilico superficial y profundo asociado a necrosis (A: 4x, B: 40x)

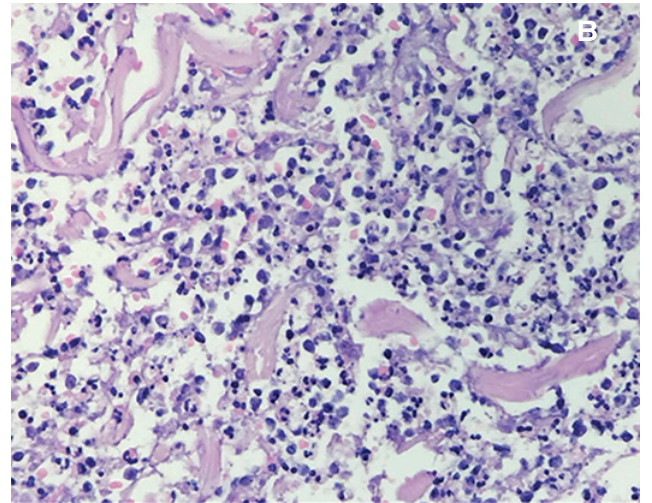
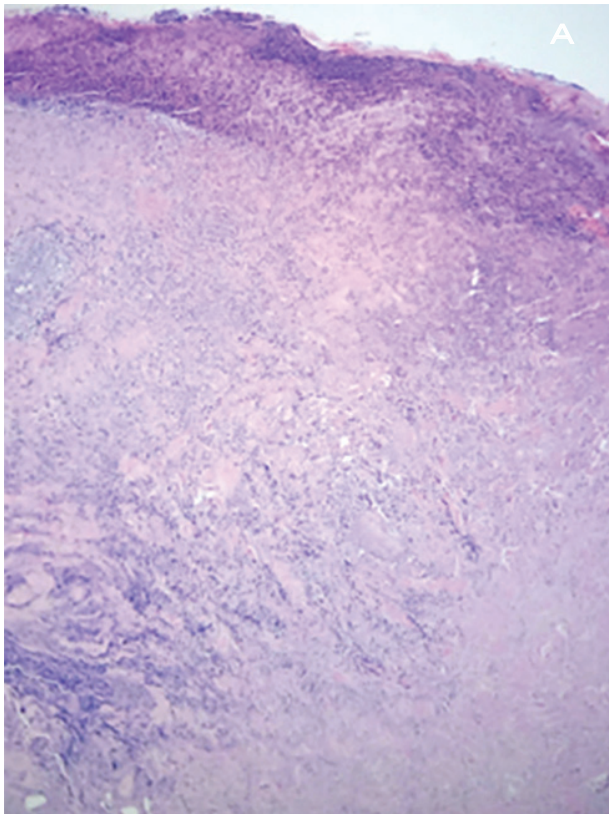
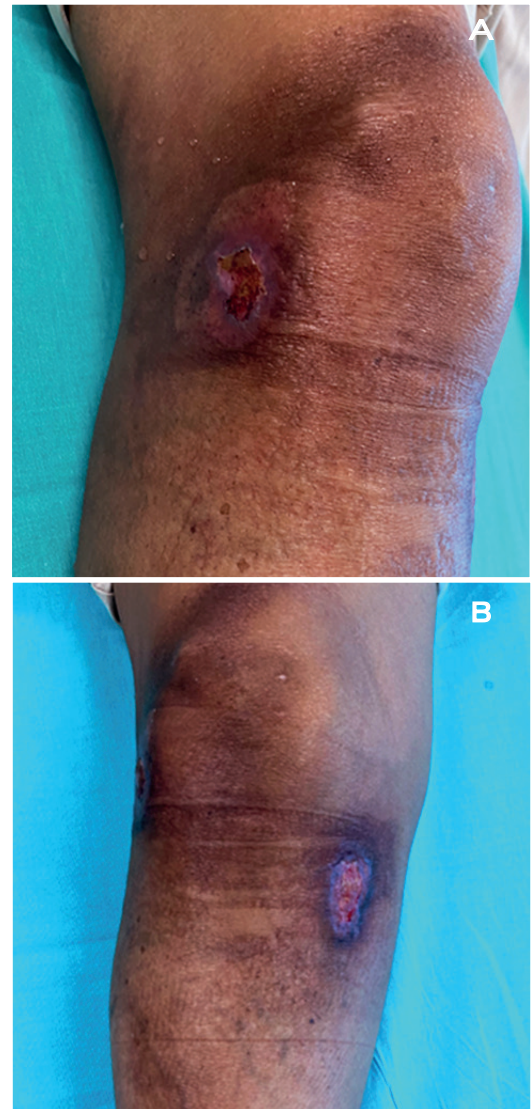


Figura 4.

