

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. 43

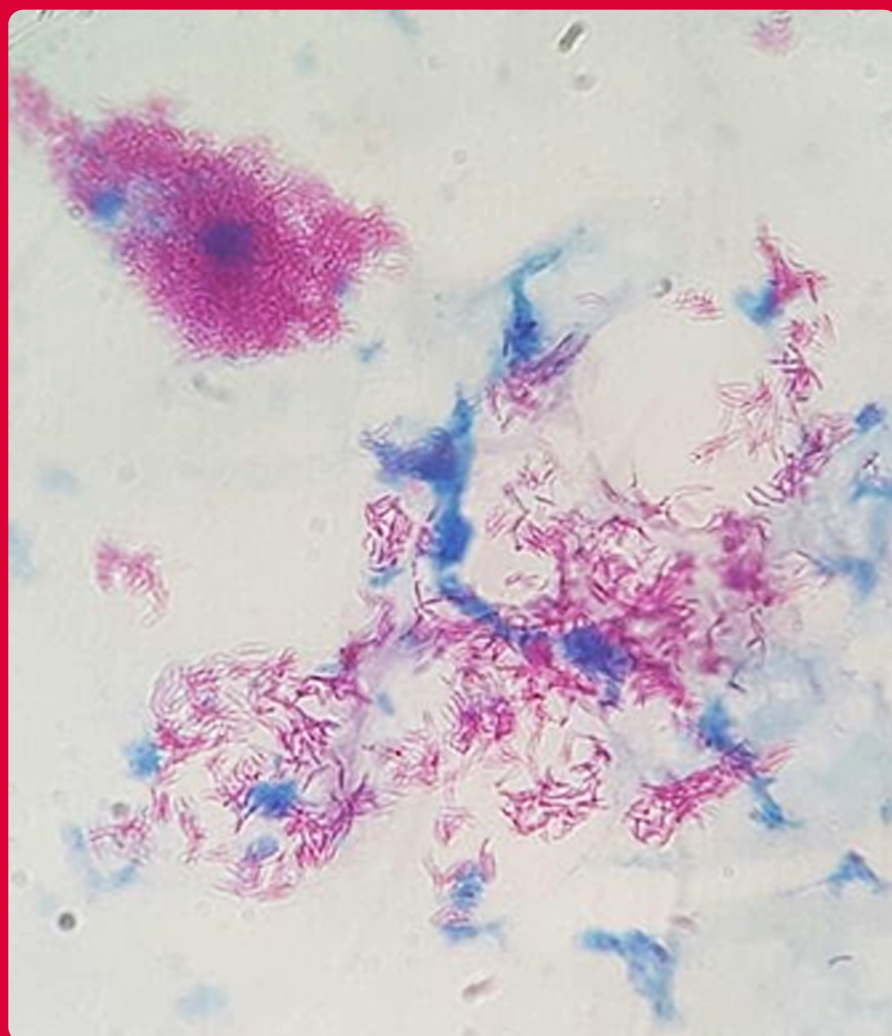
#1 ENERO-MARZO 2023



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 2021-2023

*Dr. Gerardo Martínez Aguilar
Presidente*

*Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Vicepresidenta*

*Dra. María Fernanda González Lara
Secretaria Académica*

*Dr. Oscar Morado Aramburo
Secretario General*

*Dra. Claudia del Carmen López Enríquez
Tesorera*

..... Vocales

*Mtra. Ana Lilia Rolón Montes de Oca
Microbiología*

*Dra. Alicia López Romo
Dra. Diana Vilar-Compte
Infecciones Nosocomiales*

*Dra. Rita Delia Díaz Ramos
Educación Continua*

*Dra. Alexandra Martín-Onraët Arciniegas
VIH*

*Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Antibióticos*

*Dra. Rosa María Wong Chew
Vacunas*

..... Comité Ejecutivo

*Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos*

Dr. Fortino Solórzano Santos

*Dr. José Donís Hernández
Representante del Comité Ejecutivo*

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. María del Rayo
Morfín Otero
Presidenta*

*Dra. Noris Marlene del Socorro
Pavía Ruz
Vicepresidenta*

*Dr. Humberto Díaz Ponce
Responsable del proceso
de evaluación*

*Dra. María Guadalupe
Miranda Novales
Tesorera*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 43, núm. 1, enero-marzo 2023, es una Publicación trimestral editada por Graopondi 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.

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, 29 de marzo de 2023.

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. 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. 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. Ma. del Carmen Martínez García
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
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
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. 43, núm. 1, enero-marzo 2023

ÍNDICE

INDEX

- 5 | Editorial
Mucormicosis
Díaz Ponce, H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6 | Vasculitis leucocitoclástica como manifestación de endocarditis infecciosa. Informe de caso
Mendoza Contreras, D.
Zepeda Torres, J.M.
García Gutiérrez, G.J.
Navarro Soberanes, L.M.
- 12 | Mucormicosis pulmonar en un paciente con enfermedad renal crónica y diabetes: reporte de caso y revisión de la literatura
Espinosa Fragoso, A. Ramírez Crescencio, M.A.
Pereyra Flores, A.E. Alemán Sánchez, C.N.
Garibaldi Bernot, E.M. Hernández Salcedo, D.R.
Sánchez Barrera, M.D. Valencia López, R.
Arriaga Morán, C.I.
- 20 | Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en el sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células s/mieloide de alto riesgo: reporte de caso
Murguía Pérez, J.G.
Arce Cabrera, D.D.

ACTUALIDADES

- 27 | Poliovirus, amenaza latente
Vargas Mosso, M.E. Santos Hernández, J.E.
Fraga Pérez, J. López Cruz, G.
Reyes Gómez, U. Cuevas López, L.L.
Reyes Hernández, K.L. Soria Saavedra, F.
González Romero, L.O.⁴ Carreón Guerrero, J.M.
- 35 | Coronavirus, de lo molecular a la clínica: una revisión
Roldán Tabares, M.D. Castañeda Palacio, S.
Cuartas Agudelo, Y.S. Coronado Magalhães, G.
Herrera Almanza, L. Martínez Sánchez, L.M.

CASO CLÍNICO

- 42 | Mucormicosis rinofacial crónica: reporte de caso y revisión de literatura
Cabral Rodríguez, G.A. Beltrán Santiago, D.
Rodríguez López, F.J. Blanco Barraza, E.E.
Cárdenas, C.V. García Estrada, C.

- 5 | From the editors
Mucormicosis
Díaz Ponce, H.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 6 | Leukocytoclastic vasculitis as a manifestation of infective endocarditis. Case report
Mendoza Contreras, D.
Zepeda Torres, J.M.
García Gutiérrez, G.J.
Navarro Soberanes, L.M.
- 12 | Pulmonary mucormycosis in a patient with chronic kidney disease and diabetes: case report and literature review
Espinosa Fragoso, A. Ramírez Crescencio, M.A.
Pereyra Flores, A.E. Alemán Sánchez, C.N.
Garibaldi Bernot, E.M. Hernández Salcedo, D.R.
Sánchez Barrera, M.D. Valencia López, R.
Arriaga Morán, C.I.
- 20 | *Stephanoascus ciferrii* central nervous system invasive fungal infection in a patient with acute leukemia high-risk biphenotypic, b-cell/myeloid: case report
Murguía Pérez, J.G.
Arce Cabrera, D.D.

REVIEW ARTICLES

- 27 | Polivirus, latent threat
Vargas Mosso, M.E. Santos Hernández, J.E.
Fraga Pérez, J. López Cruz, G.
Reyes Gómez, U. Cuevas López, L.L.
Reyes Hernández, K.L. Soria Saavedra, F.
González Romero, L.O.⁴ Carreón Guerrero, J.M.
- 35 | Coronavirus, from the molecular to the clinical: a review
Roldán Tabares, M.D. Castañeda Palacio, S.
Cuartas Agudelo, Y.S. Coronado Magalhães, G.
Herrera Almanza, L. Martínez Sánchez, L.M.

CLINICAL CASE

- 42 | Chronic rhinofacial mucormycosis: case report and literature review
Cabral Rodríguez, G.A. Beltrán Santiago, D.
Rodríguez López, F.J. Blanco Barraza, E.E.
Cárdenas, C.V. García Estrada, C.

Dr. Humberto Díaz Ponce
Asociación Mexicana de Infectología
y Microbiología A.C.
humbertodiazp@gmail.com



Editorial Mucormicosis

From the editors Mucormicosis

En este número de la revista se publican dos casos clínicos de mucormicosis en pacientes adultos.

Los agentes etiológicos de mucormicosis en conjunto son la segunda causa de enfermedad micótica invasora causada por hongos filamentosos;¹ la letalidad debida a esta enfermedad es mayor a 80%;² en México, a partir de una revisión de casos, Corzo León *et al*, estimaron la letalidad por mucormicosis en 51%, aunque este dato tiene la limitante de que fue calculada a partir de solo 244 casos del total de 414 casos incluidos en su estudio.³

Es correcto que los autores se refieran a los casos como mucormicosis ya que actualmente y gracias al uso de técnicas de filogenética molecular el término mucormicosis es empleado únicamente para designar a la enfermedad causada de la orden Mucorales que comprende 55 géneros con 261 especies, de las cuales 38/261 han sido asociadas a enfermedad en humanos. Los agentes causantes de la mucormicosis varían en diferentes ubicaciones geográficas. Aunque *Rhizopus arrhizus* es el agente más común aislado en todo el mundo.⁴ Sólo en uno de los casos publicados en este número se identificó el género del agente etiológico.

En países con ingreso económico bajo o medio predominan los casos en pacientes diabéticos; en los países con ingreso económico alto los casos de mucormicosis suceden más en pacientes hemato/oncológicos así como en sujetos a trasplante. En México, la diabetes es la enfermedad subyacente en la mayoría de los casos publicados.³

Los factores clave de éxito en el tratamiento de los pacientes con mucormicosis son el inicio oportuno del tratamiento antifúngico y cirugía,^{2,5-7} como se procedió en uno de los casos publicados en este número; esto último no solo es parte del tratamiento, sino que es útil para obtener muestras para los estudios complementarios que permitirán el diagnóstico definitivo e identificación del agente causal.

El tratamiento médico con mejor evidencia en cuanto a fuerza y calidad es el uso de formulaciones lipídicas de Amfotericina B; el deoxicolato de Amfotericina B sólo es recomendado cuando no se cuenta con otros recursos de tratamiento; otros medicamentos recomendados son Posaconazol e Isavuconazol; del primero en su formulación en suspensión o tabletas de liberación prolongada.²

Estos dos casos ilustran que, afortunadamente, se tiene en espectro de diagnóstico a las enfermedades causadas por hongos oportunistas y que como se menciona en un párrafo anterior el tratamiento oportuno, médico-quirúrgico y control de las condiciones subyacentes son fundamentales para disminuir la letalidad en pacientes con Mucormicosis.

Referencias

1. Skiada A, Pavleas L, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi* (Basel) 2020; 6(4): 265-285.
2. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, *et al*. Mucormycosis ECMMSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*, 2019; 19: e405-e421.
3. Corzo-León, D.E.; Chora-Hernández, L.D.; Rodríguez-Zulueta, A.P.; Walsh, T.J. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med. Mycol.* 2018; 56: 29-43.
4. Walther, G.; Wagner, L.; Kurzai, O. Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *J. Fungi*, 2019; 5: 106.
5. Walsh TJ, Skiada A, Cornely OA, Roilides E, Ibrahim A, Zaoutis T, Groll A, Lortholary A, Kontoyiannis DP, Petrikos G. Development of new strategies for early diagnosis of mucormycosis from bench to bedside. *Mycoses* 2014; 57(03): 2-7.
6. Dayal D, Bakshi J. Early Diagnosis and Surgery is Crucial to Survival Outcome in Rhinocerebral Mucormycosis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 68: 261-262.
7. Trobisch A, Marterer R, Gorkiewicz G, Flaschberger S, Lackner H, Seidel M, Sperl DKarastaneva A, Kohlmaier B, Egger M, Urban C, Benesch M, Strenger V. Invasive mucormycosis during treatment for acute lymphoblastic leukaemia—successful management of two life-threatening diseases. *Support Care Cancer*. 2020; 28: 2157-2161.

Mendoza Contreras, Diego¹
 Zepeda Torres, José María²
 García Gutiérrez, Grecia Jazmín¹
 Navarro Soberanes, Larissa Michelle²

Vasculitis leucocitoclástica como manifestación de endocarditis infecciosa. Informe de caso

Leukocytoclastic vasculitis as a manifestation of infective endocarditis. Case report

Fecha de aceptación: noviembre 2022

Resumen

La vasculitis leucocitoclástica se reconoce como una inflamación y necrosis de pequeños vasos, mediada por complejos inmunes cuya distinción clínica es la púrpura palpable. Las infecciones son las responsables del 1.5% de los casos de estas vasculitis, y cuando ésta se relaciona con procesos infecciosos en las válvulas cardiacas, su incidencia es aún menor.

CASO CLÍNICO. Paciente de 37 años de edad, portador de enfermedad renal crónica en hemodiálisis, con criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos compatibles con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*, la cual en un principio se presentó en forma de vasculitis leucocitoclástica.

CONCLUSIONES. Además de la clínica, el diagnóstico se debe confirmar con histopatología y realizarse lo antes posible para descartar enfermedades sistémicas, neoplásicas o infecciosas, y así establecer la terapéutica dirigida y modificar el pronóstico.

Palabras clave: vasculitis leucocitoclástica, endocarditis, *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Leukocytoclastic vasculitis is recognized as inflammation and necrosis of small vessels, it is mediated by immune complexes and its clinical distinction is palpable purpura. Infections are responsible for 1.5% of the cases of this vasculitis, its incidence is even lower in cases of heart valves infection.

CLINICAL CASE. A 37-year-old man with chronic kidney disease on hemodialysis, with clinical, microbiological and echocardiographic criteria compatible with infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. Patient had a leukocytoclastic vasculitis as initial presentation.

CONCLUSIONS. In addition to the symptoms, diagnosis must be confirmed with histopathology and performed as soon as possible to rule out systemic, neoplastic, or infectious diseases and thus establish targeted therapy and modify the prognosis.

Keywords: leukocytoclastic vasculitis, endocarditis, *Staphylococcus aureus*.

Antecedentes

La vasculitis leucocitoclástica, también denominada venulitis cutánea necrotizante (VNC), se reconoce porque es una inflamación que afecta el territorio vascular de pequeño calibre, todo esto secundario a un proceso mediado por inmunocomplejos (tipo III). Se caracteriza por la presencia de lesiones tipo purpúricas de diseminación generalizada, con predominio en las piernas.¹ Su diagnóstico, por encima de sus manifestaciones cutáneas, es meramente histológico;

se observan vasos inflamados, que son más evidentes a nivel de las vénulas poscapilares. Se le dio el término –leucocitoclástico– por la fragmentación nuclear de los neutrófilos en la pared vascular y alrededor de la misma (reacción leucocitoclástica).^{1,2}

El hallazgo clínico característico de esta dermatosis es la púrpura palpable, que afecta sobre todo las extremidades pélvicas.^{1,2} En ocasiones estas lesiones adoptan apariencia polimorfa, acompañadas de eritema perilesional, ampollas subepidérmicas e hiperpigmentación.^{1,2} A pesar de que son

¹ Hospital General Regional Núm. 1 "Lic. Ignacio García Téllez", IMSS, Mérida, Yucatán, México

² UAG, Guadalajara, Jalisco, México

Correspondencia: Dr. José María Zepeda Torres
 Calle Paseo Real núm. 532, Fraccionamiento El Mirador, C.P.60010, Uruapan, Michoacán.

Dirección electrónica: josem.zepeda@edu.uag.mx

múltiples las causas que la originan (puede ser primaria o secundaria), es un padecimiento que se considera infrecuente, con una incidencia que oscila entre 15 a 38 casos al año por millón de habitantes, la mayoría de éstos documentados como idiopáticos (hasta en 40%), seguidos de aquellos secundarios al consumo de fármacos, a la presencia de intermediarios neoplásicos, reumatológicos e infecciosos (cuadro 1). Las infecciones representan el 1.5% de las causas de esta vasculitis,³ comúnmente asociadas a septicemia, donde los microorganismos más implicados son aquellos que invaden territorio articular, gastrointestinal, genitourinario y, en menor proporción, válvulas cardíacas. Por lo anterior, se comunica este caso de vasculitis leucocitoclástica como forma de presentación ante una endocarditis infecciosa por *S. aureus*, cuya integración diagnóstica fue compleja debido a las múltiples comorbilidades que figuraron como diagnósticos diferenciales.

Cuadro 1.
Principales agentes etiológicos encontrados en la vasculitis leucocitoclástica de acuerdo con su temporalidad

Presentación aguda
Bacterias: estreptococo B grupo A, ³ meningococo, ³ gonococo, ³ pseudomonas, ³ <i>Staphylococcus aureus</i> , ³ <i>Treponema pallidum</i> , ⁵ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , ⁶ <i>Helicobacter pylori</i> ⁷ y <i>Brucella melitensis</i> ^{8,9}
Micobacterias: <i>Mycobacterium leprae</i> ¹⁰ y <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ¹¹
Virus: hepatitis B, ² hepatitis C, ² virus de inmunodeficiencia humana, ¹² citomegalovirus, ¹³ influenza, ¹⁴ SARS-COV-2 ¹⁵ y parvovirus ¹⁶
Inmunizaciones: influenza ¹⁷ y SARS-COV-2 ¹⁸
Parásitos: <i>Plasmodium</i> ¹⁹ y <i>Ascaris lumbricoides</i> ²⁰
Medicamentos: ceftriaxona, ²¹ oxacilina, ²²⁻²³ apixaban, ²⁴ clopidogrel, ²⁵ enalapril, ²⁶ tiazolol, ²⁷ propiltiuracilo, ²⁸ famciclovir, ²⁹ metformina, ³⁰ omeprazol, ³¹ gliburida, ³² azatioprina ³³ y ciclosporina A ³⁴
Misceláneas: después de toma de presión arterial, ³⁵ tatuajes, ³⁶ ejercicio físico ³⁷
Presentación crónica
Neoplasias: adenocarcinoma de recto, ³⁸ adenocarcinoma pulmonar, ³⁹ adenocarcinoma gástrico, ⁴⁰ adenocarcinoma de colon ⁴¹ y carcinoma papilar tiroideo ⁴²
Autoinmunes: colitis ulcerativa, ⁴³ enfermedad de Crohn, ⁴⁴ crioglobulinemia mixta ⁴⁵ y lupus eritematoso sistémico ⁴⁶

Caso clínico

Hombre de 37 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica de 14 años de diagnóstico, en tratamiento con nifedipino 30 mg cada ocho horas, losartán 50 mg cada 12 horas, hidralazina 10 mg cada 24 horas y diltiazem 30 mg cada 24 horas. Portador de enfermedad renal poliquistica desde hace 14 años, con subsecuente enfermedad renal crónica de 14 años de evolución, inicialmente con terapia sustitutiva de la función renal en diálisis peritoneal durante más de siete años, tenía un total de dos catéteres: el primero retirado por peritonitis y el segundo por disfunción. Actualmente se encuentra en la modalidad de hemodiálisis con un total de dos angioaccesos: el primero se le colocó en la región yugular derecha, pero le fue retirado por infección del mismo; y el más reciente situado en la zona de la vena yugular izquierda, sin complicaciones hasta ahora.

Comenzó su padecimiento 24 horas antes de su ingreso tras presentar síntomas asociados a síndrome anémico (hemoglobina de 5.4 g/dL), por lo que fue hospitalizado para transfusión de concentrados eritrocitarios y vigilancia hemodinámica. En los primeros tres días de internamiento tuvo dermatosis en ambas extremidades superiores, caracterizadas por placas vesiculopapulares con base purpúrica, con predominio en las zonas extensoras de ambos antebrazos, junto con placas papulares eritematosas y ampollas de aspecto hemorrágico en las dos palmas de las manos y lesiones necróticas en las puntas de los dedos índice y anular derecho (figuras 1-3); Se solicitó valoración en el Servicio de Dermatología, donde se procedió a hacer biopsia de piel ante la sospecha de vasculitis, cuya etiología no estaba aún definida; 24 horas después presentó trombosis de la vena cefálica de la extremidad superior izquierda, por lo que se sospechó de probable crioglobulinemia (que se asumió como la responsable de dicha dermatosis purpúrica), a su vez, se solicitó serología viral, perfil reumatológico y electroforesis de proteínas para descartar algún origen viral, inmunológico o linfoproliferativo; todos los estudios paraclínicos fueron negativos. Por presunto contexto infeccioso, se pidió valoración en el área de Infectología, donde se apoyó el diagnóstico de endocarditis infecciosa, ajustando antibiótico empírico. Se indicó realizar ecocardiograma transtorácico, el cual no reportó datos que sugirieran infección en válvulas nativas. Pero aun cuando no se documentaron hallazgos en el estudio previo, y ante la alta sospecha diagnóstica, se hizo ecocardiograma transesofágico en donde se identificó vegetación valvular pulmonar. Se realizaron hemocultivos seriados en los que se aisló *S. aureus*, modificando el esquema antimicrobiano. Tras una semana de tratamiento las lesiones cutáneas disminuyeron de forma significativa. Luego de 48 horas de la mejoría de la dermatosis, se recabó el resultado de la biopsia cutánea, los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con vasculitis leucocitoclástica (figuras 4-6). Posteriormente adquirió una neumonía vinculada con los cuidados de la salud, la cual condicionó deterioro respiratorio, por lo que hubo que dar manejo avanzado de la vía aérea, reanimación cardiopulmonar básica y avanzada, sin recuperación de constantes vitales.

Figura 1.
Placas purpúricas ampollas en la región extensora del antebrazo izquierdo



Figura 2.
Placa ampollosa y necrótica sobre base purpúrica confluyente y ampollas aisladas



Figura 3.
Ampollas en los dedos anular e índice con base purpúrica y lesión necrótica en el dedo medio



Figura 4.
Lesiones ampollas sobre base eritematosa en el dorso de la mano izquierda

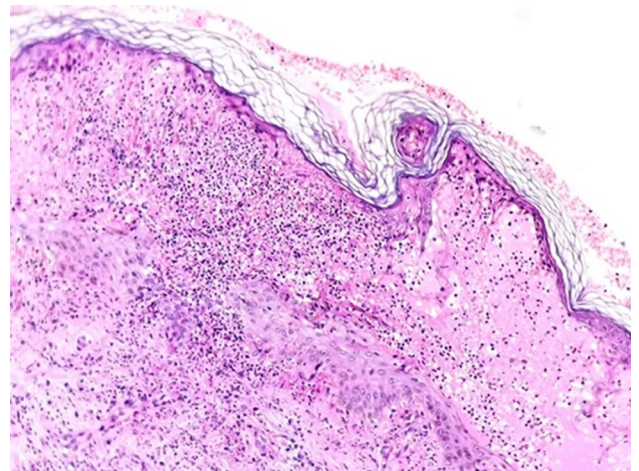


Figura 5.
Histopatología compatible con vasculitis leucocitoclástica

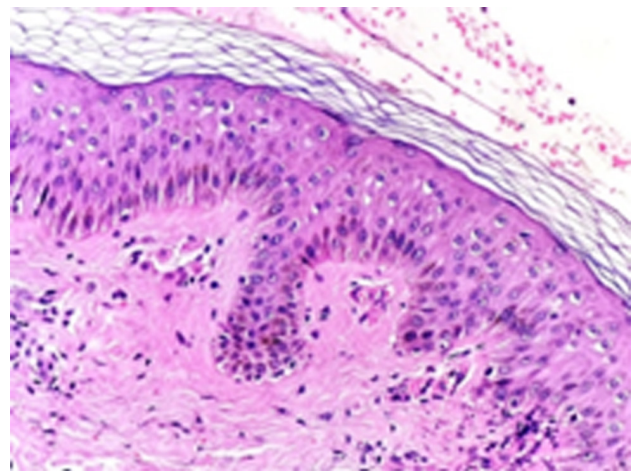
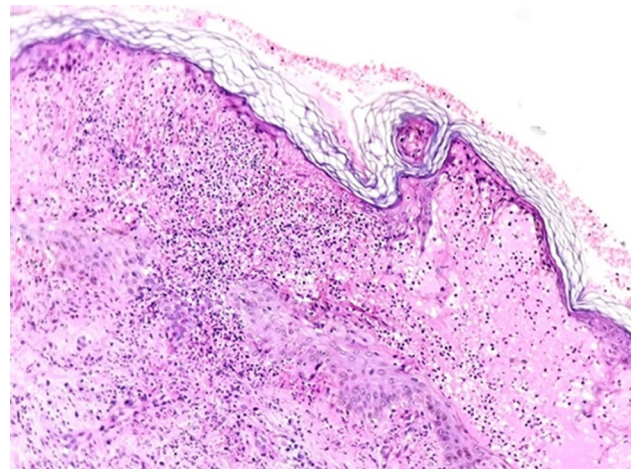
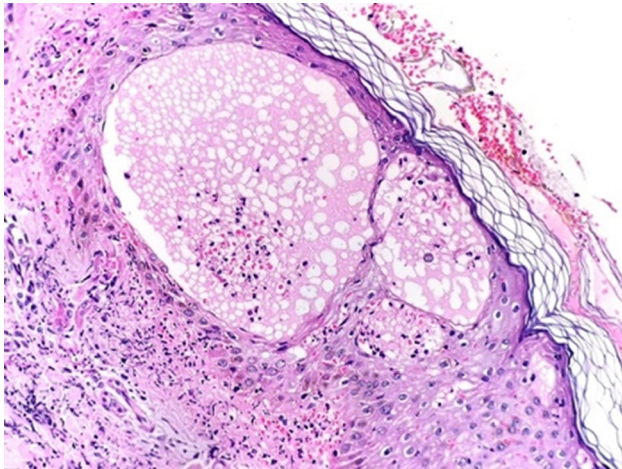


Figura 6.
Histopatología compatible con vasculitis leucocitoclástica



Discusión

La vasculitis leucocitoclástica es una dermatosis caracterizada por la presencia de vesículas pequeñas en capilares y vénulas, cuya repercusión clínica varía de acuerdo tanto con el agente desencadenante como del abordaje diagnóstico y terapéutico que se instauró al momento de su identificación.¹

En términos epidemiológicos, tiene una incidencia anual limitada, con pocos casos reportados, se estima en un promedio de 15 a 38 casos por millón de habitantes que, independientemente de su causa subyacente, ocurre en todos los segmentos poblacionales, afecta a ambos sexos y todas las edades, pero con una mayor inclinación en adultos.¹

En múltiples investigaciones se reconoce que para su patogenia hay una participación importante de complejos inmunes que se depositan en vasos de pequeño calibre articulado con una activación del sistema de complemento.^{1,4} A su vez, hay invasión neutrofilica que directamente produce daño en los pequeños vasos, con posterior exudación de eritrocitos, fibrina y suero que, como consecuencia, genera necrosis fibrinoide que de manera concomitante resulta de la interacción intrínseca de proteasas y especies reactivas de oxígeno.^{1,4}

Existen diversas etiologías asociadas a esta patología, que van desde factores paraneoplásicos, inmunológicos y farmacológicos hasta infecciosos,^{3,46} en muchos casos éstos últimos son los más rápidos de identificar y los que comúnmente protagonizan un contexto agudo (a pesar de que son responsables de sólo el 1.5% de los casos de vasculitis leucocitoclástica). Los microorganismos más observados en la práctica clínica son los virales, bacterianos, fúngicos y micobacterias.³

Entre las bacterias más frecuentes figuran los cocos gram negativos del tipo *Neisseria* (*meningitidis* y *gonorrhoeae*), espiroquetas (*Treponema pallidum*), bacilos gram negativos anaerobios no fermentadores (*Pseudomonas* sp.) y

bacilos gram positivos (*Staphylococcus aureus*) que afectan diversos órganos y sistemas.³

En un huésped vulnerable, la exposición aguda y crónica con *Staphylococcus aureus* favorece la aparición de múltiples enfermedades, la mayoría de los casos con asentamiento en la piel y los anexos, cuyo comportamiento clínico es benigno, aunque también tiene potencial de ser letal si invade tejidos blandos, hueso, meninges, pulmón, válvulas cardíacas, entre otros³ (en nuestro caso se confirmó endocarditis infecciosa con identificación microbiológica de este patógeno, y se integró dicho diagnóstico gracias a los criterios de Duke, modificados).

