

### Artículos originales

#### **Detección de agentes virales en líquido cefalorraquídeo en pediatría: 7 años de experiencia**

María Juliana Palau, Natalia Treviño, María Paula Eguiguren, Lucía Zaccarello, Sebastián Oderiz, Cecilia Vescina

#### **Adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA en neumonía aguda comunitaria en pacientes en cuidados moderados**

Joaquín Ferreira Bacciarini, Angélica Benavente, Mariela Seguezza, Francisco Rodríguez De León, Paulina Brasó

### Comunicaciones breves

#### **Vacunación antineumocócica: un desafío que continúa pendiente**

Paula Castro, María Vanesa Durán y Marianela Paula López

#### **Resistencia primaria a inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa en mujeres con VIH en edad fértil y embarazadas**

Diego Cecchini, Gustavo Lopardo, Florencia Scarnato, Agustina Fiori, Jimena Nuevo, Clara Villaverde, Macarena Roel, Adriana Sucari, Isabel Cassetti



FUNDACIÓN HUÉSPED



Sociedad Argentina  
de Infectología

## Comité Editorial

### Directores

#### **Pedro Cahn**

Fundación Huésped, Argentina

#### **Pablo Bonvehí**

Sociedad Argentina de Infectología,  
Argentina

### Directores adjuntos

#### **Gustavo Lopardo**

H. M. Prof. Dr. Bernardo Houssay

#### **Zulma Ortiz**

Fundación Huésped, Argentina

### Editor en jefe

#### **Leandro Cahn**

Fundación Huésped, Argentina

### Secretaría de redacción

#### **María Belén Bouzas**

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Argentina

#### **Lautaro de Vedia**

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Argentina

### Editores asociados

#### **Ezequiel Córdoba**

Sociedad Argentina de Infectología,  
Argentina

#### **Luciana Spadaccini**

Fundación Huésped, Argentina

### Coordinación editorial

#### **Laura Efrón**

Fundación Huésped, Argentina

## Consejo Asesor

### **Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos**

Laura Barcán, Sociedad Argentina de  
Trasplantes, Argentina

### **Infecciones intrahospitalarias y PROA**

Wanda Cornistein, Hospital  
Universitario Austral, pcia. de  
Buenos Aires, Argentina  
Rodolfo Quirós, Sanatorio Las  
Lomas, San Isidro, pcia. de Buenos  
Aires, Argentina

### **HIV**

Omar Sued, Organización  
Panamericana de la Salud  
María Inés Figueroa, Fundación  
Huésped, Argentina  
Isabel Casetti, Helios Salud, CABA,  
Argentina

### **Enfermedades endo-epidémicas y emergentes, Medicina del Viajero**

Tomás Orduna, Ex Jefe Servicio de  
Medicina Tropical y Medicina del  
Viajero, Hospital Francisco J. Muñiz,  
CABA, Argentina  
Susana Lloveras, Hospital de  
Infecciosas Francisco J. Muñiz,  
CABA, Argentina

### **Vacunas**

Florencia Cahn, Sociedad Argentina  
de Vacunología y Epidemiología  
(SAVE), Argentina  
Ricardo Teijeiro, Hospital Pirovano,  
CABA, Argentina

### **Infectología general (adultos)**

Estaban Nannini, Sanatorio Británico,  
Rosario, pcia. de Santa Fe, Argentina  
Analía Mykietiuik, Instituto Médico  
Platense, La Plata, pcia. de Buenos  
Aires, Argentina

### **Farmacología**

Waldo Bellosi, Hospital Italiano,  
CABA, Argentina

### **Infectología general (pediatría)**

Analía De Cristófano, Hospital  
Italiano, CABA, Argentina  
Rosa Bologna, Hospital Garrahan,  
CABA, Argentina

### **Ciencias sociales**

Ignacio Maglio, Red Bioética  
UNESCO  
Inés Aristegui, Fundación Huésped,  
CABA, Argentina

### **Salud mental**

Norberto Conti, Hospital  
Interdisciplinario Psicoasistencial  
José Tiburcio Borda, CABA,  
Argentina

### Staff técnico

Administración de OJS  
**Betiana Cáceres**

Diagramación  
**Valeria Goldsztein**

Corrección de estilo  
**Laura Efrón**

---

## SUMARIO

### Editoriales

#### **Coinfección VIH-TB en la Argentina: una deuda pendiente en salud pública ..... 4**

Omar Sued y Pablo Avedillo

#### **Tratamiento antirretroviral: lo que viene ..... 8**

Chloe Orkin

### Artículos originales

#### **Detección de agentes virales en líquido cefalorraquídeo en pediatría: 7 años de experiencia ..... 11**

María Juliana Palau, Natalia Treviño, María Paula Eguiguren, Lucía Zaccarello, Sebastián Oderiz, Cecilia Vescina

#### **Adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA en neumonía aguda comunitaria en pacientes en cuidados moderados ..... 17**

Joaquín Ferreira Bacciarini, Angélica Benavente, Mariela Seguezza, Francisco Rodríguez De León, Paulina Brasó

### Comunicaciones breves

#### **Vacunación antineumocócica: un desafío que continúa pendiente ..... 27**

Paula Castro, María Vanesa Durán y Marianela Paula López

#### **Resistencia primaria a inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa en mujeres con VIH en edad fértil y embarazadas ..... 33**