Respuesta terapéutica favorable tres semanas después del tratamiento antibiótico



## Discusión

El ectima gangrenoso (EG) es una enfermedad relativamente infrecuente. Hasta 1970 se consideró patognomónica de sepsis causada por *P. aeruginosa*, este agente continúa siendo el más común, sin embargo, también hay otros agentes causantes. Vaiman y colaboradores<sup>3</sup> realizaron una búsqueda exhaustiva de artículos sobre el tema, publicados desde 1975 hasta 2014, se analizaron 167 casos de EG de diversas etiologías. La mayoría de los artículos describieron de uno a tres casos clínicos. De los 167 casos publicados, se aisló *P. aeruginosa* en 123 (73.65%). Se detectaron otras etiologías bacterianas en 29 casos (17.35%), como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Citrobacter freundii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Yersinia pestis*, *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumoniae*, así como hongos en 15 casos (9%), entre los que se incluyeron *Mucor pusillus*, *Candida tropicalis* y *Fusarium solani*. *P. aeruginosa* es principalmente un patógeno nosocomial oportunista, ya que sobrevive en el medio hospitalario debido a que es resistente a altas temperaturas, e incluso a antisépticos y antimicrobianos, se encuentra en el suelo y el agua. Como patógeno, en el ser humano se aísla en sangre, piel, materia fecal, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, oído, médula ósea, orina y cerebro. La colonización suele iniciar en el tubo digestivo y se diseminan a lugares húmedos de la piel, como las axilas y el periné, pudiendo afectar a múltiples órganos y sistemas.<sup>4</sup> El ectima gangrenoso es una infección cutánea que suele aparecer en personas inmunocomprometidas con sepsis, pero no exclusivamente, y afecta a todos los grupos de edad y sexo.<sup>5</sup> Se han descrito diversos factores de riesgo asociados a EG como diabetes, neutropenia, hipogammaglobulinemia y otros estados de inmunosupresión,<sup>6</sup> como en el caso de nuestra paciente.

El ectima gangrenoso se divide en dos formas clínicas: bacterémica, la forma más frecuente, y no bacterémica. En la variante bacterémica el organismo causante se disemina de manera hematogena a los capilares e invade las capas media y adventicia de las arterias y venas. La invasión perivascular conduce finalmente a la necrosis isquémica de la piel circundante. En la forma no bacterémica, como la que presentó nuestra paciente, las lesiones se desarrollan en el lugar de la inoculación directa en la epidermis. Las toxinas de virulencia y las enzimas producidas por *P. aeruginosa*,

como la exotoxina A, la elastasa y la fosfolipasa C, causan destrucción cutánea y vascular.<sup>1</sup> La teoría de cómo se obtuvo la infección en el caso que se presenta, es que la úlcera crónica en la misma extremidad y los aseos que se realizaron de forma externa fueron el probable foco de infección.

Aparece como una mácula indolora eritematosa en el centro que se convierte en ampolla o pústula, y posteriormente nodular, con una base y borde eritematoso e indurado.<sup>7</sup> Por último, se forma una úlcera necrótica en sacabocado, rodeada de un halo eritematoso y fondo necrótico con fibrina y exudado amarillento.<sup>6</sup> Las infecciones secundarias en la piel, desde las capas externas hasta las más profundas, son las que con mayor frecuencia pueden originar sepsis, osteomielitis, artritis o bacteriemia.<sup>8</sup> Hasta 57% de las lesiones se producen en los glúteos y en la región perineal, 30% implica a las extremidades y 12% está en el tronco y en la cara.<sup>9</sup> El estudio histopatológico muestra un marcado infiltrado inflamatorio, vasculitis necrosante con trombosis y ectasia capilar, así como abundantes detritus celulares e intenso infiltrado inflamatorio por neutrófilos, extravasación de eritrocitos y hemosiderófagos. Con tinciones especiales es posible identificar las bacterias gram negativas entre los haces de colágeno y en las capas media y adventicia de los pequeños vasos.<sup>6</sup> En nuestro caso sólo se observaron cocos gram positivos, los cuales son microbiota normal de la piel, y no se mostraron bacilos gram negativos correspondientes a lo aislado en el cultivo, esto probablemente secundario a que la paciente tenía más de siete días con esquema antibiótico.