Típicamente las manifestaciones cutáneas aparecen entre siete a 21 días después de la exposición con el factor precipitante en cuestión;^{1,47} la dermatosis se presenta en forma de máculas con púrpura palpable de forma bilateral en el tren inferior, predomina en las extremidades pélvicas y en los glúteos; en ocasiones aparece de manera unilateral, aunque no es el patrón más común. Se puede acompañar o no de vesículas hemorrágicas, bulas, pústulas, nódulos, úlceras o *livedo reticularis*, adoptando un complejo polimorfo, con sintomatología nula o mínima (algunos pacientes refieren dolor y/o prurito).^{1,3} El tamaño de estas lesiones pueden ser de casi imperceptibles (1 mm) hasta 1 cm de diámetro.¹

Aun cuando dermatológicamente es evidente, existen síntomas constitucionales que pueden acompañar a esta vasculitis: alzas térmicas, pérdida ponderal no intencionada o artropatía dolorosa. Todo ello se observa en hasta un tercio de los casos, y las artralgiás son las más mencionadas. Otras afecciones que también se pueden encontrar son a nivel renal, gastrointestinal, pulmonar y neurológico.^{1,3,5,8,22,47}

Es una patología con curso clínico variable, la más frecuente (alrededor de 60% de los casos) tiene una presentación aguda, en general secundaria a la exposición a fármacos o los procesos infecciosos ya descritos. También las hay con tendencia a la cronicidad, periodicidad propia de procesos hematológicos, neoplásicos e inmunes. El resto son intermitentes, con periodos de remisión y exacerbación, representan 20% de los casos.²

La integración diagnóstica de esta vasculitis es compleja de realizar, dada la gran heterogeneidad de sus lesiones cutáneas y por la ausencia de criterios diagnósticos definitivos para la patología en cuestión; por ello resulta fundamental la confirmación diagnóstica tras el procesamiento histopatológico que revele la inflamación y necrosis del territorio vascular implicado que afecta a los pequeños vasos, sobre todo vénulas y capilares.^{1,3,10,15-19}

Desde luego existen otras causas de lesiones purpúricas que es necesario descartar, como la púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura pigmentada benigna y enfermedad de Schamberg, todas ellas con una terapéutica distinta y pronóstico reservado. Es fundamental no omitir aquellas enfermedades que simulan un cuadro de vasculitis, que cursan con las mismas lesiones elementales pero que al abordaje histológico no se revelan datos compatibles con vasculitis, como el síndrome antifosfolípido, coagulación vascular diseminada, entre otras.

Para su terapéutica, su instauración dependerá del agente que haya sido identificado como el responsable de su aparición; en este escenario clínico se determinó que el

proceso infeccioso fue el protagonista patológico, que tras la administración de antimicrobiano de espectro extendido mejoró en términos de apariencia, tamaño y distribución de las lesiones purpúricas. El empleo de inmunomoduladores y/o esteroides sistémicos se deben sopesar de acuerdo con la evolución y la gravedad de las manifestaciones que vayan surgiendo a pesar del manejo de sostén.^{1,2,47}

En términos globales el pronóstico es bueno, con una repercusión mortal de solamente 1%, que dependerá de la etiología comprometida. Más de 99% de los casos cursa con resolución espontánea, que suele alcanzarse en semanas o meses, el resto continúa con síntomas crónicos, la mayoría de ellos en forma de artralgias y fiebre.¹

Es importante reconocer las manifestaciones clíni-

cas de esta vasculitis y su relación con las múltiples causas que la pueden generar, todo ello con la finalidad de abordarla de forma temprana y proporcionar un tratamiento oportuno. La desaparición de las lesiones cutáneas pueden ser completas una vez resuelto e identificado el problema de base.

En este caso, los datos importantes que dieron la pauta de sospecha para un agente infeccioso fueron el uso crónico de angioacceso vascular para soporte renal y las múltiples hospitalizaciones ante bacteriemia sostenida, así como el descarte de procesos neoplásicos, reumatológicos y misceláneos. La erradicación del agente causante es crucial, seguida de medidas de soporte para disminuir en la medida de lo posible la inflamación vascular y modificar el pronóstico hacia uno más favorable.

Referencias

1. Fraticelli, P., Benfaremo, D. y Gabrielli, A., "Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis", *Intern Emerg Med*, 2021, 16 (4): 831-841.
2. Meza-Ayala, C.M., Dehesa-López, E., Ruelas-Perea, A.G. et al., "Vasculitis leucocitoclástica: un reto diagnóstico para el médico internista", *Med Int Mex*, 2015, 31 (1): 113-118.
3. Medina-Castillo, D., Cortés-Lozano, N., Vega-González, M.T. y De la Cruz-López, J., "Vasculitis cutánea asociada a sepsis", *Rev Cent Dermatol Pascua*, 2005, 14 (1): 22-25.
4. Bouillier, K., Audia, S., Devilliers, H., Collet, E., Aubriot, M.H., Leguy-Seguin, V., Berthier, S., Bonniaud, P., Chavanet, P., Besancenot, J.F., Vabres, P., Martin, L., Samson, M. y Bonnotte, B., "Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective study in 112 patients", *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (28): e4238.
5. Kim, D.H., Choi, S.R., Lee, K.R. y Yoon, M.S., "Syphilis showing leukocytoclastic vasculitis", *J Cutan Pathol*, 2010, 37 (5): 607-608.
6. Pérez López, I., Aguayo Carreras, P., Navarro-Triviño, F.J., Aneiros Fernández, J. y Ruiz Villaverde, R., "Annular leukocytoclastic vasculitis and infection by *Mycoplasma pneumoniae*", *Med Clin (Barcelona)*, 2017, 149 (4): e21.
7. Herranz, P., Capilla, C., Lázaro, T.E. y Casado, M., "Vasculitis leucocitoclástica asociada a infección por *Helicobacter pylori*", *Rev Clin Esp*, 1998, 198 (11): 779.
8. Dizbay, M., Hizel, K., Kilic, S., Mutluay, R., Ozkan, Y. y Karakan, T., "*Brucella peritonitis* and leukocytoclastic vasculitis due to *Brucella melitensis*", *Braz J Infect Dis*, 2007, 11 (4): 443-444.
9. Karaali, Z., Baysal, B., Poturoglu, S. y Kendir, M., "Cutaneous manifestations in brucellosis", *Indian J Dermatol*, 2011, 56 (3): 339-340.
10. Vargas-Ocampo, F., "Diffuse leprosy of Lucio and Latapi: a histologic study", *Lepr Rev*, 2007, 78 (3): 248-260.
11. Meziane, M., Amraoui, N., Taoufik, H. y Mernissi, F.Z., "Cutaneous leukocytoclastic vasculitis revealing multifocal tuberculosis", *Int J Mycobacteriol*, 2013, 2 (4): 230-232.
12. Viala, B., Leblay, P., Casanova, M.L., Jorgensen, C. y Pers, Y.M., "Recent HIV infection complicated with leukocytoclastic vasculitis and oligoarthritis", *Med Mal Infect*, 2014, 44 (6): 284-285.
13. Curtis, J.L. y Egbert, B.M., "Cutaneous cytomegalovirus vasculitis: an unusual clinical presentation of a common opportunistic pathogen", *Hum Pathol*, 1982, 13 (12): 1138-1141.
14. Lee, H.J., Shin, D.H., Choi, J.S. y Kim, K.H., "Leukocytoclastic vasculitis associated with influenza A virus infection", *J Korean Med Sci*, 2012, 27 (12): 1601-1603.
15. Camprodon Gómez, M., González-Cruz, C., Ferrer, B. y Barberá, M.J., "Leukocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-COV-2 PCR in skin biopsy", *BMJ Case Rep*, 2020, 13 (10): e238039.
16. Engel, F., Maradeix, S., Braun-Parvez, L., Lipsker, D. y Cribier, B., "Vasculite leucocytoclasique compliquée d'une atteinte rénale grave au décours d'une primo-infection à parvovirus B19", *Ann Dermatol Venerol*, 2007, 134 (2): 160-163.
17. Cao, S. y Sun, D., "Leukocytoclastic vasculitis following influenza vaccination", *BMJ Case Rep*, 2017, 2017, bcr2016217755.
18. Bostan, E., Gulseren, D. y Gokoz, O., "New-onset leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine", *Int J Dermatol*, 2021, 60 (10): 1305-1306.
19. Pulido, A., Avilés, J.A. y Suárez, R., "Vasculitis cutáneas", *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103 (3): 179-191.
20. Sator, P.G., Feldmann, R., Wanke, T., Gschnait, F. y Breier, F., "Leukozytoklastische eosinophile vaskulitis bei eosinophilem lungeninfiltrat 'Löffler'", *Hautarzt*, 2007, 58 (5): 440, 442-444.
21. Haehn, D.A., Patel, A., Youngberg, G. y González-Estrada, A., "Ceftriaxone-induced leukocytoclastic vasculitis", *BMJ Case Rep*, 2019, 12 (4): e229411.
22. Mericliiler, M., Shnawa, A., Al-Qaysi, D., Fleisher, J. y Moraco, A., "Oxacillin-induced leukocytoclastic vasculitis", *IDCases*, 2019, 17: e00539.
23. Koutkia, P., Mylonakis, E., Rounds, S. y Erickson, A., "Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with oxacillin", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2001, 39 (3): 191-194.
24. Liedke, C., Nomani, H., Lozeau, D. y Yao, Q., "Apixaban-induced leukocytoclastic vasculitis", *J Clin Rheumatol*, 2021, 27 (5): e172-e173.
25. Erpolat, S., Nazli, Y., Colak, N. y Yenidunya, S., "Leukocytoclastic vasculitis associated with clopidogrel", *Cutan Ocul Toxicol*, 2012, 31 (2): 171-173.

26. Ouni, B., Fathallah, N., Ben-Sayed, N., Slim, R., Abdessayed, N., Anoun, J. y Ben Salem, C., "Enalapril-hercanidipine combination induced leukocytoclastic vasculitis: a case report", *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87 (1): 210-211.
27. Sato, A., Takemori, C., Fukumoto, T., Aoyama, N., Tajima, S., Fujiwara, S. y Nishigori, C., "Cutaneous leukocytoclastic vasculitis induced by thiamazole", *J Dermatol*, 2021, 48 (12): e604-e605.
28. Wall, A.E., Weaver, S.M., Litt, J.S. y Rae, L., "Propylthiouracil associated leukocytoclastic necrotizing cutaneous vasculitis: a case report and review of the literature", *J Burn Care Res*, 2017, 38 (3): e678-e685.
29. Chou, C.Y., Tsai, H.H., Cheng, C.J., Lin, Y.T. y Wang, K.H., "Famciclovir-induced leukocytoclastic vasculitis", *J Dermatol*, 2012, 39 (8): 735-736.
30. Czarnowicki, T., Ramot, Y., Ingber, A., Maly, A. y Horev, L., "Metformin-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report", *Am J Clin Dermatol*, 2012, 13 (1): 61-63.
31. Odeh, M., Lurie, M. y Oliven, A., "Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with omeprazole", *Postgrad Med J*, 2002, 78 (916): 114-115.
32. Henley, J.K., Blackmon, J.A., Fraga, G.R., Rajpara, A. y Maz, M., "A case of glyburide-induced leukocytoclastic vasculitis", *Dermatol Online J*, 2013, 19 (9): 19619.
33. Appelman, M. y Wintzen, M., "Pruritus and leukocytoclastic vasculitis due to azathioprine", *Dermatology*, 2005, 210 (4): 366.
34. Gupta, M.N., Sturrock, R.D. y Gupta, G., "Cutaneous leukocytoclastic vasculitis caused by cyclosporin A (Sandimmun)", *Ann Rheum Dis*, 2000, 59 (4): 319.
35. Ventura-Ribes, O., Machancoses, F.H. y Rosel Ramírez, J.F., "Vasculitis after blood pressure monitoring", *Rheumatol Clin*, 2016, 12 (4): 216-218.
36. Jolly, M. y Danila, M.I., "Tattoo: inflicted vasculitis?", *J Clin Rheumatol*, 2007, 13 (1): 49.
37. Adams, B.B., "Exercise-induced vasculitis", *Arch Dermatol*, 2010, 146 (4): 449; réplica del autor: 450-451.
38. Gogia, A., Kakar, A., Bhalla, S. y Byotra, S.P., "Leukocytoclastic vasculitis as a presentation of adenocarcinoma rectum", *J Postgrad Med*, 2005, 51 (3): 215-217.
39. Bachmeyer, C., Moguelet, P., Marciano, S., Georgin-Lavialle, S., Monfort, J.B., Gkalea, V. y Mattioni, S., "Extensive purpuric lesions due to vitamin c deficiency and leukocytoclastic vasculitis as the initial sign of lung adenocarcinoma", *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44 (3): e53-e54.
40. Mebazaa, A., Chouk, S., Azzouz, H., El Euch, D., Rouhou, R.C., Trojjet, S., Mokni, M., Zitouna, M. y Ben Osman, A., "Leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma", *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2010, 19 (1): 21-23.
41. Nikkilä K, Mäkisalo H, Virolainen S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient with an adenocarcinoma of the colon. *Duodecim*. 2013;129(6):609-14.
42. Guerouaz, N., Alaoui, M., Raiss, M., Hassam, B. y Senouci, K., "Systemic paraneoplastic vasculitis secondary to papillary carcinoma of the thyroid", *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41 (6): 655-658.
43. Martin, D., Handler, T. y McDermott, J., "Leukocytoclastic vasculitis in severe ulcerative colitis", *Mil Med*, 2011, 176 (5): 581-583.
44. Rocha, T.B., Garate, A.L.S.V., Beraldo, R.F., Lanças, S.H.S., Leite, F.V., Quera, R., Barros, J.R., Baima, J.P., Saad-Hossne, R. y Sasaki, L.Y., "Leukocytoclastic vasculitis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease", *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15 (3): 825-831.
45. Liu, P.Y., Prete, P.E. y Kukes, G., "Leukocytoclastic vasculitis in a patient with type 1 cryoglobulinemia", *Case Rep Rheumatol*, 2011, 2011: 124940.
46. Miyagawa, F., Ogawa, K., Hashimoto, T. y Asada, H., "A case of systemic lupus erythematosus with cutaneous leukocytoclastic vasculitis mimicking bullous SLE", *Case Rep Dermatol*, 2021, 13 (3): 464-469.
47. Koutkia, P., Mylonakis, E., Rounds, S. y Erickson, A., "Leukocytoclastic vasculitis: an update for the clinician", *Scand J Rheumatol*, 2001, 30 (6): 315-322.

Conflicto de interés

No existen conflictos de intereses en esta publicación.

Mucormicosis pulmonar en un paciente con enfermedad renal crónica y diabetes: reporte de caso y revisión de la literatura

Espinosa Fragoso, Antonio¹ Ramírez Crescencio, María A.²
 Pereyra Flores, Adriana E.¹ Alemán Sánchez, Claudia N.³
 Garibaldi Bernot, Ernesto M.¹ Hernández Salcedo, Daniel R.¹
 Sánchez Barrera, Mónica D.¹ Valencia López, Raúl³
 Arriaga Morán, Carlos I.¹

Pulmonary mucormycosis in a patient with chronic kidney disease and diabetes: case report and literature review

Fecha de aceptación: octubre 2022

Resumen

La mucormicosis, una infección causada por hongos del orden Mucorales, se manifiesta de forma particular en personas con inmunosupresión. El fenotipo de la enfermedad es extremadamente variable, por lo que un alto grado de sospecha favorecerá la identificación y tratamiento oportunos.

Se reporta el caso de un paciente de 58 años con factores de riesgo para mucormicosis, que presentaba síndrome febril acompañado exclusivamente de involucramiento respiratorio inferior. Diagnosticado de manera inicial como neumonía comunitaria, el paciente mostró evolución tórpida con el tratamiento antibiótico con diversos esquemas. Se tomaron muestras a través de broncoscopia, la imagen histológica sugirió *Mucor* sp. Se inició tratamiento dirigido, con el cual se observó remisión total de las manifestaciones clínicas.

Se hace una revisión de la literatura relacionada con las infecciones fúngicas por Mucorales.

Palabras clave: *Mucorales, mucormicosis pulmonar, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus.*

Abstract

Mucormycosis is an infection caused by fungi of the order Mucorales, which occurs particularly in individuals with immunosuppression. The phenotype of the disease is variable, so a high degree of suspicion will favor timely identification and treatment.

The case of a 58-year-old patient with risk factors for mucormycosis who presents febrile syndrome exclusively accompanied by lower respiratory involvement is reported. The initial diagnosis was community pneumonia, however, the patient showed torpid evolution with different antibiotic treatments. Samples were obtained by bronchoscopy, the histological image was compatible with *Mucor* sp. Directed treatment was started, observing total remission of the clinical manifestations.

A review of the literature related to fungal infections by Mucorales was carried out.

Keywords: *Mucorales, pulmonary mucormycosis, chronic renal failure, diabetes mellitus.*

Introducción

La mucormicosis es una infección oportunista ocasionada por hongos de la clase Mucoromycota. Habitualmente se encuentran en el suelo y en materia orgánica en descomposición, estos hongos saprofitos comprenden tres principales agentes que se consideran patógenos para el ser humano e incluyen los géneros *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor*. La principal vía de diseminación es a través de la inhalación de esporas, aunque la inoculación directa en piel lesionada puede constituir una vía importante de transmisión. Con un periodo de incubación corto de dos a cinco días, el espectro

clínico de mucormicosis consiste en seis fenotipos distintos descritos hasta ahora: rinocerebral, cutáneo, pulmonar, gastrointestinal, infección del sistema nervioso central (SNC) y la forma diseminada detectable en hueso, riñón, mediastino, entre otros órganos.¹

Entre los principales factores de riesgo para infecciones oportunistas por *Mucoromycota* se encuentran la diabetes mal controlada, neoplasias hematológicas (particularmente leucemias agudas), trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, neutropenias prolongadas y el uso de algunos medicamentos como glucocorticoides y deferoxamina.²

¹ Medicina Interna

² Infectología

³ Patología

Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México

Correspondencia: Dr. Antonio Espinosa Fragoso
 Durango núm. 50, Colonia Roma Norte, C.P. 06700, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Dirección electrónica: antonio.espnasa@gmail.com

Exponemos un caso para ilustrar el reto diagnóstico y terapéutico que representa la mucormicosis en la población con inmunosupresión multifactorial. Se trató de un paciente con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus, con evolución tórpida en un cuadro clínico sospechoso de neumonía comunitaria.

Caso clínico

Hombre de 58 años, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 de larga evolución y con mal apego al tratamiento con insulina, complicada por neuropatía diabética y enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo tipo hemodiálisis tres veces por semana. Se presentó en el Servicio de Urgencias en enero de 2020 por un cuadro de 10 días de evolución, caracterizado por tos productiva con expectoraciones purulentas, acompañada de malestar general y fiebre de 38.8 °C, con mejoría parcial después del tratamiento con cefalosporina de manera ambulatoria. En la exploración física se encontraba con signos vitales dentro de parámetros normales, durante la auscultación mostró estertores gruesos espiratorios en el hemitórax derecho y sibilancias espiratorias bilaterales.

Durante su ingreso, los resultados de los estudios paraclínicos fueron: sin leucocitosis ($8.7 \times 10^9/L$) ni bandemia (0%), con neutrofilia relativa ($7.5 \times 10^9/L$), procalcitonina 0.05 mg/dL. En la radiografía de tórax inicial destacó la presencia de broncograma aéreo parahiliar derecho; ante la sospecha clínica y los hallazgos de gabinete se consideró que el paciente cumplía con criterios diagnósticos de neumonía de adquisición comunitaria, por lo que se comenzó tratamiento antibiótico con ertapenem. Dentro de las primeras 24 horas de estancia hospitalaria se obtuvieron hemocultivos y se solicitó tomografía simple de tórax, en la que se encontraron como principales hallazgos: patrón pulmonar en vidrio despulido y mosaico, pseudomasa parahiliar derecha que sugiere conglomerado ganglionar y derrame pleural bilateral (figura 1).

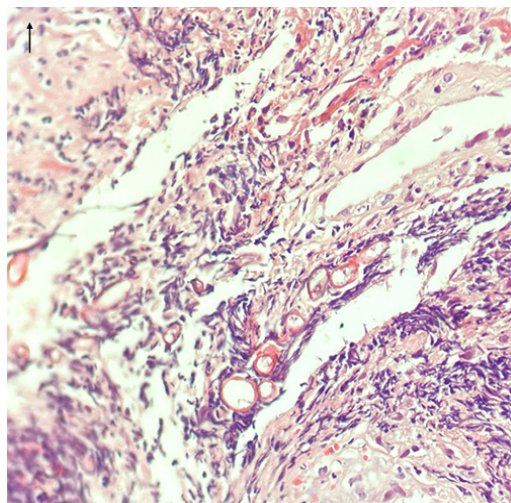
Figura 1.
Tomografía pulmonar inicial. Conglomerado ganglionar parahiliar derecho



Derivado de los hallazgos tomográficos, al segundo día de estancia hospitalaria el paciente fue sometido a una broncoscopia, cuya descripción macroscópica fue de estenosis concéntrica de 60% de lóbulo superior derecho y placas de moco necróticas; se realizó lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia bronquial. Se solicitaron auxiliares diagnósticos, entre los cuales se incluyeron prueba GeneXpert en búsqueda de *M. tuberculosis*, nuevos hemocultivos, así como cultivos aerobios y anaerobios de LBA, los cuales arrojaron resultados negativos algunos días más tarde. Se envió muestra para determinación de galactomanano en líquido de lavado bronquialveolar, el cual fue no concluyente al reportar un índice de 0.5. Debido al contexto clínico, así como a los hallazgos tomográficos y broncoscópicos, se determinó que el paciente se encontraba en el contexto de una infección fúngica invasiva, por lo que se inició de forma empírica tratamiento con caspofungina, agente seleccionado debido a que no requiere ajuste de la dosis para función renal.