Diego Cecchini, Gustavo Lopardo, Florencia Scarnato, Agustina Fiori, Jimena Nuevo, Clara Villaverde, Macarena Roel, Adriana Sucari, Isabel Cassetti

### Artículo de revisión

#### **Tratamiento preventivo de la tuberculosis en personas viviendo con VIH en Argentina ..... 40**

Fernando Biasutti

### Reportes de caso

#### **Lepra lepromatosa. A propósito de un caso diagnosticado en Tierra del Fuego ..... 48**

Carla Cabrera, Mariela Toledo, Pablo Berenstein, Juan Manuel Márquez

#### **Más allá del síndrome cardiopulmonar: encefalitis parainfecciosa asociada a hantavirus ..... 53**

Alejandrina Guerrero, Micaela Nomdedeu, María José Teruggi, Juan Ignacio Irigoitia, Anabella Erviti, Guillermo Bertoni, Ailén Fernández, Nadia Baldoni, Florencia Otermin, Juan Manuel Poggio

# Coinfección VIH-TB en la Argentina: una deuda pendiente en salud pública

La coinfección tuberculosis (TB) y VIH representa uno de los desafíos más complejos para la salud pública en América Latina y el Caribe, donde la Argentina no es la excepción. En un contexto regional en el que ambas epidemias han mostrado un crecimiento sostenido desde 2015, la interacción entre TB y VIH continúa generando un impacto desproporcionado, particularmente en las poblaciones más vulnerables.

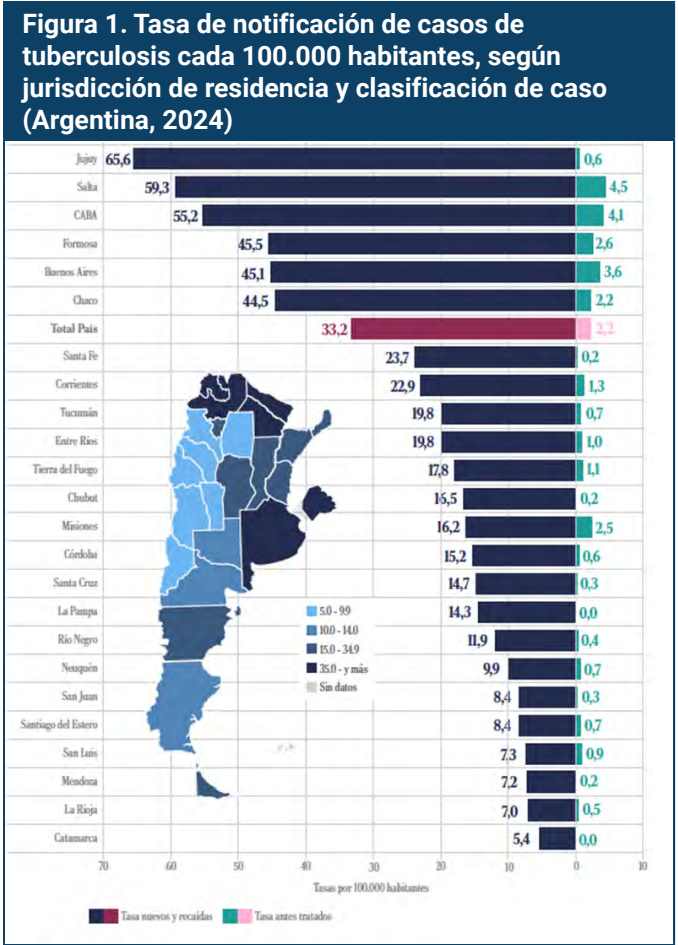
A nivel regional, en 2023 se notificaron más de 342.000 casos de tuberculosis, de los cuales 42.000 (12,3%) correspondieron a personas que viven con VIH. Este grupo representó el 29% de las muertes por TB, lo que evidencia no solo el impacto de la coinfección sino también las fallas estructurales de los sistemas de salud para abordar las complejidades de dos enfermedades prevenibles y tratables (1).

En la Argentina, durante 2024 se declararon 16.647 casos de tuberculosis, lo que representa una tasa de 35 por 100.000 habitantes. Después de una caída de las notificaciones durante la pandemia de COVID-19, desde 2021 se observa un aumento sostenido, con un incremento anual promedio del 11%. Diez distritos, mayormente del norte del país, tienen tasas mayores de 100 por 100.000 habitantes. En 2023 se registraron 825 muertes por tuberculosis, un aumento del 12,6% respecto del año anterior, revertiendo una tendencia descendente desde el año 2000. Dos tercios de las muertes se concentran en Salta, Chaco, Formosa, Jujuy y Buenos Aires. Entre los casos de 2024, solamente un tercio cuenta con documentación de prueba de VIH, con una positividad del 20,8%. Si se considera la positividad de VIH con respecto al total de casos de tuberculosis, el valor es 6,8%. El 8,4% de las muertes se asoció a VIH, aunque es probable que exista un subregistro importante.

El riesgo de desarrollar tuberculosis en personas con VIH depende de la exposición, la carga viral y el valor de CD4. Aquellos con carga viral detectable y CD4 menor de 100 células por mm<sup>3</sup> tienen hasta 40 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis activa, aunque la contribución de la carga viral detectable se ve en todos los niveles de CD4 (3).