El diagnóstico diferencial se hace con la entidad llamada "ectima", que es una infección dermohipodérmica causada por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*, afecta principalmente las extremidades inferiores y se caracteriza por pústulas que generan úlceras en sacabocados y es más frecuente en individuos desnutridos o alcohólicos crónicos.<sup>10</sup>

En nuestro caso se aislaron dos agentes en el cultivo por gramo de tejido, esto coincidió con la información descrita anteriormente en la literatura, lo interesante de este caso en específico es que la úlcera venosa crónica fue la probable fuente y origen de microorganismos que ocasionaron la infección en una paciente susceptible.

Conflictos de interés: Ninguno  
Financiamiento: Ninguno

## Referencias

- Hamed, A., Niehaus, A.G., Bosshardt, H. *et al.*, "Ecthyma gangrenosum without bacteremia in a 54-year-old woman with heart transplant", *Transpl Infect Dis*, 2020, 22 (4): e13319.
- Sutherland, C.A., Quest, T.L. y Wanat, K.A., "Ecthyma gangrenosum", *IDCases*, 2023, 13(31): e01694.
- Vaiman, M., Lazarovitch, T., Heller, L. *et al.*, "Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34 (4) :633-639.
- Díaz, B., Vega, M.A. y Gómez, A., "Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*", *Clin Invest Gin Obst*, 2018, 45 (1): 36-39.
- Rodríguez, J.A., Eckardt, P.A., Lemos-Ramírez, J.C. *et al.*, "Ecthyma gangrenosum of scrotum in a patient with neutropenic fever: a case report", *Am J Case Rep*, 2019, 20: 1369-1372.
- Tan, W., Sherer, B.A. y Hoeksema, J., "Ecthyma gangrenosum of the scrotum: a case report", *Front Med*, 2016, 10: 101-103.
- Aguirre, C. y Flores, G., "Ectima gangrenoso como primera manifestación de choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa* en un niño sano", *An Med (México)*, 2016, 61 (4): 271-274.
- Martínez, L., Cardona, L., Simons, S.J. *et al.*, "Ectima



- gangrenoso en un niño previamente sano", *Rev Inf Cient*, 2017, 96 (5). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1755>.
9. Fergie, J.E., Shema, S.J., Lott, L. *et al.*, "Pseudomonas aeruginosa bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome", *Clin Infect Dis*, 1994, 18 (3): 390-394.
10. Arenas Guzmán, R., *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*, México, McGraw Hill Interamericana, 2019, pp. 392-393.

Alcocer Salas, Michelle<sup>1</sup>  
 Santiago Benítez, Mary José<sup>2</sup>  
 Ibarra Tostado, Diana María<sup>3</sup>  
 Zepeda Torres, José María<sup>3</sup>  
 Tarango Martínez, Víctor Manuel<sup>1</sup>  
 Sánchez Márquez, Angélica Paola<sup>1</sup>

## Tricosporonosis invasiva fatal en un paciente con lupus eritematoso sistémico: reporte de caso

## Fatal invasive trichosporonosis in a patient with systemic lupus erythematosus: case report

Fecha de aceptación: diciembre 2023

### Resumen

*Trichosporon asahii* es el agente causante de la tricosporonosis. Aunque suele ocasionar infecciones superficiales, tiene la capacidad de diseminarse y provocar fungemias, a menudo fatales. Los pacientes inmunosuprimidos o con neoplasias hematológicas tienen un riesgo más elevado de contraer esta infección. Una mujer de 52 años diagnosticada con lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica tuvo complicaciones que requirieron tratamiento con inmunosupresores y ventilación mecánica. Posteriormente desarrolló una dermatosis localizada en el hipocondrio izquierdo, caracterizada por máculas y pápulas eritematovioláceas con áreas ulceradas necróticas. Se identificó la presencia de *Trichosporon asahii* y, a pesar del tratamiento antifúngico, evolucionó hacia un choque séptico refractario. La tricosporonosis es una fungemia letal que debe considerarse en pacientes inmunocomprometidos que presenten fiebre, falla multiorgánica y una dermatosis con úlceras necróticas que no respondan a tratamientos convencionales. Aunque aún no se ha establecido el tratamiento de elección, se sugiere contemplar el uso de voriconazol, posaconazol o ravuconazol.