A pesar del tratamiento instaurado, el paciente continuó con evolución tórpida durante 96 horas, en las cuales se documentó persistencia de los episodios febriles y un pequeño empeoramiento de la sintomatología respiratoria. En ese momento se consideró la posibilidad de algún foco infeccioso adicional, por lo que se optó por realizar una ecocardiografía transtorácica en busca de vegetaciones a nivel de cavidades cardíacas o del aparato valvular; sin embargo, ésta se reportó sin alteraciones. El paciente continuó con datos de respuesta inflamatoria sistémica y tuvo elevación de procalcitonina sérica hasta 2.33 ng/mL, por lo que de forma empírica se decidió aumentar el esquema antibiótico bajo la premisa de una potencial coinfección bacteriana por algún microorganismo con espectro amplio de resistencia, tomando en cuenta la baja respuesta al carbapenémico y los días de estancia hospitalaria. Se decidió comenzar esquema doble con cobertura contra gram negativos con ceftolozano/tazobactam, además de tedizolid como agente contra microorganismos gram positivos.

Figura 2.
Cortes histológicos en H&E. Hifas gruesas de paredes irregulares, eosinofílicas sobre parénquima pulmonar con infiltrado inflamatorio mixto, vasos sanguíneos dilatados



Al séptimo día de hospitalización se obtuvo el reporte histopatológico de biopsia bronquial, en la que se describe la presencia de cambios a nivel de la pared bronquial por atipia reactiva, asociada a reacción inflamatoria aguda intensa con necrosis y presencia de microorganismos fúngicos morfológicamente compatibles con *Mucor* sp. (figura 2).

Una vez confirmado el diagnóstico de mucormicosis se inició tratamiento dirigido con anfotericina B liposomal. De manera secundaria, se hizo búsqueda intencionada de otros sitios que pudieran estar afectados por la enfermedad. Se solicitó tomografía de senos paranasales, la cual reportó únicamente inflamación inespecífica de los senos maxilares de forma bilateral, así como del seno esfenoidal (figura 3).

Figura 3.
Tomografía Senos paranasales



También se indicó tomografía toracoabdominal, en ésta no se observó diseminación a otros sitios a dicho nivel, únicamente se observó la presencia de ganglios interca-voaórticos y paracavales de hasta 1 cm de diámetro, con baja necrosis central (figura 4).

Se dio seguimiento radiológico con tomografías pulmonares seriadas, en las que al principio se notó incremento en el infiltrado pulmonar lobar superior derecho (figura 5). Se observó remisión paulatina de los síntomas y de los episodios febriles, de tal forma que al cuarto día de tratamiento antifúngico había resolución casi completa de los síntomas. También se solicitó tomografía pulmonar de control, en la que se apreciaba poco incremento en el infiltrado pulmonar del lóbulo derecho, aun cuando el paciente presentaba mejoría clínica (figuras 6 y 7). El paciente fue valorado en el área de cirugía cardiotorácica con el objetivo de llevar a cabo terapia adyuvante con erradicación de foco; sin embargo, tras

la evaluación se concluyó un riesgo quirúrgico alto, potencialmente mayor al beneficio esperado, por lo que se sugirió continuar sólo con tratamiento médico.

Figura 4.
Tomografía abdominal. Hepatoesplenomegalia leve. Ganglios paracavales con pequeña necrosis central

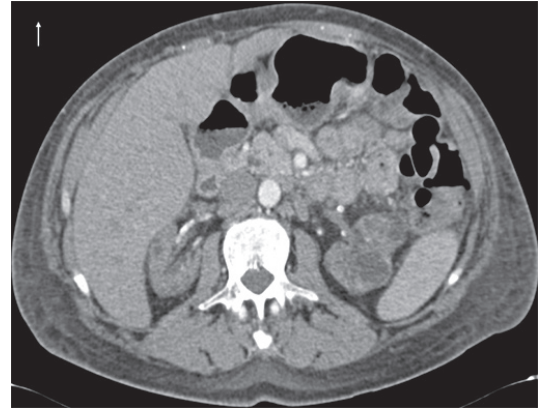


Figura 5.
Tomografía de control. Incremento del infiltrado pulmonar lobular superior respecto a estudio inicial

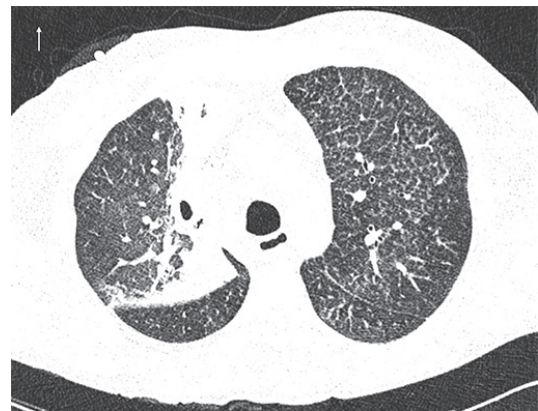
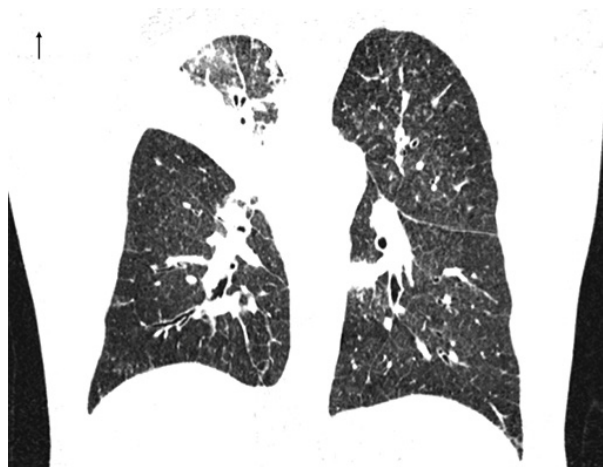


Figura 6.
Tomografía pulmonar al egreso. Leve mejoría en infiltrado pulmonar en lóbulo superior derecho



Figura 7.
Tomografía pulmonar al egreso. Leve mejoría en infiltrado pulmonar en lóbulo superior derecho



El paciente egresó de hospitalización una vez que estuvimos seguros de su estabilidad clínica. Continuó tratamiento de forma ambulatoria con anfotericina B liposomal en dosis de 5 mg/kg/día después de cada sesión de hemodiálisis, mantuvo una respuesta adecuada, sin datos clínicos de recidiva de la enfermedad. En un segundo tiempo se replanteó la posibilidad de resección quirúrgica para un buen control de foco pulmonar, una vez que observamos una disminución del tamaño del infiltrado pulmonar. Se solicitó nueva valoración tomográfica por parte del departamento de cirugía cardiotorácica y otra broncoscopia; sin embargo, a raíz del inicio de la pandemia por SARS-COV-2, se difirió el plan de manejo propuesto.

Discusión

Definición y epidemiología

El orden de los Mucorales incluye diversos géneros, como *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor*. De acuerdo con la epidemiología global, *Rhizopus* es el que con mayor frecuencia produce mucormicosis, aunque el género *Cunninghamella bertholletiae* es la especie asociada con mayor mortalidad en humanos.³

La infección por Mucorales ocurre sobre todo en enfermos severamente inmunocomprometidos.¹ Sin embargo, el factor condicionante de este inmunocompromiso tiene variabilidad epidemiológica, es más frecuente en países en vías de desarrollo y por la presencia de diabetes mal controlada, como en el caso expuesto en esta publicación. En estados fisiológicos las células polimorfonucleares cumplen la función de eliminar las hifas y esporas fúngicas, la hiperglicemia persistente y la acidosis afectan la función de los fagocitos, condiciones presentes en nuestro paciente secundarias a los antecedentes de diabetes y enfermedad renal crónica. Por otro lado, en los países desarrollados las condiciones de inmunosupresión asociadas con mucormicosis son más diversas e incluyen uso prolongado de esteroides, infección por VIH, uso de biológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos y trasplante de órgano sólido.

En los últimos años se ha reportado un aumento notable de casos de mucormicosis, permaneciendo como principal factor asociado el uso cada vez más frecuente de terapias inmunosupresoras. De acuerdo con cifras correspondientes a las últimas décadas, se estima que al menos 1.5% de las infecciones fúngicas invasivas en un hospital de Francia guardaron relación con mucormicosis. Además, las muertes por esta enfermedad muestran una tendencia a la alza, al menos en Francia, donde la tasa de mortalidad se incrementó de 0.10 a 0.21 por cada 100 mil casos de 2001 a 2010.⁴

Como parte de los mecanismos patogénicos relacionados con la mucormicosis, se ha descrito la capacidad de estos microorganismos para el secuestro de hierro, que actúa como cofactor en diversas rutas metabólicas.⁵ Como se ha mencionado previamente, un ambiente ácido favorece la proliferación de estos patógenos debido a la disociación de los complejos hierro-proteicos. Adicionalmente, algunos quelantes de hierro pueden inhibir el crecimiento, mientras que otros, como la deferoxamina, es posible que incrementen la disponibilidad de hierro, aumentando de forma significativa el riesgo de mucormicosis. Algunas especies de *Rhizopus* expresan receptores inducibles que captan los complejos deferoxamina-hierro. Esto cobra relevancia porque no es infrecuente que pacientes en terapia de sustitución de la función renal con riesgo de sobrecarga de hierro reciban deferoxamina como parte del tratamiento.⁶

Otro de los principales mecanismos fisiopatogénicos de los Mucorales es la predilección por invadir estructuras vasculares, lo que implica no sólo una vía de daño tisular, sino además una eficiente forma de diseminación a sitios distantes. Este mecanismo justifica la necesidad de realizar una evaluación extensa de los pacientes en búsqueda de otros sitios de afectación distales al foco principal, como en el caso previamente descrito.

Las manifestaciones clínicas por mucormicosis son variables en cuanto a su severidad y localización, se han identificado seis fenotipos principales que incluyen: 1) mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC), 2) pulmonar, 3) cutánea, 4) gastrointestinal, 5) diseminada y 6) en sitios infrecuentes.³ Una revisión hecha entre los años 2005 a 2007 de la Confederación Europea de Micología Clínica reportó mayor incidencia de mucormicosis pulmonar, abarcando hasta 30% del total de casos informados en dicho periodo, seguida de la variedad rino-órbito-cerebral con 27% de casos.⁷ Aunque existe variabilidad en la prevalencia de las series reportadas, en la mayoría la MROC y la variedad pulmonar ocupan los primeros lugares de prevalencia.³

Ante el contexto de una neumonía no resolutiva en un paciente con factores de riesgo por inmunosupresión, se debe considerar la posibilidad de encontrarse ante una infección fúngica invasiva. En el caso de la mucormicosis pulmonar, es común la identificación de infartos tisulares derivados de las propiedades angioinvasivas de los Mucorales. Las manifestaciones clínicas dependerán de la severidad de la infección, éstas pueden incluir fiebre, disnea y tos, como en el caso de nuestro paciente, aunque también es posible que aparezcan síntomas de mayor severidad como hipoxia y hemoptisis. Existe predilección por la invasión de estructuras adyacentes, las principales son el pericardio, la pared torácica y el mediastino.⁸ La invasión de grandes estructuras vasculares a nivel mediastinal conlleva el riesgo

de desarrollar hemoptisis masiva con altas tasas de mortalidad. Un gran porcentaje de casos tiene afectación unilateral (62-75%), mientras que las formas bilaterales son menos frecuentes (16-25%). En la presentación unilateral, en la mayor proporción de pacientes se ve involucrado el lóbulo superior (40-45%), y luego los lóbulos inferior y medio con proporciones de 16-21 y 1-3%, respectivamente. Aunque es infrecuente, puede existir afectación multilobar en un grupo reducido de pacientes, que comprende de 6 a 12% del total de casos.⁹

En relación con la letalidad, un metaanálisis publicado en 2021 tuvo como finalidad estudiar la mortalidad relacionada con mucormicosis pulmonar. Los resultados de dicho análisis revelan tasas variables de mortalidad, las cuales han disminuido a lo largo de las últimas dos décadas, particularmente a raíz de la implementación conjunta de medidas médicas y quirúrgicas, así como a la estandarización de los lineamientos terapéuticos antifúngicos. La mortalidad acumulada de dicho metaanálisis se estimó en 57%. Aunque no se logró evidenciar diferencias significativas asociadas con algunos otros factores de riesgo, como el antecedente de diabetes, aparentemente la mortalidad se incrementa cuando se trata de mucormicosis diseminada, a diferencia de la variedad pulmonar aislada.¹⁰

Recientemente la mucormicosis ha adquirido mayor relevancia derivada de la pandemia ocasionada por el virus SARS-COV-2. Se postulan diversos mecanismos fisiopatogénicos en la infección por SARS-COV-2 que favorecen la sobreinfección por agentes fúngicos, entre los que se incluyen los Mucorales. Algunos de estos mecanismos comprenden alteraciones del metabolismo de hierro, daño tisular pulmonar y alteraciones inmunológicas humorales y celulares, en las que destacan la linfopenia inducida por COVID-19. Adicionalmente, se ha relacionado el uso de esteroides como parte del tratamiento estándar en COVID-19 con un mayor riesgo para el desarrollo de mucormicosis, principalmente derivado de la inmunosupresión inducida al inhibir la transcripción de mediadores inflamatorios, como las interleucinas 1 y 6, además de favorecer alteraciones en el metabolismo de la glucosa que, como se ha mencionado anteriormente, constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de mucormicosis.¹¹ Una revisión sistemática hecha en 2021 expuso algunas de las complicaciones identificadas en series de casos reportadas por coinfección por SARS-COV-2 y mucormicosis.¹² Se describen principalmente infiltraciones a nivel del seno cavernoso, episodios tromboticos, vasculitis de la arteria carótida interna, abscesos cerebrales e infiltración del nervio óptico. Esta revisión estableció una alta tasa de mortalidad en el contexto de coinfección, alcanzando 48.7%. Aunque la alta tasa de mortalidad pudo ser resultado de otros factores, como la sobresaturación de los servicios de salud y la falta de disponibilidad de tratamiento efectivos contra mucormicosis, la diabetes mellitus sigue ocupando un papel importante como factor de riesgo en estos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de mucormicosis abarca elementos radiológicos, microbiológicos e histopatológicos. En primera instancia, el grado de sospecha de esta patología debe ser alto considerando factores propios del hospedero, los factores

de riesgo asociados con la enfermedad, así como el cuadro clínico representativo.¹³

Particularmente en los pacientes con alto grado de sospecha de mucormicosis pulmonar, se sugiere el uso de tomografía computarizada con la finalidad de evaluar la presencia de signos típicos de la enfermedad. Característicamente se han hecho extensas descripciones del signo del halo inverso, el cual consiste en áreas de vidrio deslustrado rodeadas de un anillo de consolidación. En caso de realizar un estudio angiográfico pulmonar, no es infrecuente el hallazgo de oclusiones vasculares pulmonares debido a las propiedades angioinvasivas de los Mucorales.

En pacientes con dolor facial o síntomas oculares, se recomienda hacer tomografía computarizada o resonancia magnética con el objetivo de determinar la presencia de sinusitis. Cuando existe la sospecha de afectación a nivel cerebral, el estudio recomendado de primera instancia es la resonancia magnética por su mayor poder de discriminación y alta sensibilidad.

Siempre que se establezca el diagnóstico de mucormicosis, se aconseja realizar estudios de imagen complementarios para determinar la extensión de la enfermedad a nivel craneal, torácico y abdominal. Además, debido a la rápida evolución de la enfermedad, las recomendaciones internacionales establecen que está justificada la vigilancia radiológica semanal, la cual se suele relacionar con la respuesta al tratamiento, aunque pueden existir hallazgos paradójicos, particularmente en pacientes con inmunosupresión celular en cuanto los conteos celulares comienzan a normalizarse.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece con la identificación del patógeno por medio de histopatología y cultivos microbiológicos. El diagnóstico se puede llevar a cabo mediante el estudio de diversos especímenes. La microscopía directa, auxiliada por el uso de abrillantadores como blankophor o calcoflúor, permite identificar las hifas características de los Mucorales. Estas hifas tienen un diámetro que oscila entre los 6 y los 25 μm , se muestran septadas o pauciseptadas y siguen una apariencia irregular que semeja la presencia de un listón. Es posible observar bifurcaciones de grado variable que pueden llegar a ser de gran ángulo (hasta 90°).¹⁴

Para el análisis microscópico son útiles tinciones como hematoxilina-eosina, la tinción PAS y Grocott-Gomori metenamina de plata, con las que se pueden evidenciar elementos fúngicos. En el estudio histopatológico predominan los cambios por inflamación, los cuales pueden ser neutrofílicos o granulomatosos. En cuanto a la enfermedad invasiva, se caracteriza por cambios propios de los procesos angioinvasivos que derivan en infartos tisulares, que se vuelven aún más frecuentes en pacientes que cursan con neutropenia.¹⁵

Aunque en la práctica habitual la morfología de los Mucorales puede no diferenciarse de otros agentes como *Aspergillus*, la identificación de las hifas aporta información sumamente valiosa, ya que sienta las bases para poder discriminar un contaminante en el cultivo de un verdadero patógeno.

Los Mucorales son organismos de rápido crecimiento, en general entre tres a siete días, y se desarrollan en medios de cultivo fúngicos tradicionales como agar Sabouraud.

En ocasiones, aun cuando se identifiquen satisfactoriamente las hifas en el estudio histopatológico, hasta en la mitad de los casos éstas no se logran recuperar en cultivos. Dicha recuperación es esencial para la correcta identificación y posterior implementación de pruebas de susceptibilidad. La incubación se debe mantener entre 30 y 37 °C. Los subcultivos de los aislamientos primarios a distintas temperaturas son útiles para llevar a cabo la identificación a nivel de género, ya que permite exhibir características distintivas como rizoides, esporangios o esporangiosporas.¹⁶

Si bien los métodos antes descritos son los de mejor rendimiento diagnóstico, realizarlos requiere adquirir muestras de manera invasiva limitando su disponibilidad, especialmente en pacientes con citopenias profundas o en estado crítico. Por tal motivo, se ha investigado sobre otros métodos no invasivos para la detección de Mucorales. Algunos estudios han reportado el uso de qPCR en suero para detectar algunos Mucorales como *Absidia*, *Rhizopus* y *Rhizomucor* con sondas dirigidas al ARN de la subunidad ribosomal 28s. Los resultados de estos estudios describen buenos niveles de sensibilidad y especificidad, además de que favorecen un diagnóstico más rápido comparado con los métodos tradicionales.¹⁷

Aunque actualmente no se cuenta con herramientas verificadas para detectar Mucorales a través de serología, en años recientes se han puesto en marcha diversas investigaciones que involucran la detección de componentes de la pared celular de estos microorganismos. Algunos métodos basados en anticuerpos monoclonales e inmunoensayos han permitido detectar de forma efectiva el fucomanano de *Mucor*. Aunque la utilidad clínica de estos métodos no invasivos es prometedora, por ahora su disponibilidad es limitada y su uso permanece en etapas de investigación, por lo que su uso en la práctica diaria no está normado. Sin embargo, estos son los primeros pasos hacia otros métodos de detección oportuna para patógenos capaces de acarrear gran morbimortalidad.¹⁷

Además, debido a la alta tasa de mortalidad que conllevan las infecciones por Mucorales, se debe garantizar el tratamiento eficaz. Un pilar de los métodos diagnósticos comprende la realización de pruebas de susceptibilidad a agentes antifúngicos.

En este rubro, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) han desarrollado metodologías estandarizadas para determinar la susceptibilidad de los Mucorales, con algunas similitudes y diferencias. Por un lado, ambos lineamientos establecen la incubación de 24 horas para este grupo de agentes fúngicos. Una de las principales diferencias son las concentraciones inhibitorias mínimas utilizadas, las cuales son ligeramente mayores en la evidencia emitida por el EUCAST; sin embargo, existe buena correlación entre ambos, en particular en cuanto a los triazoles. Actualmente se reportan puntos de corte epidemiológicos para diversas especies de Mucorales, aunque los *breakpoints* clínicos no se han establecido, de manera que la determinación de susceptibilidad o resistencia es ineficaz.¹⁸ Los análisis *in vitro* apuntan hacia una mejor actividad antifúngica con anfotericina B. Otros agentes con pruebas de susceptibilidad que demuestran actividad contra los Mucorales son los triazoles de segunda generación posaconazol e isavuconazol, aunque

en la práctica generalmente se reservan como terapias de segunda línea.

Tratamiento

En la actualidad el manejo de la mucormicosis comprende abordarlo de forma multimodal, en el que se incluyen el control de comorbilidades predisponentes y los factores de riesgo, el tratamiento antifúngico específico oportuno¹⁹ y, en muchos casos, también se debe considerar el manejo quirúrgico cuando sea posible, con la finalidad de aumentar la tasa de resolución de la enfermedad,^{5,14} ya que se ha reportado un incremento de 1.5 veces la probabilidad de sobrevida cuando se combina con terapia antifúngica oportuna en dosis altas.

A pesar de que existen antifúngicos diversos, las opciones terapéuticas para mucormicosis son escasas. Los Mucorales reportan mecanismos intrínsecos de resistencia a los agentes antifúngicos comunes.

Como tratamiento de elección se ha indicado el uso de anfotericina B, la cual ejerce su acción a través de la unión a esteroides, principalmente al ergosterol que compone la membrana celular porque interviene en la función de sostén y estructura del hongo. La anfotericina B tiene mejores tasas de respuesta, excepto en aquellas infecciones por *Cunninghamella* y *Apophysomyces*. Es preferible utilizar las formulaciones liposomales de anfotericina B ya que se asocian con una menor incidencia de eventos adversos, en comparación con otras formulaciones como el desoxicolato. La dosificación juega un papel importante en la tasa de resolución de la enfermedad, diversas series han reportado tasas de éxito variables de acuerdo con la dosis utilizada, la cual va de 1 a 10 mg/kg/día. Cuando no existe involucramiento a nivel de SNC, se recomienda el uso de anfotericina B liposomal en una dosis de 5 mg/kg/día, de lo contrario se deben utilizar dosis mayores que alcanzan los 10 mg/kg/día.¹⁴ En cualquiera de sus formulaciones, la anfotericina B se asocia con grados variables de daño renal manifestado como elevación de creatinina sérica, la cual es reversible en la mayoría de los casos. A pesar de esto, gracias a su perfil de tolerancia y seguridad, las formas liposomales de anfotericina B siguen constituyendo la primera línea de tratamiento.¹³

Entre los azoles existen un par de agentes que conservan efectividad en contra de los Mucorales. El posaconazol y el isavuconazol se han utilizado como agentes de segunda línea o como terapia de salvamento, con tasas variables de efectividad. Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el uso de isavuconazol como tratamiento de primera línea en casos de mucormicosis. El estudio VITAL aportó información valiosa respecto del uso de isavuconazol como tratamiento de primera línea al realizar una serie de casos y controles, contrastando la efectividad del isavuconazol contra un grupo de pacientes tratados con anfotericina B, donde los resultados en términos de respuesta total o parcial al tratamiento o falla al mismo no mostraron diferencias estadísticamente significativas, apoyando el uso de isavuconazol en particular en pacientes con poca tolerancia a anfotericina B.²⁰ En el caso del posaconazol, también se ha informado éxito en el tratamiento con este agente

en algunos ensayos no aleatorizados y en series de casos que involucran particularmente a pacientes que presentaron intolerancia al tratamiento de primera línea, así como falla al tratamiento mediante dichos agentes. Una de las principales preocupaciones acerca de posaconazol radica en la biodisponibilidad impredecible de la formulación en suspensión, sin embargo, el desarrollo de tabletas y fórmulas de aplicación intravenosa han mejorado de forma importante la biodisponibilidad de este antifúngico, agregando así más opciones en cuanto a los fármacos contra mucormicosis.¹³

Hasta ahora no existen lineamientos claros respecto de la duración óptima del tratamiento antifúngico contra mucormicosis. Las decisiones terapéuticas en cuanto a la duración del esquema antifúngico se basan principalmente en la evolución clínica de cada paciente, así como en la resolución de alteraciones bioquímicas y radiológicas de cada caso en concreto, además del control de eventos de inmunosupresión y de comorbilidades.²¹ La duración del tratamiento tiene amplias variaciones que van desde un par de semanas hasta varios meses, abarcando años en algunos casos específicos. En algunos casos, la disponibilidad de fármacos activos contra los Mucorales ha permitido la transición de esquemas iniciales por vía intravenosa a esquemas que posteriormente se pueden continuar vía oral de forma ambulatoria.²²

La terapia antifúngica combinada en mucormicosis se ha planteado como una opción de tratamiento. Mediante la degradación del glucano en la pared celular, desenmas-carando epítomos y facilitando así la fagocitosis, el uso de equinocandinas en combinación con otros agentes se ha puesto a prueba en algunos estudios. A pesar de esto, la evidencia actual no es concluyente sobre un beneficio franco con la terapia antifúngica combinada, sin olvidar el potencial incremento en la frecuencia de eventos adversos derivada de su uso, por lo que hasta el momento esta opción de tratamiento no está recomendada.²¹

Existen múltiples reportes de caso en los cuales el tratamiento quirúrgico, en conjunto con el tratamiento antifúngico, ha dado resultados favorables para los pacientes en términos de resolución, sobrevida y recurrencia de la enfermedad.^{23,24} Parte de la lógica y la efectividad detrás del tratamiento quirúrgico radica en la propia fisiopatogenia asociada con los Mucorales. Los extensos procesos angioinvasivos, tromboticos y necróticos parecen tener un papel en contra de la óptima distribución de los agentes antifúngicos en los tejidos afectados, disminuyendo así su eficacia.²⁵ Algunas series de casos han reportado una disminución significativa en la mortalidad relacionada con mucormicosis en pacientes sometidos a desbridamiento quirúrgico aunado a terapia antifúngica, en comparación con los casos que recibieron únicamente tratamiento médico, con una mortalidad de 27 y 55%, respectivamente.²⁶ Aunque no existen lineamientos específicos en cuanto al tratamiento quirúrgico, la lobectomía o neumonectomía, según el grado de diseminación, parecen ser opciones razonables de tratamiento, particularmente en etapas tempranas, con la finalidad de evitar la diseminación.