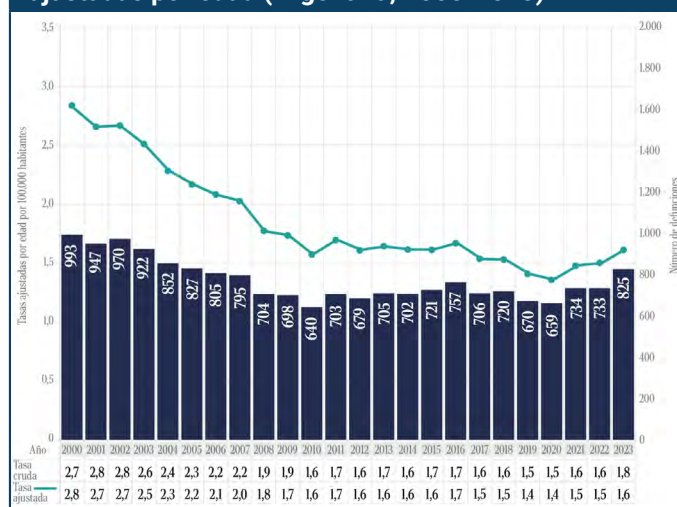
En este contexto, es importante reforzar estos dos conceptos importantes:

- a. Ambas enfermedades se pueden prevenir, detectar tempranamente, tratar y eliminar como un problema de salud pública con las herramientas disponibles.
- b. Las personas con VIH tienen un riesgo muy aumentado de reactivación, progresión a enfermedad activa y mortalidad respecto a otras poblaciones.



Fuente: Boletín N° 8 Tuberculosis y lepra en la Argentina, Año VIII - Marzo de 2025 (2).

**Figura 2. Tasa de mortalidad por tuberculosis, ajustadas por edad (Argentina, 2000-2023)**



Fuente: Boletín N° 8 Tuberculosis y lepra en la Argentina, Año VIII - Marzo de 2025 (2).

Para retomar el camino de la eliminación de la tuberculosis, en particular en personas con VIH, es necesario poner en marcha una serie de acciones, apoyadas por la reciente incorporación de algunas innovaciones. Esto requiere una inversión específica en esta área, mejora de las capacidades (en términos de infraestructura y de recurso humano) y revisión de los procesos y circuitos para mejorar la eficiencia. Una integración efectiva entre los programas de TB y VIH es clave para que se puedan implementar acciones concretas que puedan acelerar el diagnóstico temprano, expandir la profilaxis y brindar un tratamiento efectivo y, de esta manera, reducir la incidencia y las muertes evitables.

Entre las innovaciones que pueden cambiar la trayectoria de la epidemia de tuberculosis podemos mencionar:

- **Tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT):** la profilaxis reduce el riesgo de infección activa en personas con VIH en un 82% en niños y 56% en adultos (4). En Brasil, la implementación de la pauta de tres meses de rifapentina más isoniazida, en una sola toma por semana (3HP), mejoró la finalización de la profilaxis en un 11% (5). Es importante recalcar que las personas con un CD4 menor de 300 células CD4/mm<sup>3</sup> usualmente presentan una PPD anérgica, y son las que más se beneficiarían de esta profilaxis, por lo que sería importante estandarizar el uso de 3HP sin PPD en este grupo (6).

- **Mejoras en las políticas de tamizaje:** el tamizaje es fundamental en sintomáticos respiratorios o personas con riesgo definido (como contactos, personas privadas de libertad, contactos o personas con VIH). Para las personas con VIH, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda varios métodos de tamizaje, como la radiografía de tórax, la proteína C reactiva (>5 mg/ml), o la presencia de alguno de los cuatro síntomas cardinales que deben buscarse en cada consulta (tos, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna). En personas con algún síntoma o con un CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup> se debe ofrecer la prueba de antígeno lipoparabinomano (LAM) en orina y una muestra de esputo para ser procesados con una prueba molecular, lo que incrementa la capacidad diagnóstica. Existen nuevos equipos de radiografía digital móvil con procesamiento de resultados con inteligencia artificial que pueden utilizarse en campañas comunitarias o contextos de encierro.

- **Diagnóstico rápido de la TB:** la OPS recomienda abandonar la baciloscopía y el cultivo de rutina y utilizar las pruebas moleculares rápidas en el punto de atención como la primera prueba diagnóstica. En personas con VIH, la prueba Xpert MTB Ultra es mucho más sensible que la baciloscopía y permite un diagnóstico mucho más rápido que los cultivos. Esta prueba, en combinación con la prueba de LAM, permite identificar la tuberculosis en un 90% de los casos. El LAM en personas VIH con síntomas o inmunodeficiencia se considera equivalente a un diagnóstico microbiológico.

Estas herramientas están disponibles a precios asequibles en el fondo estratégico de la Organización Panamericana de la Salud. Hay prácticas epidemiológicas ya conocidas y muy efectivas para el control de la tuberculosis, como el análisis de los datos para la acción, el catastro de los contactos, la búsqueda activa en grupos y zonas de alta incidencia, medidas de apoyo económico, nutricional y social y esfuerzos para la revinculación de las personas que discontinúan el tratamiento. La combinación de las innovaciones a estas medidas tradicionales puede cambiar la trayectoria de la epidemia.

En América Latina, la coinfección TB-VIH no es solo un problema médico, es un reflejo de las inequidades estructurales, y la Argentina tiene la oportunidad de

liderar una respuesta regional más justa, integrada y efectiva. Pero para lograrlo es necesario el compromiso de todos.