**Palabras clave:** tricosporonosis, enfermedades infecciosas, dermatología, micosis.

### Abstract

*Trichosporon asahii* is considered the causative agent of trichosporonosis. Typically is associated with surface-level infections, but has the capacity to disseminate, leading to fungemia, often proving fatal. Individuals with immunocompromise or hematological malignancies face heightened susceptibility to this infection. We show the clinical case of 52-year-old woman diagnosed with systemic lupus erythematosus and chronic kidney disease who required immunosuppressant therapy and mechanical ventilation. She developed a dermatosis localized in the left hypochondrium, with erythematous-violet macules and papules featuring ulcerated-necrotic areas. *Trichosporon asahii* presence was confirmed, yet despite antifungal intervention, she progressed to refractory septic shock. Trichosporonosis represents a lethal fungemia, should be considered in immunocompromised patients displaying fever, multiple organ failure, and a non-responsive dermatosis, with necrotic ulcers. While the optimal treatment remains undetermined, contemplating the usage of voriconazole, posaconazole, or ravuconazole is advised.

### Caso clínico

Mujer de 52 años, originaria de Yucatán, México, con historial médico que incluye enfermedad renal crónica KDIGO IV y lupus eritematoso sistémico. Seis meses después del diagnóstico, desarrolló un síndrome diarreico que exacerbó su lesión renal, por lo que requirió una hemodiálisis de emergencia. Esto desencadenó una hemorragia alveolar. Para abordar esta complicación, se administraron pulsos de 1 g de metilprednisolona durante cinco días. Lamentablemente su condición empeoró y necesitó ventilación mecánica

invasiva, lo que derivó en una neumonía asociada a la ventilación, con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. Por consiguiente, se inició tratamiento con cefepima y ciprofloxacino.

La paciente fue evaluada en el Servicio de Reumatología y se ajustó su terapia con ácido micofenólico y prednisona. Sin embargo, persistieron la fiebre y el choque séptico. Además, desarrolló una dermatosis localizada en el hipocondrio izquierdo, manifestada por máculas y pápulas eritematovioláceas, algunas aisladas y otras que convergían en una placa con áreas ulceradas necróticas (figura 1).

<sup>1</sup> Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco

<sup>2</sup> Médica Sur, Ciudad de México

<sup>3</sup> Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

**Correspondencia:** Dra. Diana María Ibarra Tostado  
 Universidad Autónoma de Guadalajara  
 Avenida Patria 1201, C.P. 45129, Guadalajara, Jalisco.  
 Dirección electrónica: dianamariaibarra@hotmail.com

Figura 1.

A: Manifestación clínica de tricosporonosis invasiva.  
 B: Acercamiento a la lesión cutánea con máculas y pápulas eritematovioláceas, algunas aisladas y otras que convergen formando una placa con áreas ulceradasnecróticas