La mucormicosis es una infección oportunista que conlleva altas tasas de morbimortalidad y que afecta a poblaciones vulnerables con inmunosupresión y otras patologías de base, las cuales confieren un mayor riesgo de

adquisición de la infección. Aunque la incidencia es relativamente baja comparada con otros agentes, se debe tener en mente la presencia de esta patología, ya que el espectro clínico de la misma es amplio y puede generar confusión en el diagnóstico de primera instancia. Además, es importante hacer notar que la aparición de esta enfermedad ha mostrado un incremento significativo en las últimas décadas, por lo que es probable que en un futuro nos enfrentemos a ella con mayor frecuencia.

El diagnóstico de esta entidad requiere un alto índice de sospecha para solicitar los estudios auxiliares apropiados. La evaluación inicial de pacientes con sospecha de mucormicosis pulmonar se hace por medio de estudios de imagen, donde en general la más útil es la tomografía computarizada porque es característico el hallazgo del signo de halo invertido. En esta patología resulta de suma importancia el estudio extensivo de los pacientes, ya que con frecuencia existe diseminación de la enfermedad a sitios distales al foco principal, lo cual obliga a tomar otras conductas terapéuticas. Cuando sea posible, se debe procurar la identificación del microorganismo mediante cultivos o histopatología, con una proporción significativa de los casos que ameritan procedimientos invasivos para la obtención de muestras. Durante la interpretación de las pruebas, es importante recordar que es común la presencia de resultados paradójicos, por lo que un solo reporte negativo no excluye la enfermedad.

La tasa de mortalidad por mucormicosis persiste en niveles altos aun con las medidas terapéuticas; por tal motivo, el diagnóstico oportuno, así como el inicio temprano de tratamiento y el adecuado control de las patologías de base representan los pilares en el manejo de pacientes con mucormicosis. Resulta de vital importancia optimizar el manejo metabólico en pacientes con diabetes debido a que la hiperglucemia persistente guarda relación no sólo con un incremento en la incidencia de la mucormicosis, sino también con peores tasas de mortalidad.

El inicio temprano de tratamiento antifúngico puede disminuir de forma significativa los desenlaces en los pacientes. La evidencia actual recomienda el uso de las formulaciones liposomales de anfotericina B como tratamiento de primera línea por su adecuado espectro de acción en contra de los Mucorales, además de disminuir de manera importante la tasa de eventos adversos asociada con otras formulaciones. Aunque el uso aún es limitado, en los últimos años se han sumado otras opciones antifúngicas contra la mucormicosis, tal es el caso del posaconazol y el isovuconazol, agentes que quizá en un futuro constituyan la base para el tratamiento ambulatorio de estos pacientes.

No debemos olvidar que, en muchos casos, el tratamiento antifúngico es insuficiente para el control adecuado del foco infeccioso, por lo que la intervención quirúrgica tiene un papel complementario en el manejo de los pacientes, pues al mismo tiempo mejora la tasa de sobrevida y disminuye las recaídas por mucormicosis.

La forma de abordar y manejar esta enfermedad se debe hacer de forma individual, de acuerdo con las características de cada paciente. Es altamente probable que los pacientes requieran periodos largos de tratamiento médico, por lo que se deben asegurar las condiciones para que se

provea el mismo y así se alcance el mejor resultado posible en cada uno de ellos.

Actualmente se encuentran en desarrollo nuevas propuestas para detectar la infección por Mucorales, así

como nuevas opciones de tratamiento que quizá en un futuro cercano disminuyan la morbimortalidad asociada con esta enfermedad infecciosa.

Referencias

1. Reid, G., Lynch, J.P. 3rd, Fishbein, M.C. y Clark, N.M., "Mucormycosis", *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41 (1): 99-114.
2. Agrawal, R., Yeldandi, A., Savas, H., Parekh, N.D., Lombardi, P.J. y Hart, E.M., "Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation", *Radiographics*, 2020, 40 (3): 656-666.
3. Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W.L., Slavin, M.A., Kong, D.C.M. y Chen, S.C., "The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports", *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 (1): 26-34.
4. Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B., Tattevin, P., Che, D. y Dromer, F., "Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010", *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (7): 1149-1155.
5. Riley, T.T., Muzny, C.A., Swiatlo, E. y Legendre, D.P., "Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options", *Ann Pharmacother*, 2016, 50 (9): 747-757.
6. Ibrahim, A.S., Spellberg, B., Walsh, T.J. y Kontoyiannis, D.P., "Pathogenesis of mucormycosis", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (suppl_1): s16-s22.
7. Skiada, A., Pagano, L., Groll, A. *et al.*, "Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007", *Clin Microb Infect*, 2011, 17 (12): 1859-1867.
8. Muqeetadnan, M., Rahman, A., Amer, S., Nusrat, S., Hassan, S. y Hashmi, S., "Pulmonary mucormycosis: an emerging infection", *Case Rep Pulmonol*, 2012, 2012: 120809.
9. Prakash, H. y Chakrabarti, A., "Global epidemiology of mucormycosis", *J Fungi*, 2019, 5 (1): 26.
10. Muthu, V., Agarwal, R., Dhooria, S. *et al.*, "Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis", *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27 (4): 538-549.
11. Palanisamy, P.R. y Elango, D., "COVID-19 associated mucormycosis: a review", *J Family Med Prim Care*, 2022, 11 (2): 418-423.
12. Nagalli, S. y Kikkeri, N.S., "Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of literature", *Infez Med*, 2021, 29 (4): 504-512.
13. Cornely, O.A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D. *et al.*, "Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium", *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (12): e405-e421.
14. Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N. *et al.*, "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis", *Medical Mycology*, 2018, 56 (suppl_1): s93-s101.
15. Frater, J.L., Hall, G.S. y Procop, G.W., "Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology", *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125 (3): 375-378.
16. Walsh, T.J., Gamaletsou, M.N., McGinnis, M.R., Hayden, R.T. y Kontoyiannis, D.P., "Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis)", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 Suppl 1: s55-60.
17. Skiada, A., Pavleas, I. y Drogari-Apiranthitou, M., "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update", *J Fungi*, 2020, 6 (4): 265.
18. Espinel-Ingroff, A. y Turnidge, J., "The role of epidemiological cutoff values (ECVs/ECOFFs) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds", *Revista Iberoamericana de Micología*, 2016, 33 (2): 63-75.
19. Chamilos, G., Lewis, R. y Kontoyiannis, D., "Delaying amphotericin B: based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis", *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (4): 503-509.
20. Marty, F.M., Ostrosky-Zeichner, L., Cornely, O.A., Mul-lane, K.M., Perfect, J.R., Thompson, G.R. 3rd *et al.*, "VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis", *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (7): 828-837.
21. Sipsas, N.V., Gamaletsou, M.N., Anastasopoulou, A. y Kontoyiannis, D.P., "Therapy of mucormycosis", *J Fungi*, 2018, 4 (3): 90.
22. Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L. *et al.*, "ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients", *Haematologica*, 2016, 102 (3): 433-444.
23. Afolayan, O., Copeland, H., Zaheer, S. y Wallen, J.M., "Pulmonary mucormycosis treated with lobectomy", *Ann Thoracic Surg*, 2017, 103 (6): e531-e533.
24. Mills, S.E., Yeldandi, A.V. y Odell, D.D., "Surgical treatment of multifocal pulmonary mucormycosis", *Ann Thor Surg*, 2018, 106 (2): e93-e95.
25. Zhao, Y., Prideaux, B., Baistrocchi, S. *et al.*, "Beyond tissue concentrations: antifungal penetration at the site of infection", *Medical Mycol*, 2019, 57 (Supplement_2): s161-s167.
26. Lee, F.Y.W., Mossad, S.B. y Adal, K.A., "Pulmonary mucormycosis", *Archives of Internal Medicine*, 1999, 159 (12): 1301.

Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en el sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo: reporte de caso

Murguía Pérez, José Guillermo¹
Arce Cabrera, Daniela Daniela²

Stephanoascus ciferrii central nervous system invasive fungal infection in a patient with acute leukemia high-risk biphenotypic, b-cell/myeloid: case report

Fecha de aceptación: noviembre 2022

Resumen

INTRODUCCIÓN. La infección fúngica invasiva (IFI) por hongos filamentosos continúa causando una elevada morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y en quienes han recibido trasplante hematopoyético. *Stephanoascus ciferrii* es un hongo levaduriforme ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii*, cuyo aislamiento en seres humanos es raro, especialmente en localizaciones distintas a tejidos cutáneos. Tiene la peculiaridad de que es resistente al fluconazol.

Se presenta el caso de un paciente lactante con diagnóstico de leucemia bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo, quien cursó con fiebre intermitente, irritabilidad, detención del hito del desarrollo, nódulos cutáneos en el brazo, neutropenia profunda y prolongada, la cual condicionó tratamiento con antibióticos de amplio espectro. En el abordaje diagnóstico infeccioso, y ante la alteración del neurodesarrollo, se realizó punción lumbar; en el líquido cefalorraquídeo se observó la presencia de hifas y levaduras. Se integró el diagnóstico de infección fúngica invasiva probada y, de acuerdo con las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), se inició tratamiento de la candidiasis, con respuesta favorable.

Palabras clave: leucemia bifenotípica, infección fúngica invasiva, hongos, levaduras, *Stephanoascus ciferrii*.

Abstract

Invasive fungal infection (IFI) by filamentous fungi causes high morbidity and mortality in patients with hematological diseases and hematopoietic transplant recipients.

Stephanoascus ciferrii is a heterothallic ascomycete yeast-like fungus, which is a teleomorph of *Candida ciferrii*, its isolation in humans is rare, especially in locations other than skin tissues. It has high resistance to fluconazole.

We present the case of an infant diagnosed with high-risk biphenotypic B-cell/myeloid leukemia who presented with intermittent fever, irritability, developmental arrest, and skin nodules on the arm. The profound and prolonged neutropenia conditioned management with broad spectrum antibiotics. In the infectious diagnostic approach and in the event of neurodevelopmental alteration, lumbar puncture was performed; presence of hyphae and yeasts was reported in the cerebrospinal fluid, integrating the diagnosis of proven invasive fungal infection, candidiasis treatment was started according to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), with a favorable response.

Keywords: biphenotypic leukemia, invasive fungal infection, fungi, yeast, *Stephanoascus ciferrii*.

Introducción

La leucemia bifenotípica de células B/mieloide (LBA) es una enfermedad poco frecuente, representa de 2 a 5% del total de casos de todas las leucemias, es muy rara y de mal pronóstico. La LBA se caracteriza por la expresión asociada de dos o más marcadores de diferentes líneas celulares en la población celular de blastos. Al respecto, la clasificación de neoplasias hematológicas y linfoides realizada por la

Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008, incorporó los criterios del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGL) para el diagnóstico de este tipo de leucemia. Este sistema de puntuación se basó en el número y grado de especificidad de ciertos marcadores para los blastos mieloides o T/B blastos linfoides.^{1,2}

¹ Médico pediatra, Departamento de Pediatría
² Oncóloga pediatra, Departamento de Oncología
Hospital Pediátrico de Sinaloa
Correspondencia: Dr. José Guillermo Murguía Pérez

Calle Constitución s/n, Colonia Jorge Almada. C.P. 80200, Culiacán, Sinaloa, México.
Dirección electrónica: murguia_josé@uacol.mx
Teléfono: (+52) 044 31 2210 0155

En las últimas dos décadas se ha incrementado el número de niños en riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) debido a las nuevas terapias contra el cáncer, las cuales han permitido mejorar la supervivencia ante estas enfermedades malignas de alto riesgo y refractarias, generando estados de inmunosupresión por más tiempo.^{3,5}

En los pacientes que padecen una IFI la estancia hospitalaria se alarga y el gasto sanitario se multiplica en casi tres veces.⁶

Stephanoascus ciferrii (también conocido como *Candida ciferrii* o *Trichomonascus ciferrii*) es un hongo levaduriforme ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii*.⁷ La primera descripción de esta levadura la realizó Kreger van Rij en 1965,⁸ usualmente se aísla del suelo y de fuentes animales. En el ser humano se ha reportado como agente causal de onicomycosis, micosis sistémicas, endoftalmítis, absceso intraorbitario y otitis media.⁹⁻¹² En la actualidad se ha comenzado a introducir el concepto de complejos microbianos. Dicho término se refiere a un grupo de patógenos que son fenotípicamente indistinguibles, pero diferentes a nivel genético. Mediante la secuenciación del gen 18S rRNA, Kumiko Ueda-Nishimura y Kozaburo Mikata dividieron *S. ciferrii* en tres especies y propusieron el complejo *S. ciferrii*, formado por *S. ciferrii*, *Candida allociferrii* y *Candida mucifera*.¹³

El reconocimiento y el diagnóstico tempranos son primordiales para el tratamiento y el control de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos, este último puede ser difícil, ya que es posible que los pacientes presenten síntomas que se atribuyen a la comorbilidad.³

Como apoyo diagnóstico se crearon los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), con el objetivo de facilitar la identificación de grupos de pacientes razonablemente homogéneos para la investigación clínica y epidemiológica, y así ayudar a diseñar ensayos clínicos para evaluar nuevos medicamentos y estrategias de tratamiento y, por último, pero no menos importante, para fomentar la comunicación entre los investigadores internacionales.¹⁴

En la actualidad existen cuatro grupos de fármacos para el tratamiento de las IFI: polienos, triazoles, equinocandinas y análogos de nucleósidos. Los polienos disponibles son el desoxicolato de anfotericina B convencional (CAB), la anfotericina B liposomal, el complejo lipídico de anfotericina B (ABLCL) y la dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD). Se han probado numerosos triazoles, como el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el ravuconazol. Estos dos grupos de fármacos se dirigen al ergosterol, un componente clave de la membrana celular de los hongos. Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) son una nueva clase de agentes antifúngicos que interfieren en la biosíntesis de la pared celular. Por último, el análogo nucleósido flucitosina interfiere en la síntesis de nucleótidos.^{3,4}

Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente de 11 meses de edad, sin endogamia ni consanguinidad, sin antecedentes heredo-familiares de importancia.

Fue llevado a consulta por un padecimiento de una semana de evolución, el cual comenzó con evacuaciones disminuidas de consistencia y distensión abdominal, así como irritabilidad y poca tolerancia a la alimentación, posteriormente se agregó fiebre de patrón ondulante.

En la exploración física se detectó palidez generalizada, quejido respiratorio, orofaringe normal, leve hipertrofia gingival, cuello con adenomegalias bilaterales de aproximadamente 1 × 1 cm, duras, no adheridas a planos profundos, tórax con presencia de manchas hipocrómicas redondas bien delimitadas que sugieren pitiriasis alba; en la auscultación con rudeza bilateral, se observó abdomen globoso a expensas de hepatomegalia masiva que rebasa la línea media y llega hasta la fosa iliaca derecha, esplenomegalia 5 cm debajo del borde costal, peristalsis disminuida y testículos fenotípicamente masculinos. Con los exámenes de laboratorio y paraclínicos se integró el diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica de células B/mielóide de alto riesgo por inmunofenotipo con expresión aberrante cd7, edad y snc 3, de acuerdo con la clasificación del EGIL (cuadros 1 y 2).

Se comenzó protocolo de quimioterapia interfant-06 a tres cuartos de la dosis habitual de acuerdo con el peso. Se hospitalizó al paciente para el tercer ciclo de consolidación, con esquema MAE (mitoxantrona, ara-c y etopósido) y se inició profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 20 mg/kg/día y fluconazol 6 mg/kg/día. Cursó con fiebre y neutropenia profunda a los cuatro días de su ingreso; se realizaron hemocultivos central y periférico; debido al diagnóstico de base y porque estaba hemodinámicamente inestable, se inició manejo con meropenem 60 mg/kg/día, vancomicina 60 mg/kg/día y caspofungina 25 mg/m²sc/día. Es importante mencionar que en este periodo se empezó la construcción de un nuevo hospital al lado de nuestra unidad de hematología.

A pesar de dicho esquema, el paciente no tuvo respuesta clínica favorable ya que se agregó irritabilidad, detención en hitos del desarrollo y persistencia de fiebre. Ante la sospecha de actividad tumoral, se hizo tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen en donde se observaron lesiones densas bien definidas en el bazo y los riñones (figura 1); se realizaron enfermedad mínima residual (EMR) y punción lumbar, en las que destacó el reporte de 179 células; debido a la sospecha de infiltración se hizo inmunofenotipo el cual, junto con EMR, resultaron negativas; de manera paralela se envió cultivo de líquido cefalorraquídeo que reportó presencia de levaduras e hifas; el informe final evidenció *Stephanoascus ciferrii*. Se realizó resonancia magnética de cráneo en la que se encontraron hiperintensidades en sustancia periventricular (figura 1). Según los criterios de la EORTC y el Mycoses Study Group (MSG) (cuadros 3 y 4, criterios del paciente sombreados en color), se clasificó al paciente como infección fúngica invasiva probada. De acuerdo con las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con neutropenia (apartados III y IV),¹⁵ se decidió continuar con anfotericina B liposomal 5 mg/kg/dosis y se agregó voriconazol 9 mg/kg/dosis. Se solicitó valoración en las áreas de oftalmología y cardiología, las cuales reportaron ausencia de vegetaciones en retina, coroides, vítreo y corazón, respectivamente. A los cinco días de mantener dicha terapia combinada remitió la fiebre junto con la recuperación hematológica, se decidió su egreso hospitalario con voriconazol vía oral.

Cuadro 1.
Estudios de laboratorio para el diagnóstico inicial

Biometría hemática						
Hemoglobina	Hto	Leucocitos	Blastos	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas
7.3 gr/dL	21.8%	234 100 k/uL	227 077 k/uL	4 682 k/uL	2 341 k/uL	75000 k/uL
Radiografía de tórax						
Sin tumor mediastinal, datos de leucostasis						
IDNA ¹	FISH ² panel linfoide y mieloide			PCR ³ panel linfoide y mieloide		
1	Negativos					
Líquido céfalorraquídeo						
14 leucocitos, positivos para blastos						
Aspirado de médula ósea						
Serie granulocítica/monocítica disminuida, abundantes células con aspecto de linfoblastos en 96.2%, con escaso citoplasma, cromatina moderadamente fina, pocas vacuolas no muy prominentes y sin nucléolos, mieloperoxidasa positiva en 5% de las células						
Inmunofenotipo de sangre periférica						
CD20 96.4%	CD10 98.4%	CD19 95.1%	CD7 25.9%	HLA-DR 98.2%	CD11b 38.8%	TdT 98.5%
MPO 35%	CD79a 51.5%	CD81 99.8%	CD99 90%	CD38 99.6%	CD58 91.9%	

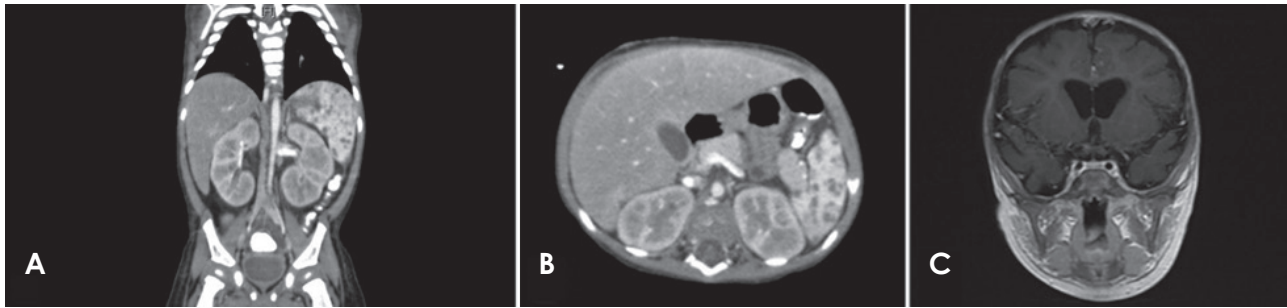
1: Índice de ácido desoxirribonucleico; 2: hibridación in situ por fluorescencia; 3: reacción en cadena de polimerasa.

Cuadro 2.
Sistema del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL)

Puntos	Linaje		
	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79A	CD3	MPO*
	CD22		
	IGM cyt		
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
0.5	TdT	TdT	CD14, CD15
		CD7	CD11b, CD11c

*MPO: mieloperoxidasa.

Figura 1.



A: Corte coronal de TC de abdomen en donde se observan lesiones densas bien definidas en el bazo y los riñones

B: Corte axial

C: Resonancia magnética de cráneo que muestra hiperintensidades en sustancia periventricular

Cuadro 3.

Criterios para infección fúngica invasiva probada, excepto para micosis endémicas

Análisis microscópico
Moho
Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de una muestra obtenida mediante aspiración con aguja o biopsia, en la que se observan hifas o formas parecidas a la levadura acompañadas de pruebas de daño tisular asociado
Levadura
Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de un espécimen obtenido por aspiración con aguja o biopsia de un sitio normalmente estéril (distinto de las membranas mucosas) que muestra levaduras, por ejemplo, especies de <i>Cryptococcus</i> indicadas por levaduras en brote encapsuladas o especies de <i>Candida</i> que muestran pseudohifas o hifas verdaderas
Cultivo
Moho
Recuperación de un moho o "levadura negra" mediante el cultivo de un espécimen obtenido por un procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal consistente con un proceso de enfermedad infecciosa, excluyendo el líquido de lavado broncoalveolar, muestra de senos paranasales y orina
Levadura
Recuperación de una levadura por cultivo de una muestra obtenida por un procedimiento estéril (incluido un drenaje recién colocado en un periodo menor de 24 horas) de un sitio normalmente estéril que muestra una anomalía clínica o radiológica consistente con un proceso de enfermedad infecciosa
Sangre
Moho
Cultivo de sangre que desarrolla un moho (por ejemplo, una especie de <i>Fusarium</i>) en el contexto de un proceso de enfermedad infecciosa compatible
Levadura
Cultivo de sangre que produce levadura (por ejemplo, las especies <i>Cryptococcus</i> o <i>Candida</i>) u hongos similares a la levadura (por ejemplo, las especies <i>Trichosporon</i>)
Análisis serológico de líquido cefalorraquídeo (LCR)
Moho
No aplica
Levadura
El antígeno criptocócico en el LCR* indica criptococosis diseminada

Cuadro 4.
Criterios para infección fúngica invasiva probable, excepto para micosis endémicas

Huésped	
Historia reciente de neutropenia (<500 neutrófilos/mm ³) durante > 10 días) relacionada temporalmente con el inicio de la enfermedad fúngica	
Recepción de un trasplante de células madre alogénicas	
Uso prolongado de corticosteroides (excluyendo a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) en una dosis mínima de 0.3 mg/kg/día de equivalente de prednisona por un periodo >3 semanas	
Tratamiento con inmunosupresores de células T: ciclosporina, bloqueadores del TNF- α ¹ , anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab) o análogos de los nucleósidos durante los últimos 90 días	
Inmunodeficiencia grave heredada (enfermedad granulomatosa crónica o la inmunodeficiencia combinada grave)	
Criterios clínicos	
Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior, registrada por alguno de los siguientes hallazgos en TC² de tórax:	
	Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo
	Signo de aire-creciente
	Cavidad
Traqueobronquitis (análisis por broncoscopia)	
	Úlcera traqueobronquial
	Nódulo pseudomembranoso
	Placa o escara
Infección sinonasal. Imágenes que muestran sinusitis más al menos uno de los siguientes tres signos:	
	Dolor localizado agudo (incluido el dolor que se irradia al ojo)
	Úlcera nasal con escara negra
	Extensión desde el seno paranasal a través de las barreras óseas, incluyendo la órbita
Infección del SNC³. Uno de los siguientes dos signos:	
	Lesiones focales en las imágenes
	Mejoramiento de los meninges en la resonancia magnética o la tomografía computarizada
Candidiasis diseminada. Al menos una de las dos entidades siguientes después de un episodio de candidemia en las dos semanas anteriores:	
	Pequeños abscesos similares a un blanco (lesiones en el ojo de buey) en el hígado o el bazo
	Exudados retinianos progresivos en el examen oftalmológico
Criterios micológicos	
Test directo (citológico, visión directa en microscopio o cultivo)	
	Moho en esputo, líquido de lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o muestras de aspirado de senos paranasales, indicado por alguno de los siguientes hallazgos:
	Presencia de elementos fúngicos que indican un moho
	Aislamiento por cultivo de un moho (por ejemplo, especies de <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i> o <i>Scedosporium</i>)
Pruebas indirectas (detección de antígeno o componentes de la pared celular)	
	Aspergilosis: antígeno de galactomanano detectado en plasma, suero, líquido de lavado broncoalveola o LCR ⁴
	Enfermedad fúngica invasiva distinta de la criptococosis y la cigomicosis: β -D-glucano detectado en el suero

1: Factor de necrosis tumoral alfa; 2; tomografía computarizada; 3; sistema nervioso central; 4; líquido cefalorraquídeo.