**Omar Sued** 

Asesor regional de atención y tratamiento de VIH  
Organización Panamericana de la Salud, Washington  
DC, Estados Unidos

**Pablo Avedillo** 

Asesor regional de tuberculosis  
Organización Panamericana de la Salud, Washington  
DC, Estados Unidos

---

Los autores son empleados de la Organización Panamericana de la Salud. Los autores son responsables de las opiniones expresadas en esta publicación, que no representan necesariamente las decisiones ni las políticas de la organización.

## Referencias

1. Situación de la tuberculosis en las Américas, disponible en <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-americas>.
2. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2025. Boletín N° 8 *Tuberculosis y lepra en la Argentina*, Año VIII - Marzo de 2025. Disponible en [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin-8\\_tbc-260325.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin-8_tbc-260325.pdf)
3. Atkinson, A., Kraus, D., Banholzer, N., Miro, J. M., Reiss, P., Kirk, O., et al. HIV replication and tuberculosis risk among people living with HIV in Europe: A multicohort analysis, 1983-2015. *PloS one*, 19(10), e0312035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312035>
4. Silva Júnior, J. N. B., Leal, G. D. C., Ferreira, Q. R., Andrade, L. K. A., Ballester, J. G. A., Santos, V. S., et al. (2025). Effectiveness of tuberculosis preventive treatment on disease incidence among people living with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 20(8), e0330208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330208>
5. Cola, J. P., Santos, G. S. D., Souza, F. M., Sales, C. M. M., Moura, H. S. D., Arcêncio, R. A., et al. (2025). Efeito do esquema 3HP na conclusão do tratamento preventivo da tuberculose em pessoas que vivem com HIV: uma coorte retrospectiva no Brasil. *Cadernos de saude publica*, 41(9), e00231024. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT231024>
6. Santin, M., Casas, S., Saumoy, M., Andreu, A., Moure, R., Alcaide, F., Ferrer, E., & Podzamczar, D. (2011). Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 69(1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.09.005>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

# HIV-TB co-infection in Argentina: an unresolved public health issue

Tuberculosis (TB) and HIV co-infection represents one of the most complex challenges for public health in Latin America and the Caribbean, and Argentina is no exception. In a regional context where both epidemics have shown sustained growth since 2015, the interaction between TB and HIV continues to have a disproportionate impact, particularly on the most vulnerable populations.

At the regional level, more than 342,000 cases of tuberculosis were reported in 2023, of which 42,000 (12.3 %) were among people living with HIV. This group accounted for 29 % of TB deaths, highlighting not only the impact of co-infection but also the structural failures of health systems to address the complexities of two preventable and treatable diseases (1).

In Argentina, 16,647 cases of tuberculosis were reported in 2024, representing a rate of 35 per 100,000 population. After a drop in reporting during the COVID-19 pandemic, a steady increase has been observed since 2021, with an average annual increase of 11 %. Ten districts, mostly in the north of the country, have rates higher than 100 per 100,000 inhabitants. In 2023, there were 825 deaths from tuberculosis, an increase of 12.6 % over the previous year, reversing a downward trend since 2000. Two-thirds of deaths are concentrated in Salta, Chaco, Formosa, Jujuy, and Buenos Aires. Among the cases in 2024, only one-third have HIV test documentation, with a positivity rate of 20.8 %. If HIV positivity is considered in relation to the total number of tuberculosis cases, the figure is 6.8 %. 8.4 % of deaths were associated with HIV, although there is likely to be significant underreporting.

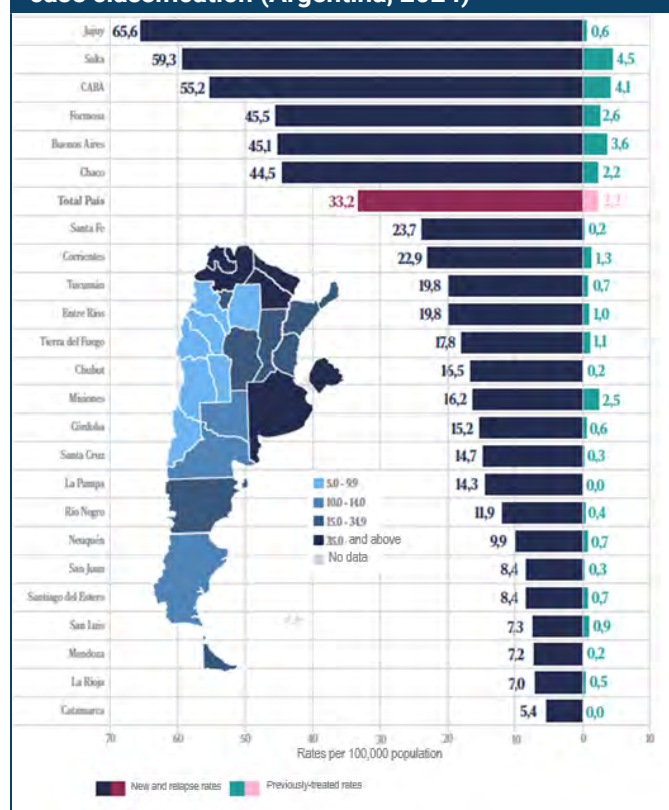
The risk of developing tuberculosis in people with HIV depends on exposure, viral load, and CD4 count. Those with detectable viral load and CD4 counts below 100 cells per mm<sup>3</sup> have up to a 40-fold increased

risk of developing active tuberculosis, although the contribution of detectable viral load is seen at all CD4 levels (3).