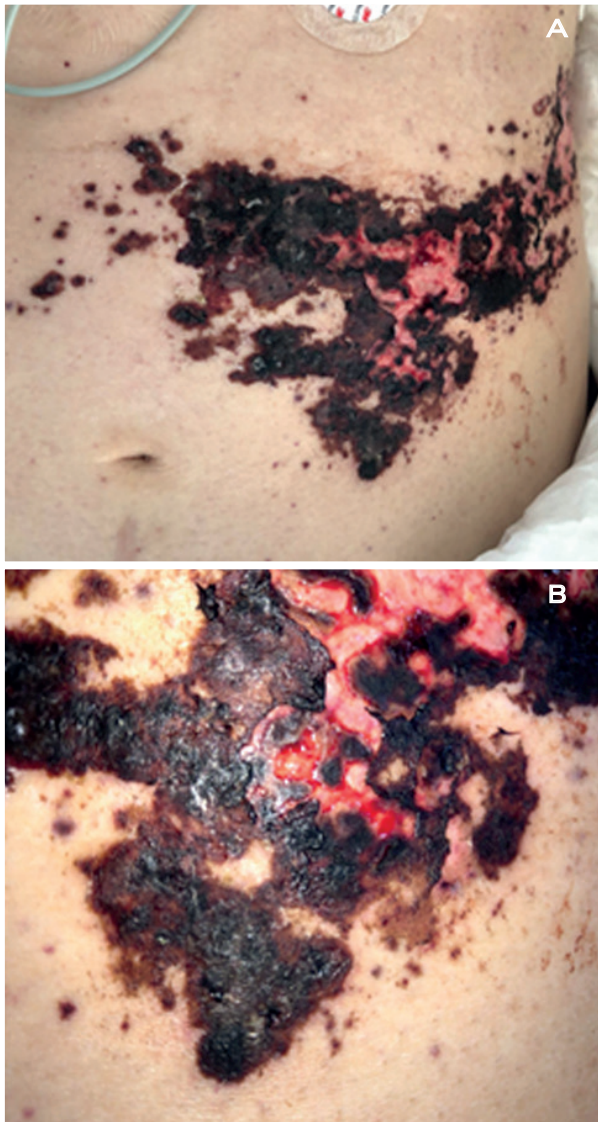


Figura 2.

Cultivos en agar Sabouraud y crecimiento de colonias de color blanco cremoso-amarillento, plegadas, con aspecto cerebriforme

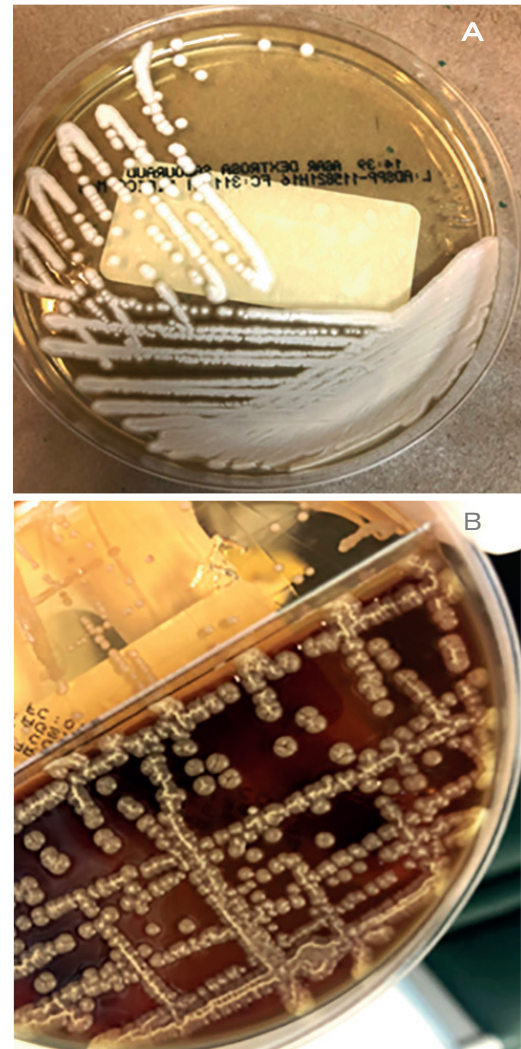
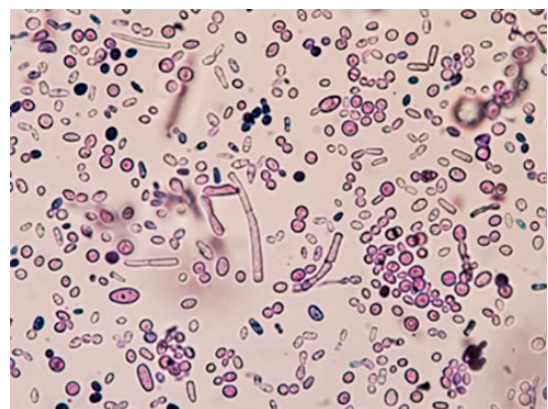


Figura 3.

Levaduras filamentosas y artoconidios compatibles con *Trichosporon* sp. en microscopía directa con solución de azul de lactofenol



Se realizaron cultivos de sangre, orina y piel en agar Sabouraud que revelaron un crecimiento de colonias de color blanco cremoso-amarillento, con apariencia plegada y cerebriforme (figura 2). Se identificaron levaduras filamentosas y artoconidios compatibles con *Trichosporon* sp. (figura 3). La tipificación mediante la tecnología VITEK confirmó la especie como *Trichosporon asahii*.

Se solicitó una evaluación en el Servicio de Infectología y se inició terapia con anfotericina B y voriconazol. A pesar del tratamiento, la paciente experimentó un deterioro continuo de la función renal y una inestabilidad hemodinámica, desencadenando un choque séptico refractario y falla multiorgánica, que lamentablemente resultó en su fallecimiento dos semanas después del inicio del tratamiento.