Discusión

La actitud diagnóstica tomada en este caso se fundamentó en los criterios de la EORTC, ya que se consideran fiables para el diagnóstico de esta enfermedad, reduciendo el riesgo de falsos negativos.

En cuanto a factores del huésped, la revisión sistemática realizada por Fisher y colaboradores¹⁶ confirmó los factores de riesgo para IFI que se consideran de forma rutinaria en la práctica clínica: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, neutropenia ($<100 \times 10^3/\text{micL}$), uso de corticosteroides y esquemas de quimioterapia intensivos, asimismo, los autores sugieren que una duración mayor a 10 días de neutropenia es prolongada e influye directamente, además destacaron la edad como único factor demográfico implicado, cuyo umbral de riesgo fue entre 7.5 y 10 años, sin embargo no está claro si es un factor de riesgo o más bien un resultado de la interacción de los factores previamente mencionados; en contraste con este último punto, en nuestro caso diferimos con lo reportado, ya que el umbral de edad fue mucho más bajo, menor de un año.¹⁶

En complementación, en su artículo de revisión Ruiz-Camps y Jarque⁴ clasifican los factores de riesgo en cinco grupos: 1) huésped, 2) tratamiento, 3) transplante, 4) hongo y 5) medio ambiente. En este último punto mencionan: a) proximidad con áreas de construcción o remodelación, b) estancia en habitaciones sin filtros HEPA, c) estancia en habitaciones sin flujo laminar, d) verano y e) diferencias geográficas; de éstos, nuestro caso contaba con dos muy importantes: a y b.⁴

Debido a que uno de los agentes más comunes en la IFI es *Candida* spp., se decidió iniciar tratamiento con una equinocandina debido a la actividad que presenta contra levaduras y moho en comparación con fluconazol, en relación con lo anterior, en algunos estudios se han comparado ambos medicamentos, los resultados se inclinan por la equinocandina porque no muestra inferioridad en cuanto a su actividad, con resultados negativos más favorables de cultivos en tiempos más cortos.¹⁷⁻¹⁸ En una revisión sistemática llevada a cabo para evaluar la efectividad y seguridad de la caspofungina en niños, Rosanova y colaboradores¹⁹ concluyeron que es una opción que se puede utilizar en pacientes de cero a 18 años con IFI.

Sin embargo, al obtener resultado de cultivo y antibiograma con aislamiento de *Stephanoascus ciferrii*, junto con lesiones en el sistema nervioso central (SNC), el bazo y

los riñones, se decidió cambiar a anfotericina B liposomal por la penetración que tiene en el SNC en comparación con las equinocandinas; la decisión de dar terapia combinada con voriconazol fue de acuerdo con las recomendaciones de la IDSA por afectación del bazo y como cobertura adicional a moho, en vista del contexto en el cual se encontraba en ese momento el hospital: una construcción cercana que condicionó una elevación y concentración de conidias en el ambiente, además de que no se cuenta con filtros HEPA (*high efficiency particulate air*).

Guo y colaboradores²⁰ analizaron por separado la sensibilidad de *S. ciferrii* complex (*Candida allociferii*, *Candida mucifera*) frente a los principales antifúngicos, de manera general las tres especies presentaron concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) bajas para equinocandinas. Por otro lado, en los casos del fluconazol y la flucitosina, las tres presentaban CMI elevadas.²⁰

Sin embargo, cuando las analizaron de manera individual encontraron que algunas especies de *S. ciferrii* y *C. mucifera* tendieron a tener CMI de fluconazol altas en comparación con *C. allociferii*; *C. mucifera* y *C. allociferii* tenían CMI de flucitosina relativamente bajas; mientras que *S. ciferrii* arrojó CMI altas de flucitosina; además *C. mucifera* tendía a tener un valor de CMI más alto que *S. ciferrii* para la anfotericina B y *C. allociferii* para las equinocandinas.²⁰

Dicha resistencia al fluconazol concuerda con nuestro caso, ya que el paciente recibió profilaxis con este fármaco, curiosamente la especie se mostró resistente al tratamiento con una equinocandina y con anfotericina B liposomal, lo cual demuestra y concuerda con la discrepancia en sensibilidad que menciona el equipo de Guo et respecto de este complejo de hongos tipo levadura.

Finalmente, de acuerdo con la revisión sistemática llevada a cabo por Blyth y colaboradores²¹ para evaluar los diferentes agentes antifúngicos o combinaciones de agentes en niños con IFI, no encontraron diferencias entre antifúngicos, y mencionan que se requieren ensayos clínicos controlados aleatorizados en pacientes pediátricos que comparen la utilidad de terapia combinada.²¹ Por lo anterior, consideramos que por el momento parece útil ofrecer una terapia combinada al paciente con IFI, teniendo en cuenta la gravedad de los casos y el riesgo/beneficio. Nuestro caso tuvo respuesta favorable a la intervención.

Una limitación nuestro estudio fue no contar con las herramientas necesarias para determinar la concentración de conidias en el aire de nuestra unidad de hematología.

Referencias

- Lee, H.G., Baek, H.J., Kim, H.S., Park, S.M., Hwang, T.J. y Kook, H., "Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome", *Blood Res*, 2019, 54 (1): 63-73.
- Torres, G., Mamani, J., Quisbert, Ed., Peñaloza, R., Miguez, H., Quispe, T., Miranda, M., Cuevas, H. y Amaru, R., "Leucemia bifenotípica aguda v/t: presentación de caso clínico", *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 2015, 56 (2): 45-48. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762015000200007&lng=es&tlng=es.
- Otto, W.R. y Green, A.M., "Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients", *Br J Haematol*, 2020, 189 (4): 607-624.
- Ruiz-Camps, I. y Jarque, I., "Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos", *Revista Iberoamericana de Micología*, 2014, 31 (4): 249-254.
- García-Vidal, C. y Salavert Lletí, M., "Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos", *Revista*

- Iberoamericana de Micología*, 2014, 31 (4): 219-228.
6. Menzin, J., Meyers, J.L., Friedman, M., Perfect, J.R., Langston, A.A., Danna, R.P. *et al.*, "Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients", *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66: 1711-1717.
 7. De Gentile, L., Bouchara, J. P., Cimon, B. y Chabasse, D., "Candida ciferrii: clinical and microbiological features of an emerging pathogen", *Mycoses*, 1991, 34: 125-128.
 8. Kreger-Van, N., "Candida ciferrii, a new yeast species", *Mycopathol Mycol Appl*, 1965, 26: 49-52.
 9. De Gentile, L., Boucgara, J., Le Clen'h, C., Cimon, B., Symens, F. y Chabasse, D., "Prevalence of Candida ciferrii in elderly patients with tropic disorders of the legs", *Mycopathologia*, 1995, 131: 99-102.
 10. Soki, H., Nagase, Y., Yamazaki, K., Oda, T. y Kikuchi, K., "Isolation of the yeast-like fungus Stephanoascus ciferrii by culturing the aural discharge of a patient with intrac-table otitis media. Case report", *Kansenshogaku Zasshi*, 2010, 84 (2): 210-212.
 11. Agin, H., Ayhan, Y., Devrim, I., Gulfidan, G., Tulumoglu, S. y Kayserili, E., "Fluconazole, amphotericin B, caspofungin, and anidulafungin-resistant Candida ciferrii: an unknown cause of systemic mycosis in a child", *Mycopathologia*, 2011, 172: 237-239.
 12. Danielescu, C., Cantemir, A. y Chiselita, D., "Successful treatment of fungal endophthalmitis using intravitreal caspofungin", *Arq. Bras. Oftalmol*, 2017, 80: 196-198.
 13. García-Martos, P., Ruiz-Aragón, J., García-Agudo, L., Saldarreaga, A. Lozano, M. y Marín, P. "Aislamiento de Candida ciferrii en un paciente inmunodeficiente", *Rev Iberoam Micol*, 2004, 21: 85-86.
 14. De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T. *et al.*, "European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group", *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (12): 1813-1821.
 15. Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D.R., Clancy, C.J., Marr, K.A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A.C., Schuster, M.G., Vázquez, J.A., Walsh, T.J., Zaoutis, T.E. y Sobel, J.D., "Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (4): e1-50.
 16. Fisher, B.T., Robinson, P.D., Lehrnbecher, T., Steinbach, W.J., Zaoutis, T.E., Phillips, B. y Sung, L., "Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review", *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7 (3): 191-198.
 17. Reboli, A.C., Rotstein, C., Pappas, P.G., Chapman, S.W., Kett, D.H., Kumar, D., Betts, R., Wible, M., Goldstein, B.P., Schranz, J., Krause, D.S. y Walsh, T.J., "Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis", *N Engl J Med*, 2007, 356 (24): 2472-2482.
 18. Reboli, A.C., Shorr, A.F., Rotstein, C., Pappas, P.G., Kett, D.H., Schlamm, H.T., Reisman, A.L., Biswas, P. y Walsh, T.J., "Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by Candida albicans: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome", *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 261.
 19. Rosanova, M.T., Bes, D., Serrano Aguilar, P., Cuéllar Pompa, L., Sberna, N. y Ledesma, R., "Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis", *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114 (4): 305-312.
 20. Guo, P., Wu, Z., Liu, P., Chen, Y., Liao, K., Peng, Y. y He, Y., "Identification and antifungal susceptibility analysis of Stephanoascus ciferrii complex species isolated from patients with chronic suppurative otitis media", *Front Microbiol*, 2021, 12: 680060.
 21. Blyth, C.C., Hale, K., Palasanthiran, P., O'Brien, T. y Bennett, M.H., "Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections", *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (2): cd006343.

Consentimiento informado

Los padres del paciente firmaron la carta de consentimiento informado para la publicación de este caso.

Financiación

No se utilizaron fuentes de financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés de ningún tipo en el trabajo realizado.

Vargas Mosso, María Elena¹ Santos Hernández, José E.¹
 Fraga Pérez, Javier¹ López Cruz, Gerardo²
 Reyes Gómez, Ulises² Cuevas López, Lucía L.²
 Reyes Hernández, Katy Lizeth³ Soria Saavedra, Francisco¹
 González Romero, Lucero O.⁴ Carreón Guerrero, Juan M.¹

Poliovirus, amenaza latente | Polivirus, latent threat

Fecha de aceptación: noviembre 2022

Resumen

La poliomiелitis es una de las pocas enfermedades que se pueden erradicar debido a que el virus sólo afecta a los seres humanos y no existe un reservorio animal. Hay vacunas altamente eficaces y seguras, la inmunidad dura de por vida, no existen portadores crónicos a largo plazo y el virus salvaje sobrevive en el medio ambiente durante un corto periodo.

Antes de la aparición del COVID-19, la poliomiелitis se consideraba una de las enfermedades infecciosas más desafiantes para la salud pública mundial. Ahora, en un giro sorprendente en el esfuerzo de décadas para erradicar el virus, las autoridades de Jerusalén, Nueva York y Londres han mostrado evidencias de que la polio se está propagando en esos sitios. La fuente del virus ha sido la propia vacuna oral, por eso la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han creado una estrategia mundial para detener los casos de poliomiелitis.

En México, en 2021 se publicó el plan estratégico de vacunación contra la poliomiелitis con el principal objetivo de completar los esquemas con vacuna hexavalente, que contiene la vacuna contra la polio inyectable con un esquema básico a los dos, cuatro y seis meses, y un refuerzo a los 18 meses de edad. De esta forma se evitarán casos de poliomiелitis aguda, cuyo tratamiento es largo y doloroso, y que además es una enfermedad que deja secuelas a largo plazo, como el síndrome pospolio (SPP). En este artículo hacemos una revisión reciente de conceptos elementales y de las medidas preventivas universales para evitar su aparición.

Palabras clave: *amenaza latente, esquemas incompletos, poliomiелitis, prevención, secuelas, síndrome pospolio.*

Abstract

Poliomyelitis is one of the few diseases that can be eradicated because: the virus only affects humans, there is no animal reservoir, there are highly effective and safe vaccines who bring lifelong immunity, there are no chronic carriers, and the wild virus survives in the environment for a short time.

Before the emergence of COVID-19, polio was considered one of the most challenging infectious diseases in global public health. Now, authorities in Jerusalem, New York and London have produced evidence that polio is spreading there. The source of the virus has been the oral vaccine itself, in consequence World Health Organization (WHO) and the Pan American Health Organization (PAHO) have created the global strategy to stop polio cases.

In 2021, in Mexico strategic plan for vaccination against polio was published, with the objective of completing vaccination schedules with hexa-valent vaccine in a basic schedule at two, four and six months and a booster at 18 months of age. In this way, cases of acute poliomyelitis, whose treatment is long, painful and leaves long-term sequelae such as post-polio syndrome (PPS) will be avoided. This article is a recent review of elementary concepts and universal preventive measures to avoid new cases.

Keywords: *latent threat, incomplete schemes, poliomyelitis, prevention, sequelae, post-polio syndrome.*

¹ Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP), A.C., Servicio de Infectología, Hospital de Alta Especialidad, ISSSTE, Morelia, Michoacán

² Unidad de Investigación en Pediatría, Facultad de Medicina, Instituto Pedagógico San Rafael, San Luis Potosí

³ Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud, Ciudad de México

⁴ Servicio de Pediatría, Hospital General de Zona No. 33, IMSS, Bahía de Banderas, Nayarit

Correspondencia: Dra María Elena Vargas Mosso
Hospital de Alta Especialidad, ISSSTE. Carretera a Charo Atapaneo, Morelia, Michoacán

Dirección electrónica: elena_mosso98@outlook.com y/o reyes_guyahoo.com

Introducción

Hace 30 años la poliomielitis paralizaba a casi mil niños cada día en 125 países. Desde mayo de 1988, cuando la Asamblea Mundial de la Salud resolvió erradicar la poliomielitis, la incidencia global estimaba que ésta había disminuido en más del 99%, y tres regiones de la clasificación de la OMS (las Américas, el Pacífico Occidental y Europa) se habían certificado como libres de poliomielitis. Desde 1994, cuando los países de la Región de Asia Sudoriental (SEAR) de la OMS comenzaron a acelerar las actividades de erradicación de la poliomielitis, se lograron avances sustanciales hacia ese objetivo.¹ La poliomielitis es una de las pocas enfermedades que se pueden erradicar debido a que el virus sólo afecta a los seres humanos y no existe un reservorio animal, hay vacunas altamente eficaces y seguras, la inmunidad dura de por vida, no existen portadores crónicos a largo plazo y el virus salvaje sobrevive en el medio ambiente durante un corto periodo.²

Las vacunas han salvado miles de millones de vidas y han evitado innumerables enfermedades y discapacidades en todo el mundo.³ Antes de la aparición del COVID-19, la poliomielitis se consideraba una de las enfermedades infecciosas más desafiantes para la salud pública mundial. Durante años, los funcionarios de salud en todo el planeta han utilizado miles de millones de gotas de una vacuna oral, una campaña notablemente eficaz destinada a erradicar la poliomielitis en los últimos bastiones que quedan, en general, los rincones pobres y políticamente inestables del mundo. Ahora, en un giro sorprendente en el esfuerzo de décadas para erradicar el virus, las autoridades de Jerusalén, Nueva York y Londres han descubierto evidencia de que la polio se está propagando en esos sitios. ¿Cuál es la fuente original del virus?: la propia vacuna oral.¹

La poliomielitis circulante derivada de la vacuna (PCDV)³ es un fenómeno raro, pero que ha condicionado que algunos países hayan cambiado a otras vacunas contra la poliomielitis. Desde 2017 se han reportado 396 casos de poliomielitis causados por el virus salvaje, frente a más de 2 600 relacionados con la vacuna oral, según cifras de la OMS. Los últimos incidentes representan la primera vez en varios años que el virus de la poliomielitis relacionado con la vacuna aparece en los países ricos. A principios de este año, funcionarios en Israel detectaron polio en un niño de tres años no vacunado que sufrió parálisis. Se descubrió que varios otros niños, casi todos sin vacunar, tenían el virus, pero no presentaban síntomas. En junio de 2022, las autoridades británicas informaron que encontraron evidencia en aguas residuales de que el virus se estaba propagando, aunque no se identificaron infecciones en las personas. En Estados Unidos un adulto joven no vacunado sufrió parálisis en las piernas después de infectarse con polio, el virus también apareció en las alcantarillas de Nueva York, lo que sugiere que se está propagando.² Los análisis genéticos mostraron que en estos tres países los virus eran todos "derivados de vacunas", lo que significa que eran versiones mutadas de un virus que se originó en la vacuna oral. La vacuna Sabin está hecha con virus vivos atenuados, se ha utilizado porque es barata, fácil de administrar (dos gotas orales) y es mejor para proteger a poblaciones enteras donde se está propagando la poliomielitis. Se conoce que puede causar polio

en alrededor de dos a cuatro niños por cada dos millones de dosis. En casos extremadamente raros, el virus atenuado también puede mutar y provocar brotes, en especial en lugares con malas condiciones sanitarias y bajos niveles de vacunación.^{2,3}

Estos brotes generalmente comienzan cuando las personas vacunadas eliminan el virus vivo de la vacuna en sus heces. A partir de ahí, el virus puede propagarse dentro de la comunidad y, con el tiempo, convertirse en una forma que puede paralizar a las personas y comenzar nuevas epidemias. Muchos países que eliminaron la poliomielitis cambiaron a vacunas inyectables que contienen virus muerto; en los países nórdicos y en Países Bajos nunca se administró la vacuna oral.⁴

Epidemiología

Se tiene referencia de la poliomielitis desde hace casi seis mil años, como lo demuestran las extremidades marchitas y deformadas de algunas momias egipcias (figura 1). La poliomielitis fue una epidemia en Estados Unidos y el mundo en el siglo XX, especialmente en las décadas de 1940 y 1950. Fue hasta los años cincuenta cuando se dispuso de una vacuna.^{5,6}

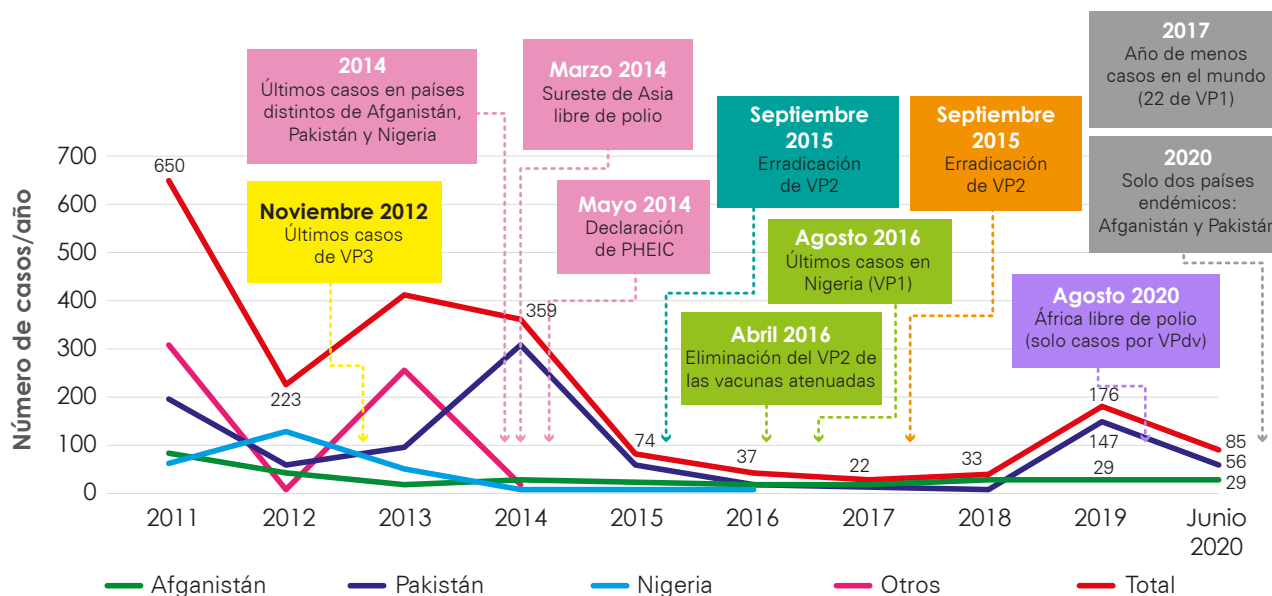
De las tres cepas de poliovirus salvaje (tipos 1, 2 y 3), el tipo 2 fue erradicado en 1999 y no se ha detectado ningún caso del tipo 3 desde que se notificó el último en Nigeria en noviembre de 2012; en todo el mundo se certificó la erradicación de serotipos 2 y 3. En 2020 el tipo 1 seguía afectando a dos países: Pakistán y Afganistán.⁷

Figura 1.
Estela egipcia de la XVIII dinastía
(Carlsberg Glyptotek de Copenhague)



Tomado de García-Sánchez.⁴

Figura 2.
Poliomielitis por virus salvaje en el mundo
Fechas y hechos destacados, 2011-2020



@CAV_AEP • v.1/jul 2020 • <https://vacunasaep.org/>

Tomado de Asociación Española de Pediatría.⁹

En 2020, la cantidad de casos de poliomielitis relacionados con la vacuna alcanzó un pico de más de 1 100 repartidos en docenas de países (figura 2). Para 2022 los casos disminuyeron a alrededor de 200.² Hay dificultades para extender la cobertura de inmunización a algunas regiones (especialmente África), integrar nuevas vacunas en los calendarios de inmunización de rutina y asegurar fondos suficientes para los programas de vacunación. La seguridad de las inyecciones también es un problema importante, ya que se requiere la eliminación adecuada de las jeringas de un solo uso. La próxima disponibilidad de nuevas vacunas y la acción de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización ofrecen una esperanza razonable para el futuro. Quedan otros problemas, como nuevas condiciones que se asemejan a la parálisis de la poliomielitis causada por una infección viral distinta del poliovirus 2 y el síndrome pospolio (SPP).^{6,7} Por otro lado, en los países desarrollados todavía se observa ocasionalmente poliomielitis residual en ancianos e inmigrantes.^{2,7}

Etiología

La poliomielitis aguda es causada por un virus de ARN del género *Enterovirus*, de la familia Picornaviridae. Son pequeños, de 30 nm, icosaédricos, desnudos, el núcleo de ARN monocatenario está rodeado por una cápside de proteína sin envoltura lipídica, lo que hace que el poliovirus sea resistente a los solventes lipídicos y lo hace estable a un pH bajo. Se conocen tres cepas antigénicamente distintas, y el tipo 1 representa el 85% de los casos de enfermedades paralíticas. La infección con un tipo no protege de los otros tipos; sin embargo, la inmunidad a cada una de las tres cepas es de por vida.⁴

Transmisión

La transmisión del poliovirus salvaje (WPV) continúa en África; sólo en Afganistán, Pakistán y Nigeria el WPV tipo 1 (WPV1) es el único serotipo circulante. A partir de 2015 se introdujo la vacuna inyectable trivalente inactivada contra el poliovirus (IPV) como parte del programa de inmunización de rutina, en lugar de la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV).¹ El poliovirus se transmite principalmente de manera fecal-mano-oral de un huésped a otro y por gotitas de aerosol, se elimina en las secreciones orales durante varias semanas y en las heces a lo largo de varios meses. El 13 de septiembre de 2022, el Departamento de Salud de Nueva York informó la identificación de un caso de poliomielitis en un adulto de 20 años inmunocompetente, no vacunado, en cuyo estudio se encontró el poliovirus derivado de la vacuna tipo 2; en muestras de aguas residuales de comunidades cercanas al condado de Rockland también se encontró poliovirus de la vacuna circulante (cVDPV), lo cual avala la transmisión fecal-mano-oral.⁴

Fisiopatología

El poliovirus destruye las células del asta anterior en la médula espinal. Éste ingresa a través de la vía fecal-oral o respiratoria, y luego se multiplica en la mucosa orofaríngea y en la del tubo digestivo inferior, se secreta en la saliva y las heces desde donde puede transmitirse a otros. Luego, el virus ingresa en los ganglios linfáticos cervicales y mesentéricos, a continuación se produce una viremia primaria (menor), con diseminación del virus al sistema reticuloendotelial. Hasta este punto la infección se puede contener, pero si avanza, el virus puede multiplicarse y causar una viremia secundaria de varios días de duración, que conduce al desarrollo de los síntomas y a la generación de anticuerpos.