In this context, it is important to reinforce these two important concepts:

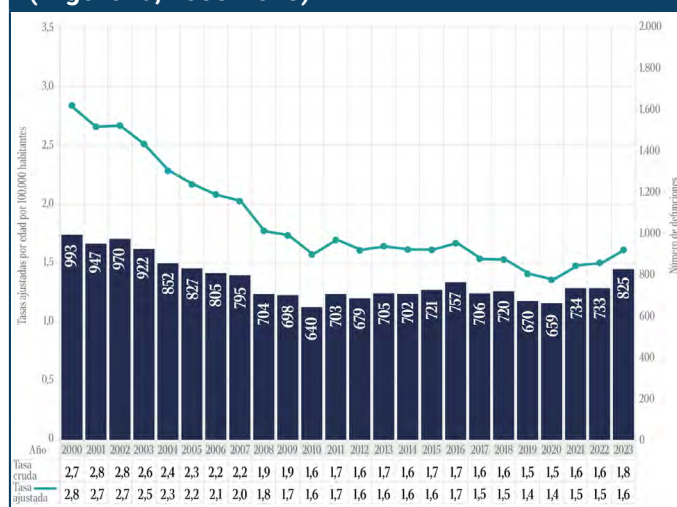
- Both diseases can be prevented, detected early, treated, and eliminated as a public health problem with the tools available.
- People with HIV have a significantly increased risk of reactivation, progression to active disease, and mortality, compared to other populations.

**Figure 1. Tuberculosis case reporting rate per 100,000 population, by jurisdiction of residence and case classification (Argentina, 2024)**



Source: Bulletin No. 8, Tuberculosis and leprosy in Argentina, Year 8 - March 2025 (2).

**Figure 2. Tuberculosis mortality rate, age-adjusted (Argentina, 2000-2023)**



Source: Bulletin No. 8, Tuberculosis and leprosy in Argentina, Year 8 - March 2025 (2).

To get back on track toward eliminating tuberculosis, particularly in people with HIV, a series of actions must be implemented, supported by the recent incorporation of some innovations. This requires specific investment in this area, improvement of capabilities (in terms of infrastructure and human resources), and review of processes and circuits to increase efficiency. Effective integration between TB and HIV programs is key to implementing concrete actions that can accelerate early diagnosis, expand prophylaxis, and provide effective treatment, thereby reducing incidence and preventable deaths.

Among the innovations that could change the course of the tuberculosis epidemic, we can mention:

- Tuberculosis preventive treatment (TPT):** Prophylaxis reduces the risk of active infection in people with HIV by 82 % in children and 56 % in adults (4). In Brazil, the implementation of the 3-month regimen of rifapentine plus isoniazid, in a single dose per week (3HP), improved the completion of prophylaxis by 11 % (5). It is important to emphasize that individuals with a CD4 count below 300 CD4 cells/mm<sup>3</sup> usually have an anergic PPD and would benefit most from this prophylaxis. Therefore, it would be important to standardize the use of 3HP without PPD in this group (6).
- Improvements in screening policies:** Screening is essential for people with respiratory symptoms or those at defined risk (such as contacts, incarcerated individuals, or people with HIV). For people with HIV, the Pan American Health Organization (PAHO) recommends several screening methods, such as chest X-rays, C-reactive protein (>5 mg/mL), or the presence of any of the four cardinal symptoms that should be checked for at each visit (cough, fever, weight loss, or night sweats). People with symptoms or a CD4 count below 200 cells/mm<sup>3</sup> should be offered lipoarabinomannan (LAM) antigen testing in urine and a sputum sample for molecular testing, which increases diagnostic capacity. There is new mobile digital radiography equipment with artificial intelligence-based results processing that can be used in community campaigns or confinement settings.
- Rapid TB diagnosis:** PAHO recommends abandoning routine smear microscopy and culture and using rapid molecular point-of-care tests as the first diagnostic test. In people with HIV, the Xpert MTB Ultra test is much more sensitive than smear microscopy and allows for a much faster diagnosis than cultures. This test, in combination with the LAM test, can identify tuberculosis in 90 % of cases. LAM in HIV-positive individuals with symptoms or immunodeficiency is considered equivalent to a microbiological diagnosis.

These tools are available at affordable prices from the Pan American Health Organization's strategic fund. There are well-known and highly effective epidemiological practices for controlling tuberculosis, such as data analysis for action, contact tracing, active search in high-incidence groups and areas, economic, nutritional, and social support measures, and efforts to re-engage people who discontinue treatment. Combining innovations with these traditional measures can change the course of the epidemic.

In Latin America, TB-HIV co-infection is not just a medical problem, it reflects the structural inequalities, and Argentina has the opportunity to lead a more equitable, integrated, and effective regional response. But to achieve this, everyone's commitment is necessary.

**Omar Sued** 

Regional advisor on HIV care and treatment  
Pan American Health Organization, Washington, D.C.,  
United States

**Pablo Avedillo** 

Regional advisor on tuberculosis  
Pan American Health Organization, Washington, D.C.,  
United States

---

The authors are employees of the Pan American Health Organization. The authors are responsible for the opinions expressed in this publication, which do not necessarily represent the decisions or policies of the organization.