## Discusión

*Trichosporon asahii* es el agente causal de la tricosporonosis y, aunque generalmente causa infecciones superficiales como la piedra blanca, se puede diseminar y provocar fungemias, muchas veces fatales.<sup>1,2</sup> Los pacientes inmunosuprimidos o con neoplasias hematológicas tienen un mayor riesgo de contraer esta infección. El lupus eritematoso sistémico, al requerir a menudo terapia inmunosupresora, predispone a estos pacientes a diversas infecciones fúngicas, como la tricosporonosis.<sup>3</sup>

En los últimos años, la pandemia por SARS-COV-2 ha implicado el uso extensivo de terapias antimicrobianas e inmunosupresoras, que potencialmente facilitan la aparición de un mayor número de infecciones por patógenos oportunistas y fungemias ocasionadas por agentes que normalmente causan micosis superficiales.

La presentación cutánea de esta infección puede variar desde lesiones purpúricas hasta papulonodulares o pustulosas, con o sin áreas de necrosis. Sin embargo, cuando la infección se disemina, puede manifestarse con fiebre, disfunción respiratoria e insuficiencia hepática y/o renal.<sup>4,5</sup>

El diagnóstico suele ser complicado debido a la dificultad para aislar el agente causal. Los miembros del género *Trichosporon* son la segunda causa más común de infecciones por hongos diseminadas, justo después de las causadas por *Candida* sp.<sup>5</sup>

No existe un tratamiento óptimo establecido debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados por la baja prevalencia de esta condición. Aunque hay reportes de resistencia a varios fármacos antifúngicos, estudios *in vitro* sugieren susceptibilidad a nuevos triazoles como voriconazol, posaconazol y ravuconazol.<sup>6</sup> Con base en esta evidencia, se inició el tratamiento con voriconazol y anfotericina B, sin embargo, lamentablemente la paciente no respondió y falleció después de 48 horas.

Realizamos una búsqueda exhaustiva en MedLine utilizando las palabras clave "disseminate trichosporonosis" y "systemic lupus erythematosus" y no encontramos ningún informe de caso hasta la fecha. Sin embargo, localizamos un informe en Google Scholar de Albaadani y colaboradores,<sup>3</sup> que convirtió este caso en el segundo reportado de tricosporonosis en un paciente con lupus eritematoso sistémico.

La tricosporonosis es una fungemia letal que debe considerarse en pacientes inmunocomprometidos que presenten fiebre, falla multiorgánica y una dermatosis con úlceras necróticas que no respondan a tratamientos convencionales. Aunque el tratamiento de elección aún no está establecido, se sugiere considerar el uso de voriconazol, posaconazol o ravuconazol.

Conflictos de interés: Ninguno  
Financiamiento: Ninguno

## Referencias

1. Subramanian, A., Sheela, D., Abraham, G. y Honnavar, P., "Trichosporon asahii infection associated with glomerulonephritis in a diabetic patient", *Med Mycol Case Rep*, 2022, 35: 15-17.
2. Robles-Tenorio, A., Rivas-López, R.A., Bonifaz, A. y Tarango-Martínez, V.M., "Disseminated mucocutaneous trichosporonosis in a patient with histiocytic sarcoma" *An Bras Dermatol*, 2021, 96 (5): 595-597.
3. Albaadani, A., Kallam, K. y Albarrag, A., "The first reported case of *Trichosporon asahii* systemic lupus erythematosus (SLE) from Riyadh, Saudi Arabia", *Rheumatology* (Sunnyvale), 2019, 9 (253): 2161.
4. Galligan, E.R., Fix, L., Husain, S., Zachariah, P., Yamashiro, D.J. y Lauren, C.T., "Disseminated trichosporonosis with atypical histologic findings in a patient with acute lymphocytic leukemia", *J Cutan Pathol*, 2019, 46 (2): 159-161.
5. Pastores, S., Gaeta, S., Alicea, M., Halpern, N. y Voigt, L.P., "Disseminated trichosporonosis presenting with maculopapular rash and multisystem organ failure in an immunosuppressed patient", *Chest*, 2004, 126 (4): 967S.
6. Garg, V., Jones, E.K., Friedman, B.J., Lee, J.B. y Yang, S., "Case report invasive trichosporonosis treated with voriconazole", *JAAD Case Rep*, 2018, 4: 362-364.