En las infecciones parálíticas el poliovirus ingresa en el sistema nervioso central, no está claro si esto ocurre durante la viremia secundaria o por migración ascendente a través de los nervios periféricos. Las lesiones significativas sólo se encuentran en la médula espinal y el encéfalo, en particular en los nervios que controlan la función motora y autónoma. La inflamación agrava la lesión producida por la invasión viral primaria.⁶

Cuadro clínico

Etapa aguda

Las infecciones por poliovirus se pueden dividir en formas menores y mayores.⁶

Las enfermedades menores asociadas ocurren de uno a tres días antes del inicio de la parálisis, con molestias gastrointestinales como náuseas y vómitos, calambres, dolor abdominal y diarrea; manifestaciones sistémicas como dolor de garganta, fiebre, malestar general y dolor de cabeza. Esta etapa generalmente dura de dos a tres semanas, pero puede extenderse hasta por dos meses; la presencia de sensibilidad en los músculos es evidencia de que la etapa aguda no ha terminado.

Las principales enfermedades asociadas incluyen todas las formas de enfermedad del sistema nervioso central (SNC) causadas por el poliovirus, incluida la meningitis aséptica (o poliomiелitis no parálítica), la encefalitis por poliomiелitis, la poliomiелitis bulbar y la poliomiелitis parálítica, solas o en combinación.⁸

Los hallazgos clínicos relacionados con un ataque de polio son los siguientes:

- Fiebre, rigidez del cuello (rigidez de nuca) y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Debilidad muscular asimétrica profunda.
- En general a la fase inicial le sigue cierta recuperación de la fuerza muscular, pero la debilidad permanente resulta de la necrosis de las células del asta anterior.
- En raras ocasiones puede ocurrir una mielitis transversa con paraparesia, retención urinaria, síntomas y signos sensoriales, disfunción autonómica (incluyendo hiperhidrosis o hipohidrosis) y disminución de la temperatura de las extremidades.

Convalecencia

En esta etapa los síntomas agudos y la sensibilidad muscular desaparecen y los músculos paralizados comienzan a recuperarse. Esta etapa dura hasta dos años después del inicio de la enfermedad. Durante todo este periodo se produce una recuperación gradual de los músculos; la mejoría es rápida en los primeros seis meses, pero es más lenta durante los meses subsiguientes.

Etapa de parálisis residual

El periodo más allá de los dos años después del inicio de la enfermedad se denomina etapa de parálisis residual. En este lapso no se produce recuperación de la fuerza muscular. Las deformidades pueden ocurrir como consecuencia del desequilibrio de la fuerza muscular y la mala postura. También hay atrofia por desuso de los músculos y acortamiento de la pierna debido a la interferencia con el crecimiento. En casos donde el paciente no se atiende, se presentan deformidades fijas macroscópicas de la cadera, la rodilla y el pie, con atrofia muscular grave. Los niños con parálisis extensa y deformidades graves tienen que gatear para moverse de un lugar a otro (figura 3).⁹

Figura 3.
Contracturas típicas de la polio



Tomado de Moroz.¹²

Daño de los miembros superiores

El deterioro funcional tardío es común en pacientes con poliomielitis a largo plazo. Mientras que el dolor en las extremidades superiores en regiones funcionales individuales es común, su prevalencia general y patrón en la poliomielitis a largo plazo están mal documentados.⁹

Daño de los miembros inferiores

Las anomalías típicas de los tejidos blandos u óseos alrededor de las rodillas asociadas con la poliomielitis incluyen:

1. Rotación externa de la tibia
2. Alineación en valgo excesiva
3. Laxitud ligamentosa
4. *Genu recurvatum*

Con emaciación localizada, los cuádriceps pueden ayudar a compensar una pantorrilla débil. Con la debilidad de los isquiotibiales se pierde la capacidad de desacelerar la tibia y, por lo tanto, la flexión de la rodilla persistirá durante toda la fase de apoyo. Para evitar esto el paciente puede intentar compensar con una mayor actividad de los cuádriceps durante una porción más larga de la fase de apoyo de la marcha.

En el caso de cuádriceps e isquiotibiales débiles, la aparición de una contractura en equino o una órtesis de tobillo y pie articulada (AFO) con un bloqueo de dorsiflexión evitará una dorsiflexión excesiva del tobillo, así como la flexión de la rodilla durante la fase de apoyo. En estos pacientes se debe evitar el alargamiento del tendón de Aquiles. Es posible que necesiten una órtesis de rodilla bloqueada vertical doble con soporte de peso isquiático, que ayuda a evitar que la rodilla se doble durante la marcha.

Las deformidades comunes del pie y el tobillo que se observan incluyen:

1. *Pes cavovarus* (cavo del retropié) por parálisis del eversor (peroneo corto y largo)
2. Pie evertido en pronación por parálisis inversora (tibial anterior y posterior)

En general las partes intrínsecas del pie no se ven afectadas por la poliomielitis. Los dedos en garra son resultado de una hiperactividad relativa de los flexores y extensores largos de los dedos (para compensar la debilidad del tríceps).

Daño de la columna

La escoliosis se observa en niños pequeños con parálisis de los músculos del tronco y comúnmente involucra la columna torácica. En los niños mayores la escoliosis se desarrolla de manera gradual, y en general implica la región lumbar. La curva puede afectar la capacidad para caminar y sentarse.¹⁰

Síndrome postpolio

El síndrome postpolio (SPP) es el término que se utiliza para las manifestaciones tardías de poliomielitis, las cuales se desarrollan en las personas 30 a 40 años después de la aparición de la enfermedad aguda. Se ha estimado que entre 25 y 60% de los pacientes con poliomielitis aguda pueden experimentar estos efectos tardíos de la enfermedad.

Este síndrome se caracteriza por nueva debilidad muscular, fatigabilidad muscular, o ambas, que ocurren muchos años después de la poliomielitis inicial.¹¹

Se desconoce la causa específica del SPP; la etiología se ha atribuido a causas fisiopatológicas y funcionales.

Las causas fisiopatológicas incluyen:

1. Infección crónica por poliovirus
2. Muerte de las neuronas motoras restantes con el envejecimiento
3. Envejecimiento prematuro
4. Daño a las neuronas motoras restantes causado por demandas aumentadas
5. Síndromes inmunomediados.

Las causas funcionales incluyen:

1. Mayor gasto de energía como consecuencia del aumento de peso
2. Debilidad muscular causada por uso excesivo o desuso

El SPP se conoce desde hace más de 100 años, pero es más común en la actualidad debido a las grandes epidemias de poliomielitis que ocurrieron en los años cuarenta y cincuenta del siglo pasado. El SPP se caracteriza por manifestaciones neurológicas, musculoesqueléticas y generales. Las manifestaciones musculoesqueléticas incluyen dolor muscular, dolor articular, cambios espinales como espondilosis y escoliosis, y compresión secundaria de raíces y nervios periféricos. En las manifestaciones generales se observan fatiga generalizada e intolerancia al frío. La debilidad muscular lentamente progresiva se produce en los grupos musculares ya afectados, como los cuádriceps y los músculos de la pantorrilla.

A continuación se describen los criterios de diagnóstico para este síndrome.

- Un episodio previo de poliomielitis parálisis con pérdida residual de neuronas motoras (que se puede confirmar a través de un historial típico del paciente, un examen neurológico y, si es necesario, un examen de electrodiagnóstico^{11,12})
- Un periodo de recuperación neurológica seguido de un intervalo (generalmente alrededor de 15 años) de estabilidad neurológica y funcional
- Un inicio gradual o abrupto de nueva debilidad o fatiga muscular anormal (disminución de la resistencia), atrofia muscular o fatiga generalizada
- Exclusión de condiciones médicas, ortopédicas y neurológicas que puedan estar causando los síntomas mencionados en el criterio anterior

Una evaluación clínica integral con investigaciones apropiadas es esencial para cumplir con los criterios de diagnóstico establecidos para el SPP. El SPP es un diagnóstico de exclusión en el que una característica clínica clave requerida es debilidad muscular nueva o fatigabilidad muscular que persiste durante al menos un año. Los hallazgos electromiográficos y de biopsia muscular, incluida la evidencia de denervación en curso, no pueden distinguir de manera confiable entre pacientes con o sin SPP.^{9,13}

Complicaciones

El síndrome pospoliomielítico es un grupo de síntomas que se desarrolla años o décadas después de la poliomielitis parálítica, y en general afecta a los mismos grupos musculares como en la infección inicial.¹¹ Los pacientes pospolio son un grupo de alto riesgo de fractura, por lo que se debe considerar la evaluación de la densidad ósea, la revisión del riesgo de caídas y la intervención terapéutica para todos los pacientes. Tanto la osteopenia como la osteoporosis están asociadas con un mayor riesgo de fractura.¹³

Tratamiento de las secuelas

Las opciones de tratamiento para la poliomielitis incluyen:^{9,12}

- Liberación de contracturas articulares
- Restablecimiento del equilibrio muscular alrededor de la articulación para prevenir deformidades.
- Trasplante muscular para reemplazar un músculo paralizado
- Estabilización de una articulación relajada o inestable por medio de *a)* tenodesis, *b)* fijación de ligamentos o *c)* construcción de ligamentos de control artificiales
- Artrodesis
- Osteotomías
- Alargamiento de las extremidades, técnicas de Ilizarov
- Cirugía de reemplazo articular

El cirujano que maneja la debilidad residual de la poliomielitis y el síndrome pospolio (PPS) debe comprender el proceso patológico de la poliomielitis, así como las variaciones en el patrón de la enfermedad en diferentes partes del cuerpo. La poliomielitis causa una enfermedad de las neuronas motoras inferiores, a diferencia de otros tipos de parálisis neuromuscular. Los problemas neurológicos y el patrón de parálisis que sigue a la poliomielitis son diferentes de la parálisis de la motoneurona superior o, de hecho, de la parálisis de la motoneurona inferior causada por otras enfermedades.

El cirujano debe tener un sólido conocimiento de la anatomía patológica antes de emprender el tratamiento quirúrgico. El pilar del manejo sigue siendo la fisioterapia y los aparatos ortopédicos.

Terapia no quirúrgica

Etapa aguda

En la etapa aguda de la poliomielitis, el tratamiento es sobre todo médico, en el que deben participar médicos pediatras. Los principales aspectos de la terapia son el tratamiento general de apoyo para la pirexia y la irritación, la prevención de infecciones respiratorias secundarias y el tratamiento de cualquier parálisis respiratoria.

Las piernas paralizadas se sostienen con férulas de yeso o almohadas, cuya finalidad es mantener las articulaciones de la cadera en 5° de flexión y en rotación neutra. La articulación de la rodilla se mantiene a 5° de flexión y el pie se apoya en una posición de 90°. Las férulas alivian el dolor y los espasmos y previenen el desarrollo de deformidades.

Etapa de recuperación

En esta etapa el tratamiento se hace principalmente en el área de ortopedia, con fisioterapia y férulas.

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:^{12,14}

- Ayudar a los músculos paralizados mediante ejercicios de recuperación
- Prevenir deformidades por el uso de aparatos ortopédicos
- Que el paciente logre caminar
- En niños, para corregir factores que ocasionarán deformidad con el crecimiento
- Corregir factores que obviarán o reducirán la necesidad de una ortesis
- Corregir problemas en las extremidades superiores
- Tratar la escoliosis

La evaluación funcional total de las extremidades se realiza antes de planificar el tratamiento.

La fisioterapia eficiente es el pilar en el manejo de esta etapa de la poliomielitis. La terapia con ejercicios, la hidroterapia y la estimulación eléctrica de los músculos son esenciales en el tratamiento de la poliomielitis parálítica.¹⁰

Coberturas vacunales en el mundo

Las cifras globales de coberturas vacunales han mejorado en los últimos años en todas las regiones de la OMS.³

Situación global de la polio

Desde el año 2019 se ha observado un incremento de los casos de polio por virus salvaje (VP1) y por virus derivado de la vacuna (VPdv2); los datos hasta 2020 seguían mostrando un aumento, así como los casos detectados en 2022 en Londres, Inglaterra, y en Estados Unidos.

Cuadro 1.
Casos de polio por virus salvaje (VP1) y virus derivados de la vacuna, 2015 a junio de 2020

Año	Virus salvaje	Virus derivado de la vacuna			Total
	VP1	VPdv1	VPdv2	VPdv3	
2015	74	20	12	0	32
2016	37	3	2	0	5
2017	22	0	96	0	96
2018	33	27	71	7	105
2019	176	11	357	0	368
Ene-jun 2020*	85	1	209	0	210

* Los datos del primer semestre de 2020 son provisionales.

Como resultado de la vigilancia realizada en Estados Unidos, el 21 de julio de 2022 el Departamento de Salud del estado de Nueva York informó la identificación en el condado de Rockland de un caso de poliomielitis parálítica

en un joven de 20 años de edad, inmunocompetente, no vacunado. El paciente presentó inicialmente fiebre, rigidez en el cuello, síntomas gastrointestinales y debilidad en las extremidades. La secuenciación contenía más de cinco cambios de nucleótidos y estaban relacionados con el caso notificado en el condado de Rockland.⁴ Con estos datos quedó en evidencia que se trataba de un poliovirus derivado de la vacuna tipo 2 (vDPV2). Ante la confirmación de vDPV2, la OPS y la OMS solicitaron a los Estados Miembros la necesidad de continuar con los esfuerzos para alcanzar niveles óptimos de inmunidad de la población a través de coberturas altas y homogéneas de vacunación, así como una vigilancia epidemiológica sensible que permita detectar e investigar todos los casos de parálisis flácida aguda (PFA) de forma oportuna.^{2,4} También se recomendó continuar con esquemas de vacunación, vigilancia y un plan de respuesta ante nuevos brotes.

Prevención por vacunación

Tanto la OPS como la OMS recomiendan que todos los países logren alcanzar y mantener altos niveles de cobertura (mayores de 95%) con la vacuna contra la poliomiélitis, en los ámbitos tanto nacional como subnacional. Los países que no han introducido la segunda dosis de IPV (IPV2) deben hacerlo a la mayor brevedad posible. En municipios donde la cobertura de vacunación es menor del 80%, se debe fortalecer el programa de rutina y realizar actividades de vacunación de puesta al día para cerrar las brechas de inmunidad, incluyendo la acumulación de personas susceptibles a poliovirus tipo 2, principalmente por introducción tardía de la IPV2.^{2,4}

Vacunación antipoliomielítica en México, 2021

Al cierre del año 2021, la cobertura de vacunación para la tercera dosis de la vacuna hexavalente acelular en niños menores de un año de edad a nivel nacional fue de 78%, sin embargo, en el análisis por entidad federativa se observó heterogeneidad de la cobertura, Nuevo León fue el único estado que alcanzó una cobertura de 97%, con lo que se cumplió el indicador de cobertura mayor de 95%. De las 31 entidades restantes, 14 estados alcanzaron coberturas de 80 a 94% y 17 estados tienen coberturas menores de 80%.¹⁵ En este contexto, México llevó a cabo acciones para avanzar hacia la certificación de la erradicación de la poliomiélitis, se hizo un análisis de riesgo de evento o brote por poliovirus y nuestro país se comprometió a la vigilancia epidemiológica y fortalecer los esquemas de vacunación antipoliomielítica en menores de un año mediante la aplicación de la vacuna inactivada (IPV), contenida en la formulación antigénica hexavalente acelular, para disminuir el riesgo de eventos y brotes por poliovirus.¹⁶

Tipos de vacuna, composición y presentación

La vacuna de la poliomiélitis inactivada (vPI) forma parte de las vacunas hexavalentes y de las pentavalentes (difteria, tétanos, tos ferina, *Haemophilus influenzae* tipo B [pentavalentes] y hepatitis B [hexavalentes]). También forma parte de la vacuna tDpa-vPI (tétanos, difteria, tos ferina acelular y polio). En México, la pauta de administración en la primovacuna durante la primera infancia es de tres dosis de

hexavalente en los meses dos, cuatro y seis, con un intervalo mínimo de dos meses, y una cuarta dosis de refuerzo doce meses después de la tercera dosis (cuadro 2).

Cuadro 2.
Esquema de vacunación, vacuna hexavalente, 2021

Tipo de vacuna	Hexavalente acelular (DPaT+IPV+HB+Hib)			
	1 ^a . dosis	2 ^a . dosis	3 ^a . dosis	Dosis de refuerzo
Dosis de IPV correspondiente	Polio 1	Polio 2	Polio 3	Polio 4
Edad de administración	2 meses	4 meses	6 meses	18 meses

Fuente: Manual de vacunación 2021 (3)

Notas:

DPaT: Vacuna triple bacteriana contra Difteria, tétanos y tos ferina acelular

IPV: Vacuna antipoliomielítica de poliovirus inactivados

HB: Vacuna antihepatitis B

Hib: Vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo B

El último refuerzo se aplicará a los seis años de edad con vacunas combinadas DTPa-vPI, preferentemente, o tDpa-vPI. En el esquema antiguo de vacunación (dos, cuatro, seis y 18 meses) la cuarta dosis no se consideraba necesaria si la tercera se había administrado con cuatro o más años de edad. En Estados Unidos la pauta también es de cuatro dosis, pero la tercera se puede administrar entre los seis y los 18 meses, y la cuarta se aplica entre los cuatro y seis años de edad.^{15,16}

Por otro lado, existe un preparado monocomponente con una formulación frente a la poliomiélitis de virus inactivados de potencia aumentada (vPIA, tipo Salk), pero actualmente sólo es accesible como "medicación extranjera" (Imovax Polio).¹⁷ En estos casos es necesario haber recibido, al menos, tres o más dosis de vacuna vPI y es conveniente ofrecer otra dosis antes de iniciar algún viaje. Las personas que viajan con frecuencia, por periodos cortos a zonas de polio endémica, normalmente necesitan una sola dosis de vacuna después de recibir la serie primaria. En todos los casos el componente frente a la polio de cada dosis contiene 40 unidades antigénicas D de vP1 (Mahoney); ocho unidades antigénicas D de vP2 (MEF-1) y 32 unidades antigénicas D de vP3 (Saukett). Dependiendo del preparado, puede contener antibióticos como conservantes (habitualmente polimixina B y neomicina).¹⁷ En los adultos no inmunes, la vacunación consiste en tres dosis de vacuna vPI (a los cero, uno-dos y seis-dos meses). En caso de que sea necesario acelerar la vacunación (viajeros internacionales), se puede reducir a un mes el intervalo entre dosis o, incluso, administrar solamente dos dosis separadas por un mes de intervalo.

Los niños y adultos correctamente inmunizados que son sometidos a trasplante de médula ósea o de precursores hemopoyéticos pueden perder su inmunidad frente a poliovirus después del trasplante. Éstos requieren ser revacunados con tres dosis de vPI, comenzando seis meses después del trasplante.¹⁷ Debido a que es una vacuna

inactivada, se puede utilizar de forma simultánea con otras vacunas: triple vírica (SRP), varicela, neumococo conjugada, meningococo conjugada, hepatitis B y gripe, siempre administrada en sitios separados y con jeringa y aguja diferentes. No se conocen interferencias con otros fármacos o productos biológicos. Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes que reciban terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada, por disminución de la serorrespuesta a la vacuna antirrotavirus, no se recomienda la aplicación simultánea con la vacuna oral de la poliomielitis.

Efectos adversos

Pueden aparecer reacciones locales como eritema, dolor e induración en el lugar de la inyección; y generales como fiebre o disminución del apetito, pero no se han comunicado efectos adversos graves en relación con la administración del componente IPV.

Referencias

1. Awan, U.A., Malik, M.W., Kamran, S., Ahmed, H., Haq, M. y Afzal, M.S., "Wild poliovirus outbreak in Afghanistan: a wake-up call for global health experts", *J Infect*, 2022, 84 (6): 834-872.
2. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/poliomielitis>.
3. OPS, "Actualización epidemiológica poliovirus derivado de la vacuna tipo 2 circulante en los Estados Unidos: consideraciones para la Región de las Américas", 13 de septiembre de 2022.
4. García-Sánchez, J.E., "La polio: el largo camino hacia el final de la partida", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2015, 33 (10): e69-e78.
5. OMS, "Erradicadas 2 de las 3 cepas naturales de la poliomielitis". Disponible en: <https://bit.ly/3xFR3C3>.
6. De Aristegui Fernández, J., "Erradicación de la poliomielitis", *Anales de Pediatría*, 2003, 58: 2-11.
7. Tesini, L.B., "Poliomielitis, parálisis infantil", *Manual MSD*, julio de 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas-enterovirus/poliomielitis#top>.
8. Tesini, L.B., "Síndrome postpoliomielitis", *Manual MSD*, julio de 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas-enterovirus/s%C3%ADndrome-postpoliomiel%C3%ADtico>.
9. Asociación Española de Pediatría, Comité Asesor de Vacunas, "La polio en el mundo (parte 1): más casos por virus salvaje en 2019 y 2020". Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/la-polio-en-el-mundo-parte-1-mas-casos-por-virus-salvaje-en-2019-y-2020>.
10. Instituto de Salud Carlos III., "Poliomielitis/parálisis flácida aguda", 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.isciii.es/quehacemos/servicios/vigilanciasaludpublicarenave/enfermedadestransmisibles/paginas/poliomielitis.aspx>.
11. Disponible en: https://es.hesperian.org/hhg/Disabled_Village_Children:_Problemas_secundarios_que_aparecen_con_la_polio.
12. Moroz, P., "Enfermedades ortopédicas pediátricas comunes". Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/265632955_Common_Paediatric_Orthopaedic_Diseases.
13. Fundación March of Dimes, "Síndrome postpoliomielitis: identificación de las mejores prácticas en diagnóstico y atención". Disponible en: <http://www.marchofdimes.com/mission/polio.aspx>. <http://www.polioplac.org/sites/default/files/files/MOD-%20Identifying.pdf>.
14. Huarot, R.J., "Secuelas de poliomielitis", *Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_ii/secuelas_polio.htm.
15. Manual de Vacunas, Asociación Española de Pediatría, "Poliomielitis". Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-33>.
16. "Lineamientos técnicos. Actividades intensivas de vacunación contra la poliomielitis en niños y niñas menores de 1 año de edad", México 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/753443/Poliomielitis_2022.PDF.
17. "Manual de vacunación", México, 2021: 148-50. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/19am3cMC-88a28QxUjb10O34vO_jLkFh3/view.

Precauciones y recomendaciones

Las contraindicaciones son las generales para todas las vacunas. La IPV se puede administrar sin riesgo en inmunodeprimidos, así como en niños o adultos que tienen contacto intrafamiliar con inmunodeficientes. La vacuna IPV no está contraindicada en mujeres embarazadas o en el periodo de lactancia, aunque en la gestante sólo se debe aplicar si hay un riesgo elevado de exposición a virus salvaje (viaje a alguna zona endémica o exposición a casos importados).¹⁵⁻¹⁷

Conclusión

El plan estratégico de vacunación de la OMS y la OPS es el cambio de la vacuna oral contra la polio a la vacuna inyectable, además de la contención y destrucción de la vacuna poliovirus 2 vacunal, con lo cual se pretende la erradicación global de la poliomielitis.

Roldán Tabares, Mabel Dahiana¹
 Cuartas Agudelo, Yuban Sebastián¹
 Herrera Almanza, Laura¹
 Castañeda Palacio, Santiago¹
 Coronado Magalhães, Gabriela¹
 Martínez Sánchez, Lina María¹

Coronavirus, de lo molecular a la clínica: una revisión

Coronavirus, from the molecular to the clinical: a review

Fecha de aceptación: diciembre 2022

Resumen

Los coronavirus son una familia de virus con reservorios animales, los cuales han generado infecciones en humanos a lo largo de la historia. Desde finales de 2019 se evidenció un aumento significativo de infecciones por uno de ellos: el SARS-COV-2, incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró pandemia. Este virus produce un síndrome respiratorio agudo severo y afecta otros órganos debido a la interacción entre sus cuatro proteínas principales y los receptores de las células humanas, principalmente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Se han descrito múltiples comorbilidades orgánicas y características clínicas como factores de riesgo para presentar la infección de manera severa. Aunque se han planteado varios métodos diagnósticos de esta enfermedad, el ideal es la implementación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de transcriptasa reversa. La producción de vacunas que generen inmunidad contra este tipo de virus ha sido difícil debido a las mutaciones que presentan.

Palabras clave: *infecciones por coronavirus, biología molecular, COVID-19, SARS-COV-2.*

Abstract

Since the end of 2019, a significant increase infections due to SARS-COV-2 were detected around the world, and World Health Organization (WHO) declaring a pandemic. SARS-COV-2 generates a severe acute respiratory syndrome and affection to different organs due to the interaction between its four main proteins and the receptors of human cells through the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. Comorbidities and some clinical characteristics has been described as risk factors to develop a severe infection. Although several diagnostic methods of this disease have been proposed, reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR) is recommended. Vaccines production has been difficult due to virus mutations, however, different vaccines has been approved and applied in many countries of the world.