## Referencias

1. Situation of Tuberculosis in the Americas, available at <https://www.paho.org/en/topics/tuberculosis/situation-tuberculosis-americas>.
2. Directorate for Response to HIV, STIs, Viral Hepatitis, and Tuberculosis, Ministry of Health of the Argentine Nation, 2025. Bulletin No. 8, *Tuberculosis and leprosy in Argentina*, Year 8 - March 2025. Available at [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin-8\\_tbc-260325.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin-8_tbc-260325.pdf)
3. Atkinson, A., Kraus, D., Banholzer, N., Miro, J. M., Reiss, P., Kirk, O., et al. HIV replication and tuberculosis risk among people living with HIV in Europe: A multicohort analysis, 1983-2015. *PloS one*, 19(10), e0312035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312035>
4. Silva Júnior, J. N. B., Leal, G. D. C., Ferreira, Q. R., Andrade, L. K. A., Ballesterio, J. G. A., Santos, V. S., et al. (2025). Effectiveness of tuberculosis preventive treatment on disease incidence among people living with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 20(8), e0330208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330208>
5. Cola, J. P., Santos, G. S. D., Souza, F. M., Sales, C. M. M., Moura, H. S. D., Arcêncio, R. A., et al. (2025). Efeito do esquema 3HP na conclusão do tratamento preventivo da tuberculose em pessoas que vivem com HIV: uma coorte retrospectiva no Brasil. *Cadernos de saude publica*, 41(9), e00231024. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT231024>
6. Santin, M., Casas, S., Saumoy, M., Andreu, A., Moure, R., Alcaide, F., Ferrer, E., & Podzamczar, D. (2011). Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 69(1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.09.005>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

# Tratamiento antirretroviral: lo que viene

La mayoría de las personas que viven con el virus del VIH y acceden y adhieren al tratamiento antirretroviral (TAR) oral pueden gozar de una esperanza de vida normal. Sin embargo, el estigma (el recordatorio diario de su condición y el miedo a revelarla), el olvido y la incomodidad de tomar pastillas a diario siguen siendo barreras para el éxito del TAR en algunas personas (1). Existe un gran interés por las modalidades de tratamiento de acción prolongada, y en 2021 se autorizó el uso del primer régimen completo de inyecciones intramusculares de acción prolongada (cada dos meses) para personas con supresión viral. El mismo se compone de un nuevo inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) llamado cabotegravir y rilpivirina, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI). Las personas que lo toman lo prefieren al tratamiento oral diario, con altos índices de satisfacción y bajas tasas de abandono. Se ha demostrado que la eficacia es similar a la del tratamiento antirretroviral oral diario, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. No obstante, la barrera genética a la resistencia es menor y, cuando se produce un fallo virológico, es muy común la resistencia a una o a ambas clases de fármacos (2). Administrar inyecciones cada dos meses requiere mucho trabajo por parte de los profesionales de la salud y la aceptación no ha sido tan alta como se esperaba, principalmente porque no se presenta como una opción universal. Los datos sobre el uso fuera de lo indicado en personas que no presentan supresión viral son limitados.

Los estudios realizados en los Estados Unidos tras la autorización y el uso de cabotegravir/rilpivirina han puesto de manifiesto el interés por otras opciones de acción prolongada (como ser inyecciones cada seis meses), así como también una mayor flexibilidad respecto a la forma de administración, con una marcada preferencia por los tratamientos que pueden administrarse en el domicilio. La terapia oral semanal también ha surgido como una opción de gran relevancia para las personas que no desean recibir inyecciones.

Cabe destacar que los tratamientos frente al VIH en fase de desarrollo solo contienen regímenes de dos fármacos. El concepto de “menos es más” parece haberse adoptado de forma universal en el diseño de futuros tratamientos. También vale mencionar que ninguna de las opciones en fase de desarrollo incluye actualmente un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). El tenofovir y la lamivudina, ambos INTI, constituyen en conjunto la base del tratamiento de la hepatitis B en personas con infección crónica por este virus. Esto significa que, en el futuro, las personas que tengan coinfección VIH-hepatitis B y que tomen estos regímenes sin INTI también tendrán que tomar terapia oral además de su terapia contra el VIH.

Dos nuevas combinaciones de biterapia oral diaria se encuentran en fase avanzada (fase III) de desarrollo clínico (3). La primera es una formulación combinada de doravirina (INNTI) e islatravir, el primer inhibidor nucleósido de la translocación de la transcriptasa inversa (INTTI). Los estudios MK 8591-051 y 052 han alcanzado las 48 semanas mostrando una eficacia y seguridad similares a la de otros TAR orales o bictegravir/emtricitabina/tenofovir, respectivamente, sin resistencia emergente y sin efectos adversos sobre los parámetros inmunitarios. El otro régimen oral diario es una formulación combinada de bictegravir y lenacapavir (el primer inhibidor de la cápside) (3). El ensayo Artistry-2 evaluó esta combinación en una población con supresión virológica, pero con resistencia previa y experiencia en tratamientos antirretrovirales. Un estudio de fase II con alrededor de 50 participantes por rama mostró resultados no inferiores a los de quienes continuaron con su terapia anterior. Se están llevando a cabo estudios de fase III.

Las terapias orales semanales también se encuentran en fase III de desarrollo (3). Se ha demostrado que el comprimido oral semanal en fase de investigación islatravir/lenacapavir no fue inferior al comparador oral a la semana 96. Los estudios ISLEND 1-2 de fase III darán a conocer sus resultados en breve. Es importante destacar que un ensayo de fase II de otra terapia semanal candidata que comprende el INSTI GS 1720 y el inhibidor de la cápside GS 4172 se ha interrumpido definitivamente debido al deterioro de los parámetros inmunitarios, por lo que no se seguirá adelante con ese régimen.

Actualmente existe una terapia inyectable de acción ultra prolongada, el lenacapavir, que se administra cada

seis meses mediante una inyección subcutánea. En la PrEP ha tenido mucho éxito como agente único, pero para el tratamiento requiere un agente complementario. En personas sin otras opciones de tratamiento se ha utilizado como complemento de la terapia oral de base optimizada (3), con excelentes resultados en quienes están dispuestos y son capaces de seguir la terapia oral de base. Actualmente no existe ningún agente complementario de este tipo. Otros compuestos inyectables se encuentran en fase inicial de desarrollo clínico, como el VH499 (un inhibidor de la cápside), el GS 6212 (un INSTI) y el GS 1614 (un INTTI), que se administran en dosis variables cada dos y tres meses, respectivamente. En base a modelos farmacocinéticos se han planificado ensayos para evaluar una nueva formulación de cabotegravir y rilpivirina cada cuatro meses.

Otros posibles complementos del lenacapavir son los inhibidores de la entrada, como los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs). Estos fármacos presentan varias limitaciones importantes, ya que requieren pruebas de susceptibilidad antes de su uso y deben administrarse en forma de infusión (3). En un pequeño estudio se ha evaluado el uso de lenacapavir junto con dos bNAbs, znlirivimab y terapovimab. Pero al día de la fecha, los bNAbs son experimentales y no se utilizarán en la clínica por un largo tiempo.

Es necesario continuar con el desarrollo de fármacos para mejorar las opciones de tratamiento de las personas que viven con el virus del VIH.

**Chloe Orkin** 

*Queen Mary University of London*

---

## Referencias

1. Perspectives of People With HIV on Implementing Long-acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in Clinics and Community Settings in the United Kingdom: Results From the Antisexist, Antiracist, Antiageist Implementing Long-acting Novel Antiretrovirals Study (Perspectivas de las personas con VIH sobre la implementación del cabotegravir de acción prolongada más rilpivirina en clínicas y entornos comunitarios en el Reino Unido: resultados del estudio antisexistista, antirracista y antiedadista para la implementación de nuevos antirretrovirales de acción prolongada). Orkin et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volumen 80, Edición 5, 15 de mayo de 2025, Páginas 1103–1113, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae523>
2. Long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in observational cohort studies: A systematic review on virological failure, resistance and re-suppression outcomes in virally suppressed individuals living with HIV (Cabotegravir y rilpivirina inyectables de acción prolongada en estudios de cohortes observacionales: revisión sistemática sobre los resultados de fallo virológico, resistencia y resupresión en personas con VIH con supresión viral). Ring et al. *HIV Medicine*, Volumen 26, Edición 8, agosto de 2025, Páginas 1267-1288. <https://doi.org/10.1111/hiv.70057>
3. From antiretrovirals to curative therapies: Current developments in HIV treatment and prevention (De los antirretrovirales a las terapias curativas: avances actuales en el tratamiento y la prevención del VIH). Mundlia et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volumen 300, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118190>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## Antiretroviral treatment: what is coming

Most people living with HIV who can access and take oral anti-retroviral therapy (ART) can enjoy a normal life expectancy. However, stigma (daily reminder of status and fear of disclosure), forgetting and the inconvenience of daily pills remain barriers to successful ART for some people (1). There is significant interest in longer-acting treatment modalities and the first ever complete long-acting (2-monthly) intramuscular injectable regimen for people who are virally suppressed was licensed for use in 2021. It consists of a novel integrase strand transfer inhibitor (INSTI) called cabotegravir, and rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). People who take it prefer it to daily oral therapy with high rates of treatment satisfaction and the discontinuation rates are low. The efficacy has been shown to be similar to that of daily oral ART in both clinical trials and clinical practice. However, the genetic barrier to resistance is lower and when virological failure occurs, single or dual class resistance is very common (2). Providing 2-monthly injections is labour-intensive for clinicians and uptake has not been as high as expected, mainly because it is not presented as an option universally. Data of off-license use in people who are not-virally suppressed are limited.

Interest studies performed in the US subsequent to the license and use of cabotegravir and rilpivirine have shown interest in longer-acting injections (i.e. 6 monthly), which can be given at home. There was a clear focus on greater leeway in the timing of injections and in the mode of delivery, with a strong preference for therapies that can be given at home. Weekly oral therapy has also emerged as something that is of significant interest to people who don't want to receive injections.

It is notable that the future HIV pipeline only contains two-drug regimens. The concept of 'less-is-more' seems to have been universally adopted in future drug development. It is also noteworthy that none of the options under development currently include a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI). The NRTI's tenofovir and lamivudine together form the

basis of hepatitis B treatment for people with chronic hepatitis infection. This means that in the future people living with HIV and chronic hepatitis B who take these NRTI-free regimens will also need to take oral therapy in addition to their HIV therapy.