Keywords: *coronavirus infections, molecular biology, COVID-19, SARS-COV-2.*

Introducción

Los coronavirus (cov) son una amplia familia de virus arn (ácido ribonucleico) que producen principalmente enfermedades respiratorias; reciben este nombre porque cuando se observan en el microscopio electrónico luego de la tinción, su forma es similar a una corona.¹⁻³ Se describieron por primera vez en 1930 con la aparición de una enfermedad respiratoria generada en pollos domésticos; la primera infección por coronavirus en humanos se informó en 1960.³ Diversos animales pueden ser portadores de coronavirus, y debido a que se puede transmitir a humanos y ocasionar procesos patológicos, se considera una zoonosis.^{1,3} De los cuatro

géneros descritos, los alfa y los beta son los que pueden infectar al ser humano.¹

A finales de 2019 se reportó a varios pacientes con diagnóstico de neumonía atípica en Wuhan, China, las investigaciones pertinentes relacionaron este cuadro clínico con un virus proveniente de los mercados húmedos de dicha ciudad.⁴ La Organización Mundial de Salud (OMS) lo denominó coronavirus 2019, y a la enfermedad COVID-19 (coronavirus infectious disease 2019). Por otro lado, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, de acuerdo con episodios previos de enfermedad por coronavirus, como el ocurrido en

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
 Correspondencia: Dr. Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo
 Universidad Pontificia Bolivariana.

Calle 78 B núm. 72 a 109, Medellín, Colombia.
 Dirección electrónica: yuban.cuartas@upb.edu.co
 Teléfono: +57(4) 448 8388

2002 donde se produjo un episodio de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y por la similitud con éste, lo nombró SARS-COV-2.^{4,6}

El 11 de marzo de 2020 la OMS clasificó la situación de COVID-19 como pandemia, y estableció diferentes estrategias a nivel mundial para la contención y la reducción del número de personas infectadas.⁷ La Universidad Johns Hopkins reportó en vivo el comportamiento mundial de la infección, página que posteriormente se cerró por la disminución del número de casos y porque se consideró que la información tenía menor efecto.⁸

El objetivo principal de este artículo es hacer una revisión acerca del coronavirus, describir su clasificación, las principales características, los mecanismos de patogenicidad, los métodos diagnósticos y generalidades del desarrollo de vacunas. Realizamos una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, incluyendo PubMed, ScienceDirect, Lilacs y Scielo, utilizando las palabras clave.

Clasificación de los coronavirus

Los coronavirus están envueltos y contienen ARN monocatenario de sentido positivo (5'-3') de 26 a 32 kilobases, pertenecen a la subfamilia Coronavirinae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales. De acuerdo con su genética, se dividen en cuatro géneros: *Alfacoronavirus* (α cov), *Betacoronavirus* (β cov), *Deltacoronavirus* (δ cov) y *Gammacoronavirus* (γ cov).⁹⁻¹³ Los análisis evolutivos han mostrado que los murciélagos y los roedores son las fuentes genéticas de la mayoría de los α cov y β cov, mientras que las aves lo son para la mayoría de δ cov y γ cov.^{9,10,14} Tienen un genoma policistrónico con un mecanismo de transcripción único para generar un conjunto de ARN mensajeros subgenómicos para marcos de lectura abiertos (ORF: *open reading frames*) que codifican proteínas estructurales y accesorias del virus.¹⁵ Aunque existe una gran similitud entre los coronavirus, tienen diferencias en las proteínas estructurales, lo que les confiere un mecanismo diferente de entrada a la célula huésped por un receptor específico y un tropismo tisular particular, pues estos virus han evolucionado para reconocer una variedad de receptores, incluidos los receptores de proteínas y de azúcar.^{12,16} Los diversos patrones de reconocimiento de receptores de los coronavirus afectan a nivel molecular el proceso de entrada a la célula hospedera, lo que es fundamental y crítico en virología.¹⁶

Cuadro 1.
Características genéticas
del SARS-COV-2 versus MERS-COV¹⁷

Característica	SARS-COV	MERS-COV*
Longitud de nucleótidos	29 727	30 119
ORF	11	11
Proteínas estructurales	4	4
Proteínas no estructurales	Al menos 5	16
Proteínas accesorias	8	5

*MERS-COV: síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus 2.

Características moleculares en el COVID-19

El SARS-COV-2 es un β -coronavirus con características genómicas únicas, contiene ARN de sentido positivo, no segmentado y envuelto, y se incluye en el subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia Ortocoronavirinae, presente en humanos y otros mamíferos.^{9,10,15,18} Tiene un diámetro entre 65 y 125 nm, en los que cuenta con 29 891 nucleótidos que codifican 9 860 aminoácidos, su contenido de G + C es de 38% y está provisto de espigas en forma de corona en la superficie exterior.^{9,18} Estructuralmente cuenta con cuatro proteínas principales: glicoproteína de espiga (S), glicoproteína de envoltura pequeña (E), glicoproteína de membrana (M) y proteína de la nucleocápside (N), además de varias proteínas accesorias, aunque carece del gen de hemaglutinina-esterasa.^{9,10,12,13,15,18}

Cuadro 2.
Características del SARS-COV y del MERS-COV¹⁷

Característica	SARS-COV	MERS-COV*
Género	βcovs, linaje B	βcovs, linaje c
Posible reservorio natural	Murciélago	Murciélago
Posible hospedero intermediario	Civeta de las palmeras	Camello
Origen	Provincia de Cantón	Arabia
Receptor predominante	Enzima convertidora de angiotensina 2	Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) o CD26
Distribución del receptor	Endotelio arterial y venoso, músculo liso, intestino delgado, epitelio del tracto respiratorio, monocitos alveolares y macrófagos	Epitelio del tracto respiratorio, riñón, intestino delgado, hígado, próstata y leucocitos activados
Línea celular susceptible	Tracto respiratorio,	
Riñón, hígado	Tracto respiratorio, tracto intestinal, tracto genitourinario, riñón, hígado neuronas, monocito, linfocito y líneas celulares histiocíticas	
Eficiencia de la replicación viral	Elevada	Muy elevada
Habilidad para inhibir la producción de IFN	Reconocimiento lento y respuesta proinflamatoria	Reconocimiento lento y respuesta proinflamatoria

*MERS-COV: síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus 2.

La glicoproteína S es una proteína transmembrana que pesa alrededor de 150 kDa, se encuentra en el exterior del virus formando homotrímeros que sobresalen y facilitan la unión del virus a las células huésped por atracción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); es escindida por la proteasa tipo furina de las células huésped en las subunidades S1 y S2, que adquieren funciones de tropismo viral y mediador de la fusión viral con la célula hospedera, respectivamente.^{9-12,15,18-20}

La glicoproteína E pesa de 8 a 12 kDa, es la más pequeña en la estructura del SARS-CoV-2 y participa en la producción y maduración del virus.¹⁸ Adicionalmente, cumple funciones de canal iónico requerido para la patogenicidad.^{12,13,18}

La glicoproteína M pesa de 25 a 30 kDa, tiene tres dominios transmembrana, un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal; juega un papel determinante en la forma de la envoltura del virus, ya que se une a las demás proteínas estructurales para estabilizar la nucleocápside y promueve el ensamblaje viral porque media la unión proteína N-ARN en el virión.^{12,18}

La nucleocápside o proteína N se localiza en el retículo endoplásmico de Golgi que está unido al ARN del virus, lo que la relaciona con la replicación y la respuesta celular de las células del huésped ante las infecciones virales; es una proteína fuertemente fosforilada que induce cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral.^{12,18}

El ORF liberado por el virus es de aproximadamente 14 ORF que codifican para proteínas estructurales y no estructurales que participan en la supervivencia y la virulencia.^{15,18} Las proteínas no estructurales (nsp: *nonstructural protein*) forman un complejo replicasa-transcriptasa en vesículas de doble membrana que se ensamblan con la ARN polimerasa dependiente de ARN y helicasa.¹⁸

Características fisiopatológicas y clínicas

Las células blanco del SARS-CoV-2 son las células epiteliales alveolares; la glicoproteína S se une al receptor ECA2, la cual está distribuida principalmente en los niveles cardiovascular, renal, testicular, pulmonar e intestinal, pero también tiene presencia en otros órganos. La función de la ECA2 es inducir la formación de angiotensina II que actúa a nivel de las endopeptidasas tisulares formando angiotensina 1-7, y ésta a su vez induce vasodilatación, antiinflamación y antiproliferación para antagonizar los efectos de contracción del músculo liso vascular generada por la angiotensina III, la proliferación celular, la fibrosis y la inflamación vascular.²¹ Cuando el SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2 en las células epiteliales alveolares, la expresión de esta enzima se regula negativamente por mecanismos de internalización, eliminación y replicación viral.^{21,22} Posterior a esto hay un aumento de la concentración de angiotensina II que desencadena una respuesta inflamatoria con exudación fibrinosa de neutrófilos y macrófagos, todo esto confluye en la pérdida de la función de ventilación pulmonar e hipoxemia; de manera simultánea, la infección y la inflamación causan un desequilibrio en la respuesta de los linfocitos T helper-1 y T helper-2, que conduce a una tormenta inflamatoria a expensas del aumento de interleucina 4, interleucina 10 e interleucina 6, dicha tormenta causa un daño inmune sistémico que puede originar una falla orgánica múltiple y la muerte.^{21,23-25} En varias autopsias hechas a pacientes con diagnóstico de COVID-19, Von der Thüsen y Van

der Eerden mencionan que encontraron daño microvascular extenso y oclusión trombótica como el principal patrón de lesión, además de exudados fibrinosos intraalveolares, estos cambios vasculares son los responsables de las manifestaciones del SARS-CoV-2, llevando a la consiguiente producción de edema pulmonar junto con la presencia de exudados protrombóticos.²⁶

La transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos se da por medio de gotas respiratorias que liberan las personas infectadas, aunque también puede ser mediada por fomites o superficies contaminadas como cartón, plástico y acero, ya que el virus puede permanecer en ellas durante días; se cree que la transmisión por inhalación de viriones suspendidos en el aire es poco probable, sin embargo, existe la preocupación de que el virus se pueda aerosolizar por más de tres horas durante procedimientos como intubación o uso de nebulizadores.²⁷ Un aspecto relevante es el grado de transmisibilidad o contagio que se describe a través del número de reproducción básico (R0), que indica el número esperado de casos directamente afectados por un caso contagioso en una población en la que todos son susceptibles. En Wuhan, foco de la pandemia, el R0 estimado fue de 2.2, mientras que en otros estudios se encontraron diferentes valores, el más bajo corresponde al informe de la OMS de 1.95 y el valor más alto es 6.47; esta variedad en los índices se puede explicar por el uso de diferentes métodos de cálculo o por el hecho de que éstos fueron tomados en distintos momentos de la epidemia.²⁸⁻³⁰

Las personas infectadas presintomáticas o asintomáticas pueden propagar la infección, sobre todo en los tres días previos a los síntomas, luego los enfermos presentan una alta carga viral nasofaríngea, que desciende paulatinamente en el transcurso de una semana.³¹ En un metaanálisis realizado en Singapur con 157 casos de COVID-19, se estimó una transmisión durante el periodo de incubación de 6.4%.³¹

El periodo de incubación del virus ocurre en alrededor de cuatro a cinco días, mientras que las primeras manifestaciones clínicas se presentan 11.5 días después de adquirir la infección, y la fiebre, la tos, el dolor de garganta, malestar y mialgias son los principales síntomas manifestados en estos pacientes; también se han reportado síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas y diarrea, pero son menos comunes.^{27,32} En un estudio realizado en 7 736 pacientes de varias provincias chinas, encontraron que 43.8% de ellos presentó fiebre al momento del ingreso hospitalario, y 88.7% en algún momento de la hospitalización, la tos se observó en 67.8%, las náuseas y el vómito en 5% de los pacientes, por último, la diarrea se presentó en 3.8% de la población de estudio.³² Por otro lado, algunas series de casos recientes de China y Estados Unidos describen alteraciones neurológicas como eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, mareos, cefalea, encefalopatía necrotizante aguda, síndrome de Guillain-Barré y alteración musculoesquelética y del estado mental, sin embargo, no se ha comprobado la invasión viral cerebral.^{33,34} Las alteraciones cardíacas no han sido ajenas al COVID-19, estudios observacionales denotan que los pacientes pueden presentar lesión miocárdica, miocarditis, arritmias e insuficiencia cardíaca.³⁵⁻³⁷ Las manifestaciones oculares, del gusto y el olfato también se han descrito en los pacientes.³⁸⁻⁴⁰

En cuanto a la evolución de las manifestaciones clínicas, diversos estudios retrospectivos de pacientes críticos sugieren que la disnea aparece 6.5 días después del inicio de los síntomas, y el cambio a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocurre 2.5 días luego del comienzo de la disnea.⁴¹

Factores de riesgo asociados y signos de alarma

Se han planteado diversos factores de riesgo para la contracción y evolución severa de la enfermedad, donde la edad y las comorbilidades son de los principales para pasar de la infección al SDRA, sin embargo, tanto la enfermedad como su presentación grave pueden ocurrir en personas de cualquier edad.^{42,43} En un reporte de China con 72 314 casos de COVID-19, el 87% de pacientes tenían entre 30 y 79 años, 8% estaba entre los 20 y 29 años, 3% era mayor de 80 años y el 1% de los casos se presentaron tanto en personas menores de nueve años como en los que tienen de 10 a 19

años.⁴⁴ La tasa general de letalidad fue de 2.3%, fue mayor en los grupos etarios que tenían entre 70 y 79 años y en los mayores de 80 años, con 8 y 14.8%, respectivamente.⁴⁴

Comorbilidades como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, obesidad, enfermedad pulmonar y malignidad particularmente hematológica, pulmonar y metastásica se han descrito junto con características clínicas como temperatura de ≥ 39 °C, saturación de oxígeno menor de 88%, tabaquismo, linfopenia y elevación en lo siguiente: ferritina, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína c reactiva (PCR), dímero D, tiempo de protrombina (TP), creatinina sérica y un puntaje qSOFA más elevado, así como coinfecciones por el virus de la influenza y *Klebsiella*, las cuales se han relacionado con evolución y muerte por COVID-19.^{43,45-48} Las guías propuestas por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) proponen una clasificación del riesgo en alto, moderado y bajo (cuadro 3).⁴⁹

Cuadro 3.
Clasificación del riesgo de enfermedad grave por coronavirus⁴⁹

Riesgo alto
Edad de alrededor de 65 años Residencia en un hogar de ancianos o centro de atención a largo plazo Condición de inmunocompromiso Enfermedad pulmonar crónica (EPOC) o asma de moderada a severa Enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión) Obesidad severa (índice de masa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m ²) Diabetes mellitus Enfermedad renal crónica (sometida a diálisis) Enfermedad cerebrovascular Enfermedad hepática crónica Trastorno por consumo de tabaco
Riesgo moderado
Edad entre 20 y 64 años, sin ninguna comorbilidad Edad menor de 20 años, con comorbilidades diferentes a las especificadas en alto riesgo
Riesgo bajo
Edad menor de 20 años, sin afecciones médicas subyacentes

Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de SARS-COV-2 es el aislamiento del virus mediante el cultivo, sin embargo, este método requiere cierta cantidad de tiempo y confiere un alto riesgo de infección, por ello, se han implementado otros métodos diagnósticos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una técnica de biología molecular que identifica poca cantidad de material genético mediante la amplificación de las secuencias génicas de interés.⁵⁰⁻⁵² En este caso, debido a que el SARS-COV-2 es un virus ARN, se usa un tipo específico de PCR denominado reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), la cual usa como base los

ácidos nucleicos del virus, amplifica el material genético tipo ARN y lo cuantifica.^{50,52} Los genes que se detectan mediante RT-PCR son el gen de envoltura (uPE), así como el marco de lectura abierta 1a y 1b (ORF1a y ORF1b).⁵² Uno de los sets de RT-PCR se encarga de la identificación del gen N presente en todos los coronavirus, mientras que otro set se encarga de la identificación específica de SARS-COV-2.⁵³ Las muestras procesadas provienen del tracto respiratorio superior, son isopados de orofaringe y/o nasofaringe, este último un sitio anatómico es más sensible.⁵⁰⁻⁵² En pacientes con neumonía, además, se obtienen muestras del tracto respiratorio inferior, ya sea por medio de esputo o por líquido del lavado broncoalveolar.⁵¹ El ARN del SARS-COV-2 alcanza su pico máximo en

las muestras del tracto respiratorio superior entre siete y 10 días luego del inicio de los síntomas, mientras que en las del tracto respiratorio inferior las concentraciones permanecen altas hasta por tres semanas.⁵³

Otro método utilizado para el diagnóstico de SARS-CoV-2 es la serología, en ella se determina la presencia de anticuerpos (AC) en sangre; la síntesis de estos AC ocurre entre siete y 11 días luego de la exposición, y la detección de inmunoglobulina G y M (IgG e IgM) se puede realizar hasta cinco días después del inicio de los síntomas.^{51,53,54} Debido a lo anterior, este método no es muy útil para el diagnóstico del cuadro clínico agudo, pero puede serlo para determinar inmunidad protectora y en investigaciones acerca del uso de anticuerpos neutralizadores a manera de tratamiento o profilaxis.⁵¹

Otras técnicas para la detección del virus son la amplificación isotérmica mediada por bucle (RT-LAMP) que detecta el gen ORF1a, la espectrometría de masas junto con MALDI-TOF, la cual hace el diagnóstico por medio de un sensor de objetivo múltiple que amplifica rápidamente el material genético y el ensayo basado en colorimetría de papel, donde se usan nanopartículas inducidas por ácidos nucleicos y permiten distinguir el SARS-CoV-2 del MERS-CoV y otros microorganismos.⁵² Los métodos diagnósticos que se basan en la reacción antígeno anticuerpos son rápidos, pero tienen baja sensibilidad y especificidad.⁵² La neutralización de pseudopartículas (ppNT) es altamente sensible y específica en este contexto, sin embargo, no es muy usada en el ámbito clínico, sino más bien en investigación.⁵³

El SARS-CoV-2 y el desarrollo de vacunas

Las vacunas constituyen una manera de protección contra enfermedades infecciosas, ya que generan inmunidad contra estas patologías.⁵⁵ Pese a la aparición de virus infectantes para el humano como SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2, no se han creado vacunas exitosas contra esta familia de virus, esto se debe a que constantemente presentan variaciones en su material genético.^{55,56} En el desarrollo de las vacunas es fundamental el reconocimiento de proteínas de la membrana del virus y también de los receptores del

hospedero humano con los que interactúa: por ahora se reconoce a la proteína S del virus como la principal causante del mecanismo de infección, ésta se acopla a diferentes receptores como ECA2, APN y DPP4; el receptor ECA2 también es usado por el SARS-CoV-1 y se ha encontrado un 75% de similitud en la proteína S entre él y el SARS-CoV-2.⁵⁵ Entre los diferentes tipos de vacunas se encuentran los siguientes.

Vacunas de subunidades recombinantes

Estas vacunas son seguras y tienen pocos efectos adversos; activan el sistema inmune sin utilizar partículas virales; *in vitro* han demostrado la producción de AC por parte de los linfocitos T.⁵⁵ Algunos estudios han evidenciado la producción de AC en células de mamíferos infectados con antígenos derivados de la proteína S, otras investigaciones están desarrollando un polipéptido que estabiliza las proteínas del virus y así el reconocimiento específico de los antígenos.⁵⁵

Vacunas de ADN

Se usan para la inyección de plásmidos que incrementan la respuesta inmune; habitualmente se usan como profilaxis o tratamiento de las enfermedades, en la actualidad se encuentran estudios en fase preclínica y fase 1 en China y Estados Unidos, respectivamente.⁵⁵

Vacunas de ARN mensajero

Éstas se utilizan para tratar diferentes formas de infección y cáncer, pues este tipo de ARNm genera la producción de antígenos; este tipo de vacunas tiene ventajas sobre otras debido a que no tiene integración al genoma y produce antígenos multiméricos.⁵⁵ Una revisión sistemática reciente brinda la mejor evidencia de que BNT162b2, mRNA-1273, ChCDOX1 y Ad26.cov2.s tienen una eficacia semejante desde la época de variantes del virus predelta hasta ómicron, y son moderadamente efectivas en participantes de 65 años o más.⁵⁶

Se desarrollaron más de 115 proyectos para elaborar una vacuna eficaz, de los cuales pocos han llegado a la aplicación en la población.⁵⁷ Sin embargo, dadas las constantes variaciones antigénicas que presenta el virus SARS-CoV-2, se requiere continuar evaluando nuevas vacunas.

Referencias

- Bonilla-Aldana, K., Villamil-Gómez, W.E., Rabaan, A.A. y Rodríguez-Morales, A., "Una nueva zoonosis viral de preocupación global: COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019", *Revista Médica de la Universidad de Antioquia*, 2020, 4 (1).
- Leguía, V.E., Niño, M.J. y Quino, F.M., "Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-cov)", *Revista Médica Carriónica*, 2019; 1 (1): 1-15.
- Peiris, J.S.M., "Coronaviruses", *Medical Microbiology*, 2012: 587-593.
- Adhikari, S.P., Meng, S., Wu, Y.J., Mao, Y.P., Ye, R.X., Wang, Q.Z. *et al.*, "Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review", *Infect Dis Poverty*, 2020, 9 (1): 29.
- Báez-Santos, Y.M., St John, S.E. y Mesecar, A.D., "The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds", *Antiviral Res*, 2015, 115: 21-38.
- Kaul, D., "An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus: molecular biology, epidemiology and clinical implications", *Curr Med Res Pract*, 2020.
- World Health Organization (WHO), "Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 51", Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- John Hopkins University of Medicine, United States, Coronavirus resource center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Chan, J.F., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K., Yuan, S. *et al.*, "Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1) :221-236.

10. Li, F., "Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins", *Annu Rev Virol*, 2016, 3 (1): 237-261.
11. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H. *et al.*, "Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding", *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574.
12. Rabaan, A.A., Al-Ahmed, S.H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y.S. *et al.*, "SARS-COV-2, SARS-COV, and MERS-COV: a comparative overview", *Infez Med*, 2020, 28 (2): 174-184.
13. Schoeman, D. y Fielding, B.C., "Coronavirus envelope protein: current knowledge", *Virology*, 2019, 16 (1): 69.
14. Kaul, D., "An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus: molecular biology, epidemiology and clinical implications", *Curr Med Res Pract*, 2020.
15. De Wilde, A.H., Snijder, E.J., Kikkert, M. y Van Hemert, M.J., "Host factors in coronavirus replication", *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 419: 1-42.
16. Shang, J., Wan, Y., Liu, C., Yount, B., Gully, K., Yang, Y. *et al.*, "Structure of mouse coronavirus spike protein complexed with receptor reveals mechanism for viral entry", *PLoS Pathog*, 2020, 16 (3): e1008392.
17. Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y. *et al.*, "From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight", *Viruses*, 2019, 11 (1): 59.
18. Astuti, I. y Srafi, Y., "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2): an overview of viral structure and host response", *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4): 407-412.
19. Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T. y Veelsler, D., "Structure, function, and antigenicity of the SARS-COV-2 spike glycoprotein", *Cell*, 2020, 181 (2): 281-292. e6.
20. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S. y Li, F., "Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus", *J Virol*, 2020, 94 (7): e00127-20.
21. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J. *et al.*, "Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis", *J Infect*, 2020, S0163-4453(20)30234-6.
22. Glowacka, I., Bertram, S., Herzog, P., Pfefferle, S., Steffen, I., Muench, M.O. *et al.*, "Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63", *J Virol*, 2010, 84 (2): 1198-1205.
23. Castrucci, M.R., "Factors affecting immune responses to the influenza vaccine", *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14 (3): 637-646.
24. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C. *et al.*, "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome", *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420-422.
25. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. *et al.*, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513.
26. Von der Thüsen, J. y Van der Eerden, M., "Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia", *Eur J Clin Invest*, 2020.
27. Gandhi, R.T., Lynch, J.B. y Del Río, C., "Mild or moderate COVID-19", *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009249.
28. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y. *et al.*, "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia", *N Engl J Med*, 2020, 382 (13): 1199-1207.
29. Tang, B., Wang, X., Li, Q., Bragazzi, N.L., Tang, S., Xiao, Y. *et al.*, "Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for public health interventions", *J Clin Med*, 2020, 9 (2): 462.
30. Kolifarhood, G., Aghaali, M., Mozafar Saadati, H., Taherpour, N., Rahimi, S., Izadi, N. *et al.*, "Epidemiological and Clinical aspects of COVID-19: a narrative review", *Arch Acad Emerg Med*, 2020, 8 (1): e41.
31. Wei, W.E., Li, Z., Chiew, C.J., Yong, S.E., Toh, M.P. y Lee, V.J., "Presymptomatic transmission of SARS-COV-2: Singapore, January 23-March 16, 2020", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69 (14): 411-415.
32. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. *et al.*, "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, 2020, 323 (11): 1061-1069.
33. Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S. y Griffith, B., "COVID-19 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features", *Radiology*, 2020, 201187.
34. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q. *et al.*, "Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China", *JAMA Neurol*, 2020: e201127.
35. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H. *et al.*, "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-COV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study", *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5): 475-481.
36. Bonow, R.O., Fonarow, G.C., O'Hara, P.T. y Yancy, C.W., "Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality", *JAMA Cardiol*, 2020.
37. Inciardi, R.M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D. *et al.*, "Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *JAMA Cardiol*, 2020.
38. Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L. *et al.*, "Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China", *JAMA Ophthalmol*, 2020: e201291.
39. Vetter, P., Vu, D.L., L'Huillier, A.G., Schibler, M., Kaiser, L. y Jacquerioz, F., "Clinical features of COVID-19", *BMJ*, 2020, 369: m1470.
40. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L. *et al.*, "Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-COV-2 patients: a cross-sectional study", *Clin Infect Dis*, 2020: ciae330.
41. Liu, Y., Yan, L.M., Wan, L., Xiang, T.X., Le, A., Liu, J.M. *et al.*, "Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19", *Lancet Infect Dis*, 2020: S1473-3099(20)30232-2.
42. Liu, K., Fang, Y.Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.F., Ma, J.P. *et al.*, "Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province", *Chin Med J (Inglaterra)*, 2020, 133 (9): 1025-1031.
43. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S. *et al.*, "Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China", *JAMA Intern Med*, 2020: E200994.
44. Wu, Z. y McGoogan, J.M., "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention", *JAMA*, 2020.

45. Dai, M., Liu, D., Liu, M., Zhou, F., Li, G., Chen, Z. *et al.*, "Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak", *Cancer Discov*, 2020: CD-20-0422.
46. Márquez-González, H., Méndez-Galván, J.F., Reyes-López, A., Klünder-Klünder, M., Jiménez-Juárez, R., Garduño-Espinosa, J. y Solórzano-Santos, F., "Coronavirus disease-2019 survival in Mexico: a cohort study on the interaction of the associated factors", *Front Public Health*, 2021, 9: 660114.
47. Cevik, M., Bamford, C. y Ho, A., "COVID-19 pandemic: a focused review for clinicians", *Clin Microbiol Infect*, 2020: S1198-743X(20)30231-7.
48. Ng, L.F.P. y Hiscox, J.A., "Coronaviruses in animals and humans", *BMJ*, 2020, 368: m634.
49. Centros de Control y Prevención de Enfermedades, "Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): grupos con mayor riesgo de enfermedad grave. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>.
50. Pabla, S. y Pabla, S., "Real-time polymerase chain reaction", *Resonance*, 2008, 13 (4): 369-377.
51. Patel, R., Babady, E., Theel, E.S., Storch, G.A., Pinsky, B.A., St George, K. *et al.*, "Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19", *mBio*, 2020, 11 (2): e00722-720.
52. Yu, F., Du, L., Ojcius, D.M., Pan, C. y Jiang, S., "Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China", *Microbes Infect*, 2020, 22 (2): 74-79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
53. Loeffelholz, M.J. y Tang, Y.W., "Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections: the state of the art", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 747-756.
54. Zhang, W., Du, R.H., Li, B., Zheng, X.S., Yang, X.L., Hu, B. *et al.*, "Molecular and serological investigation of 2019-ncov infected patients: implication of multiple shedding routes", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 386-389.
55. Ahn, D.G., Shin, H.J., Kim, M.H., Lee, S., Kim, H.S., Myoung, J. *et al.*, "Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30 (3): 313-324.
56. Zhang, J., Yang, W., Huang, F. y Zhang, K., "Effectiveness of mRNA and viral-vector vaccines in epidemic period led by different SARS-CoV-2 variants: a systematic review and meta-analysis", *J Med Virol*, 2023. doi: 10.1002/jmv.28623. Epub disponible.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Cabral Rodríguez, Génesis Alejandra¹
 Rodríguez López, Francisco Javier²
 Cárdenas, Claudia Virgen²
 Beltrán Santiago, Dinael³
 Blanco Barraza, Erick Elier⁴
 García Estrada, Christian⁵

Mucormicosis rinofacial crónica: reporte de caso y revisión de literatura

Chronic rhinofacial mucormycosis: case report and literature review

Fecha de aceptación: enero 2023

Resumen

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista y angioinvasiva causada por hongos del orden Mucorales, la infección puede ser aguda o crónica.

CASO CLÍNICO. Exponemos el caso de un paciente de 47 años, con antecedentes de diabetes tipo 2 con mala adherencia al tratamiento. Tenía un mes de evolución con dolor punzante localizado en la región nasal acompañado de fiebre, congestión nasal y cefalea frontal. Se realizó biopsia del tabique nasal con hematoxilina-eosina, la cual reportó tejido óseo necrótico con presencia de hifas no septadas ramificadas en ángulos de 90°, compatible con mucormicosis. En el resultado del cultivo se observó crecimiento para *Rhizomucor* spp.

CONCLUSIONES. La mucormicosis crónica aislada en los senos nasales es poco frecuente, por lo que en casos de congestión nasal persistente o dolor facial/ocular asociado a factores de riesgo y sin una causa clara, se debe investigar mucormicosis.

Palabras clave: *mucormicosis, infección, cronicidad, Rhizomucor spp.*

Abstract

Mucormycosis is an opportunistic and angioinvasive fungal infection caused by mucoral fungi, infection can be acute or chronic.

CLINICAL CASE. A 47-year-old male patient with a history of type 2 diabetes with poor treatment adherence. He had localized stabbing pain in the nasal region, accompanied by fever, nasal congestion and frontal headache of one month of evolution. A biopsy of the nasal septum with hematoxylin-eosin was performed and necrotic bone tissue was reported with the presence of non-septate branching hyphae at 90° angles compatible with mucormycosis. In culture was growth for *Rhizomucor* spp.

CONCLUSIONS. Isolated chronic mucormycosis in the nasal sinuses is rare, so in cases of persistent nasal congestion or facial/ocular pain associated with risk factors and without a clear cause, mucormycosis should be investigated.

Keywords: *mucormycosis, infection, chronicity, Rhizomucor spp.*

Introducción

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista y angioinvasiva causada por hongos pertenecientes a la orden Mucorales. Es una enfermedad destructiva, necrotizante y potencialmente fatal.¹ Los seres humanos adquieren la infección de manera predominante por inhalación de esporangiosporas, ocasionalmente por ingestión de alimentos o

inoculación traumática.² De acuerdo con el tiempo de evolución, la infección puede ser aguda o crónica. La mayoría de los casos de mucormicosis reportados suelen tener una evolución aguda, la forma crónica es poco frecuente y el diagnóstico puede ser un desafío.³ En todo el mundo, la diabetes es el principal factor de riesgo para el desarrollo de mucormicosis.⁴

¹ Servicio de Reumatología

² Servicio de Otorrinolaringología

³ Servicio de Infectología

⁴ Servicio de Anatomopatología

⁵ Servicio de Neurología

Hospital General de Zona Núm.1, IMSS, Durango

Correspondencia: Dra. Génesis Alejandra Cabral Rodríguez
 Predio Canoas, C.P. 34070, Durango, México

Dirección electrónica: genesis.cabral94@gmail.com

La atención se basa en un diagnóstico rápido, así como en el manejo multidisciplinario, tanto quirúrgico como médico.⁵ Exponemos el caso de un hombre de 47 años de edad con mucormicosis crónica, se discute cómo se abordó, el manejo terapéutico y la evolución con la finalidad de identificar las características clínicas, debido a la baja incidencia reportada en la bibliografía actual.

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 47 años, con historia de diabetes tipo 2 con mal apego farmacológico con insulina. Presentó un cuadro clínico de un mes previo a nuestra valoración inicial, caracterizado por dolor punzante localizado en la región nasal de intensidad leve, que cedía parcialmente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Posteriormente se le agregó fiebre de 39 °C acompañada de congestión nasal y cefalea frontal, la cual se exacerbaba con cambios de posición.

Durante la revisión médica se realizó rinoscopia en la que se observaron abundantes costras serohemáticas en ambas fosas nasales, con costras necróticas en áreas de Cottle II y III izquierdas, así como en el área de Cottle II derecha, sin daño en el paladar blando y duro. No se encontraron más alteraciones en la exploración física.

En los estudios paraclínicos iniciales se observó un conteo de leucocitos de 8 700 mm³, plaquetas 222 000 mm³, glucosa sérica 492 mg/dL, BUN 18 mg/dL, urea 40 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, colesterol total 184 mg/dL, triglicéridos 371 mg/dL y hemoglobina glucosilada 13.5%. Los electrolitos séricos y los demás estudios de laboratorio sin alteraciones.

Se hizo tomografía axial computarizada del cráneo y los senos paranasales, la cual mostró tejido inflamatorio a nivel de las celdillas etmoidales, seno esfenoidal tipo conchal, septum nasal con deflexión derecha y techo de etmoides con variante anatómica Keros II.

Se realizó biopsia del septum nasal con hematoxilina-eosina, ésta reportó tejido óseo necrótico con presencia de hifas no septadas, ramificadas en ángulos de 90° compatibles con mucormicosis (figura 1). El resultado del cultivo mostró crecimiento para *Rhizomucor* spp. (figura 2).

Figura 1.

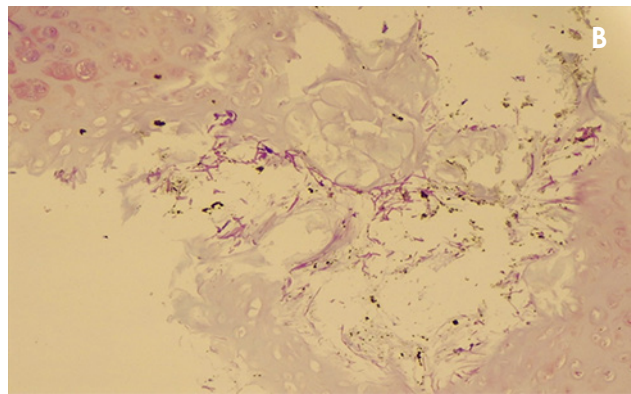
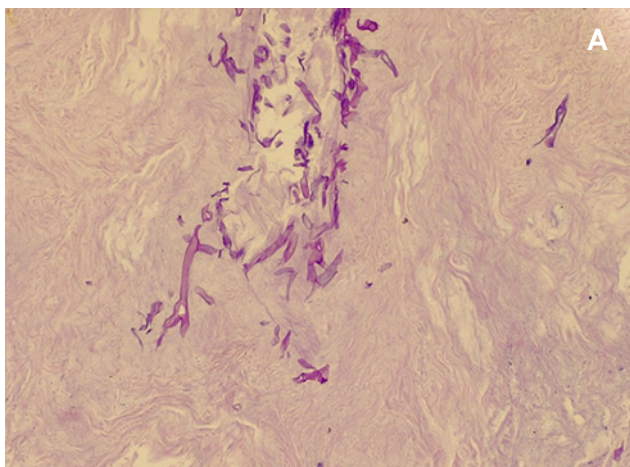


Figura 2.



Rhizomucor spp. Visualización microscópica en fresco con tinción azul de algodón (40x): microfotografía de hifas gruesas cenocíticas y dicotómicas con presencia de espoangios.

Se comenzó terapia con anfotericina B liofilizada a 1 mg/kg vía intravenosa durante cuatro semanas, además, de manera temprana se realizó septectomía y debridamiento quirúrgico del maxilar. Durante su internamiento hospitalario se mantuvo con un control glucémico adecuado, aunque presentó lesión renal aguda secundaria al uso de la anfotericina B, la lesión remitió con el ajuste en la terapia farmacológica durante la última semana de tratamiento, no tuvo más complicaciones.

Durante el seguimiento médico, a los seis meses el paciente se encontró con buen estado general, nariz mesorrina, dorso con nariz en silla de montar, punta bulbosa con collumela central y vestíbulos simétricos. La rinoscopia con telescopio de 0° reportó ausencia quirúrgica del septum nasal, restos de lámina perpendicular de etmoides y vomer epitelizado, cornetes sin lesiones, turgentes con pérdida del ciclo fisiológico, de coloración rosa pálido.

Se continúa seguimiento ambulatorio con cifras de glucosa sérica en meta terapéutica con sitagliptina/metformina 50/850 mg, y cada dos meses con control endoscopio y tomográfico.

Discusión

La mucormicosis pertenece a un grupo de infecciones oportunistas y angioinvasivas graves causadas por hongos filamentosos pertenecientes a la orden de los Mucorales, de la clase Zygomycetes.³ Es la tercera infección fúngica invasiva más común, después de la aspergilosis y la candidiasis.⁶ Se caracteriza porque es un hongo saprofito y ubicuo que se encuentra en el suelo, materias en descomposición, el aire y el ambiente húmedo.⁷

Las condiciones más importantes que predisponen a la mucormicosis incluyen defectos en la función fagocítica como la diabetes mellitus con o sin cetoacidosis, la terapia prolongada con esteroides, neoplasias hematológicas, sobrecarga de hierro, en quienes han recibido un trasplante, pacientes neutropénicos y en quienes padecen desnutrición.^{8,9}

La mucormicosis de la cabeza y el cuello se divide en mucormicosis aislada en senos nasales, rino-orbitaria y rino-órbita-cerebral, según los sitios afectados, lo que indica el curso de la enfermedad.¹⁰ La tasa de morbilidad y mortalidad de la mucormicosis varía de acuerdo con el órgano afectado por la infección, la especie de hongo causante y el estado médico del paciente. Con base en la afección por área anatómica se observa una mortalidad de 46% entre los pacientes con infección en los senos paranasales, y una tasa de mortalidad de 76 y 96% en infecciones pulmonares y mucormicosis diseminada, respectivamente.¹¹

Con base en datos obtenidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de incidencia de mucormicosis a nivel mundial varía del 0.005 a 1.7 casos por millón de habitantes,²³ sin embargo, la verdadera incidencia y prevalencia de la mucormicosis puede ser más alta, ya que muchos de los casos permanecen sin diagnosticar debido a la dificultad para recolectar la muestra de tejido y la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas.²

La presentación clínica de la mucormicosis crónica se manifiesta como una enfermedad destructiva e indolora de más de cuatro semanas de evolución, con síntomas inespecíficos como cefalea, congestión nasal y comúnmente sin que haya un ataque al estado general.¹²

La cronicidad de la infección está relacionada con la capacidad del sistema inmunitario del paciente, aunque la virilidad del hongo, así como el tamaño y la ruta del inóculo se consideran igualmente importantes.¹³

El signo clínico distintivo de la mucormicosis es la necrosis tisular resultante de la angioinvasión y la trombosis, sin embargo, la ausencia de una escara necrótica no excluye el diagnóstico.¹

Tras la inhalación de esporas de hongos la infección comienza en la cavidad nasal y se extiende a los senos paranasales adyacentes. La invasión de la mucosa y el hueso depende de la duración, la inmunidad del huésped y la gravedad de la enfermedad. La implantación temprana del hongo es común en el seno maxilar, posteriormente pasa a

través de los senos etmoidales y el vértice orbitario hacia el cerebro.¹⁴

En el caso que presentamos, la invasión se limitó al septum y al maxilar, con una evolución crónica y con sintomatología inespecífica, son pocos los casos reportados con estas características (cuadro 1).

La posible explicación de la mucormicosis indolora en México es el clima tropical y la alta temperatura del área de esta zona geográfica, lo que podría aumentar el riesgo de infección por hongos.¹⁵

Otro factor que se debe considerar son las variaciones anatómicas observadas en el paciente, ya que se ha visto que éstas juegan un papel importante en la patogenia de las enfermedades de los senos paranasales y en su evolución.¹⁶

Los diagnósticos diferenciales incluyen sinusitis bacteriana crónica, neoplasias nasales y orbitarias, enfermedad granulomatosa, enfermedad de Graves, pseudotumor y trombosis del seno cavernoso.¹⁷

En el abordaje diagnóstico la histopatología se caracteriza por hifas fúngicas, aseptadas, rectas y anchas. El cultivo es esencial para el diagnóstico de mucormicosis, ya que permite la identificación a nivel de género y especie.¹ Sin embargo, el agente causal se identifica sólo en entre el 11 y 27% de los casos.⁵ La identificación molecular reveló que los patógenos más frecuentemente reportados en la mucormicosis son *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. y *Lichtheimia* spp., seguido de *Rhizomucor* spp., *Cunninghamella* spp., *Apophysomyces* spp. y *Saksenaee* spp.¹⁸

El tratamiento consiste en debridamiento quirúrgico que involucre todo el tejido necrótico y que garantice que la infección no ha evolucionado, junto con la administración de anfotericina B sistémica y tratar las comorbilidades adyacentes.¹⁹ Algunos autores sugieren que la terapia farmacológica se administre hasta que no haya evidencia de avance de la enfermedad.¹⁷

Luego de terminar los tratamientos quirúrgico y farmacológico, se sugiere control ambulatorio con la realización de tomografía computarizada de senos paranasales, así como seguimiento con rinoscopia cada dos a tres meses¹⁷ debido a su alta sensibilidad, ya que en ella se pueden observar cambios sutiles en la integridad de la mucosa y la resolución de escaras.²⁰

Nuestro paciente tuvo una respuesta adecuada al tratamiento farmacológico y quirúrgico, sin presentar recidivas. La tasa de supervivencia general en la mucormicosis crónica se reporta en 83% de los pacientes, mientras que en la mucormicosis aguda la supervivencia es de 10 a 35%.³

Con el cambio en la epidemiología de la mucormicosis se justifica hacer estudios para identificar a los grupos de riesgo, el patrón de la evolución clínica y determinar los nuevos agentes etiológicos. La mucormicosis crónica aislada en los senos nasales es una presentación poco frecuente conocida recientemente, que requiere de una alta sospecha clínica para abordarla de forma adecuada y dar tratamiento temprano. De esta manera, en casos de congestión nasal persistente o dolor ocular/facial asociado con los factores de riesgo mencionados y sin causa clara de los síntomas en un paciente inmunocompetente, se debe investigar la mucormicosis.

Cuadro 1.
Casos reportados de mucormicosis crónica aislada nasal

Referencia	Sexo	Edad (años)	Comorbilidades	Manifestaciones clínicas	Tiempo de evolución	Localización	Hallazgos histopatológicos	Terapia empleada
Jung <i>et al.</i> ⁹	F	67	Negadas	Congestión nasal y rinorrea	5 meses	Seno maxilar izquierdo	Hifas anchas, no septadas en ángulo recto	Cirugía endoscópica de senos paranasales, con uncinectomía, etmoidectomía y antrostomía del meato medio, además de cefalosporina sistémica
Jung <i>et al.</i> ⁹	M	60	Negadas	Congestión nasal y rinorrea	4 meses	Seno maxilar izquierdo	Hifas anchas, no septadas en ángulo recto	Cirugía endoscópica de senos paranasales, con uncinectomía, etmoidectomía y antrostomía del meato medio, además de cefalosporina sistémica
Jung <i>et al.</i> ⁹	F	68	Negadas	Congestión nasal, rinorrea	4 meses	Seno maxilar derecho	Hifas anchas, no septadas en ángulo recto	Cirugía endoscópica de senos paranasales, con uncinectomía, etmoidectomía y antrostomía del meato medio, además de cefalosporina sistémica
Jung <i>et al.</i> ⁹	F	67	Diabetes mellitus	Rinorrea	36 meses	Seno maxilar izquierdo	Hifas anchas, no septadas en ángulo recto	Cirugía endoscópica de senos paranasales, con uncinectomía, etmoidectomía y antrostomía del meato medio, además de cefalosporina sistémica
Celis <i>et al.</i> ¹⁵	F	61	Diabetes mellitus	Cefalea, dolor facial y rinorrea purulenta	6 meses	Seno maxilar izquierdo	Hallazgos compatibles con mucormicosis	Antrostomía endoscópica maxilar y anfotericina B sistémica
Celis <i>et al.</i> ¹⁵	M	54	Diabetes mellitus y enfermedad renal crónica	Asintomático	No especificado	Seno maxilar derecho	Hifas anchas con pared delgada	
Celis <i>et al.</i> ¹⁵	F	46	Dermatomiositis	Obstrucción nasal, cefalea y rinorrea	28 meses	Seno maxilar izquierdo	Hallazgos compatibles con mucormicosis	Antrostomía maxilar
Celis <i>et al.</i> ¹⁵	M	54	Inmunosupresión no especificada	Cefalea y cacosmia	8 meses	Seno maxilar derecho	No especificados	Antrostomía endoscópica maxilar
Celis <i>et al.</i> ¹⁵	M	42	Inmunosupresión no especificada	Obstrucción nasal y descarga mucóide	24 meses	Seno maxilar izquierdo	No especificado	Antrostomía endoscópica maxilar
Selvamani ²¹	M	52	Diabetes Mellitus	Cefalea, dolor facial y rinorrea	2 meses	Maxilar derecho	Hifas ramificadas no septadas en ángulo recto	Hemimaxilectomía de región palatina anterior, curetaje de tejido necrosado y anfotericina B sistémica
Hemashettar ²²	M	18	Negadas	Úlcera en paladar duro y blando	12 años	Paladar duro, blando y septum nasal	Hifas anchas, no septadas	Debridamiento quirúrgico y fluconazol sistémico

Referencias

1. Skiada, A., Pavleas, I. y Drogari-Apiranthitou, M., "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update", *J Fungi* (Basilea), 2020, 6 (4): 265.
2. Prakash, H. y Chakrabarti, A., "Global epidemiology of mucormycosis", *J Fungi* (Basilea), 2019, 5 (1): 26.
3. Gutiérrez-Delgado, E.M., Treviño-González, J.L., Montemayor-Alatorre, A., Ceceñas-Falcón, L.A., Ruiz-Holguín, E., Andrade-Vázquez, C.J. *et al.*, "Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a case report and review of the literature", *Ann Med Surg* (Londres), 2016, 6: 87-91.
4. Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W.L., Slavin, M.A., Kong, D.C.M. *et al.*, "The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports", *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 (1): 26-34.
5. Razem, B., Dennai, Y. y Slimani, F., "Chronical rhino-orbital mucormycosis in an immunocompetent host: a case report", *Int J Surg Case Rep*, 2021, 82: 105882.
6. Parra Fariñas, R., Alonso-Sardón, M., Velasco-Tirado, V., Pérez, I.G., Carbonell, C., Álvarez Artero, E. *et al.*, "Increasing incidence of mucormycosis in Spanish inpatients from 1997 to 2018", *Mycoses*, 2022, 65 (3): 344-353.
7. Dusart, A., Duprez, T., Van Snick, S., Godfraind, C. y Sindic, C., "Fatal rhinocerebral mucormycosis with intracavernous carotid aneurysm and thrombosis: a late complication of transsphenoidal surgery?", *Acta Neurol Belg*, 2013, 113 (2): 179-184.
8. Ibrahim, A.S. y Kontoyiannis, D.P., "Update on mucormycosis pathogenesis", *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26 (6): 508-515.
9. Jung, H. y Park, S.K., "Indolent mucormycosis of the paranasal sinus in immunocompetent patients: are antifungal drugs needed?", *J Laryngol Otol*, 2013, 127 (9): 872-875.
10. Talmi, Y.P., Goldschmied-Reouven, A., Bakon, M., Barshack, I., Wolf, M., Horowitz, Z. *et al.*, "Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis", *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 127 (1): 22-31.
11. Hassan, M.I.A. y Voigt, K., "Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors", *Med Mycol*, 2019, 57 (Supplement 2): s245-s256.
12. Harrill, W.C., Stewart, M.G., Lee, A.G. y Cernoch, P., "Chronic rhinocerebral mucormycosis", *Laryngoscope*, 1996, 106 (10): 1292-1297.
13. Gupta, S., Mehrotra, A., Attri, G., Pal, L., Jaiswal, A.K. y Kumar, R., "Isolated intraventricular chronic mucormycosis in an immunocompetent infant: a rare case with review of the literature", *World Neurosurg*, 2019, 130: 206-210.
14. Anand, V.K., Alemar, G. y Griswold, J.A. Jr., "Intracranial complications of mucormycosis: an experimental model and clinical review", *Laryngoscope*, 1992, 102 (6): 656-662.
15. Celis-Aguilar, E., Burgos-Páez, A., Villanueva-Ramos, N., Solórzano-Barrón, J., De la Mora-Fernández, A., Manjarez-Velázquez, J. *et al.*, "An emergent entity: indolent mucormycosis of the paranasal sinuses. A multicenter study", *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 23 (1): 92-100.
16. Kaygusuz, A., Haksever, M., Akduman, D., Aslan, S. y Sayar, Z., "Sinonasal anatomical variations: their relationship with chronic rhinosinusitis and effect on the severity of disease: a computerized tomography assisted anatomical and clinical study", *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 66 (3): 260-266.
17. Scharf, J.L. y Soliman, A.M., "Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host", *Laryngoscope*, 2004, 114 (9): 1533-1535.
18. Cornely, O.A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S.C.A., Dannaoui, E., Hochhegger, B. *et al.*, "Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium", *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (12): e405-e421.
19. Abu El-Naaj, I., Leiser, Y., Wolff, A. y Peled, M., "The surgical management of rhinocerebral mucormycosis", *J Craniomaxillofac Surg*, 2013, 41 (4): 291-295.
20. Corzo-León, D.E., Chora-Hernández, L.D., Rodríguez-Zulueta, A.P. y Walsh, T.J., "Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases", *Med Mycol*, 2018, 56 (1): 29-43.
21. Selvamani, M., Donoghue, M., Bharani, S. y Madhusankari, G.S., "Mucormycosis causing maxillary osteomyelitis", *J Nat Sci Biol Med*, 2015, 6 (2): 456-459.
22. Hemashettar, B.M., Patil, R.N., O'Donnell, K., Chaturvedi, V., Ren, P. y Padhye, A.A., "Chronic rhinofacial mucormycosis caused by *Mucor irregularis* (*Rhizomucor variabilis*) in India", *J Clin Microbiol*, 2011, 49 (6): 2372-2375.
23. Disponible en: [https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-\(covid-19\)/mucormycosis](https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-(covid-19)/mucormycosis).