Two novel daily oral 2-drug ART combinations are in late phase (phase 3) (3) clinical development. The first is co-formulated doravirine (an NNRTI) and islatravir -the first nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor (NRTTI). Two studies (MK 8591-051 and 052) have reached 48 weeks. Results showed similar efficacy and safety to all oral ART or bictegravir/emtricitabine/tenofovir respectively) with no emergent resistance and no adverse effect on immune parameters. The other new daily oral regimen is co-formulated bictegravir and lenacapavir (the first ever capsid inhibitor)(3). The Artistry-2 trial evaluated this combination in a population who were virally suppressed but had very high rates of prior resistance and treatment experience. A phase 2 study with around 50 participants per arm, showed non-inferior results to those who continued their previous therapy. Phase 3 studies are underway.

Weekly oral therapies are also in phase 3 development (3). The investigational weekly oral tablet islatravir/lenacapavir has been shown to be non-inferior to the oral comparator out to 96 weeks. The ISLEND 1-2 phase 3 studies will shortly report their findings. Importantly, a phase 2 trial of another candidate weekly therapy comprising the INSTI GS 1720 and the capsid inhibitor (GS 4172) has been permanently discontinued due to declines in immune parameters and that regimen will not be pursued.

One ultra long-acting injectable therapy currently exists, lenacapavir which is dosed 6 monthly as a subcutaneous injection. In PrEP it has been highly successful as a single agent, however for treatment it requires a partner agent. In people with no other treatment options it has been used as an adjunct to optimised background (3) oral therapy to excellent effect in those who are willing and able to take the oral background therapy. Currently no such partner exists. Other injectable compounds are in early clinical development -namely such as VH499 (a capsid inhibitor), GS 6212 (an INSTI) , GS 1614 (an NRTTI) are variably dosed 2-monthly and 3-monthly respectively. Based on pharmacokinetic modelling, trials evaluating a new 4-monthly formulation of cabotegravir and rilpivirine 4 monthly are planned.

Other potential partners for lenacapavir include entry inhibitors such as broadly neutralising antibodies (bNAbs). These drugs have several major limitations—namely they require susceptibility testing before use and they must be given as infusions (3). This limits their potential for implementation. A small study using lenacapavir plus two BnAbs zinlirivimab and terapovimab have been evaluated in a small study. bNAbs are experimental and will not be used in the clinic for a long time.

Ongoing drug development is needed to improve options for people living with HIV.

**Chloe Orkin** 

*Queen Mary University of London*



## Referencias

1. *Perspectives of People With HIV on Implementing Long-acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in Clinics and Community Settings in the United Kingdom: Results From the Antisexist, Antiracist, Antiageist Implementing Long-acting Novel Antiretrovirals Study.* Orkin et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 80, Issue 5, 15 May 2025, Pages 1103–1113, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae523>
2. *Long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in observational cohort studies: A systematic review on virological failure, resistance and re-suppression outcomes in virally suppressed individuals living with HIV.* Ring et al. *HIV Medicine* Volume 26, Issue 8, August 2025, Pages 1267-1288. <https://doi.org/10.1111/hiv.70057>
3. *From antiretrovirals to curative therapies: Current developments in HIV treatment and prevention.* Mundlia et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 300, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118190>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Detección de agentes virales en líquido cefalorraquídeo en pediatría: 7 años de experiencia<sup>a</sup>

María Juliana Palau <sup>ID</sup>, Natalia Treviño <sup>ID</sup>, María Paula Eguiguren <sup>ID</sup>, Lucía Zaccarello <sup>ID</sup>, Sebastián Oderiz <sup>ID</sup>, Cecilia Vescina <sup>ID</sup>.

## RESUMEN

El diagnóstico de las meningoencefalitis y encefalitis virales es un desafío frecuente en pediatría. El establecimiento de la etiología vírica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es importante porque permite orientar el tratamiento y evitar el uso innecesario de antibióticos. Diseñamos un estudio retrospectivo con el objetivo de describir la frecuencia de distribución de agentes virales detectados en líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños con sospecha de meningoencefalitis/encefalitis viral, valorar el porcentaje de detección de HSV1-2 en segunda punción lumbar ante primer resultado negativo y correlacionar con el estudio citofisicoquímico. Se analizaron muestras de LCR tomadas en el período abril 2017 a febrero 2024 de 590 pacientes internados con PCR multiplex Panel meningitis/encefalitis (FilmArray, Biofire Diagnostics) y técnicas comerciales para HSV1-2. En 17% de las muestras fue detectado al menos un agente viral, con mayor frecuencia de enterovirus: 10,8%, herpes humano-6: 3,9% y HSV 1: 1,9%. Los pacientes con PCR detectable presentaron meningoencefalitis: 53% y encefalitis 19%. En 22% casos se asociaron a otras patologías. Todas las segundas muestras (40/590) analizadas para HSV1-2 fueron negativas. Los citofisicoquímicos no presentaron diferencias entre los casos de encefalitis herpética y no herpética.

**Palabras clave:** meningoencefalitis viral, encefalitis herpética, líquido cefalorraquídeo, virus herpes simple, diagnóstico viral.

Sala de Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica", La Plata, Argentina.

Domicilio postal: 471 n°3944, City Bell, Argentina.  
mjulianapalau@gmail.com.

**Recibido:** 4/5/25 **Aceptado:** 17/11/25

## Introducción

Las meningoencefalitis y encefalitis virales requieren de un diagnóstico etiológico rápido para diferenciarlas de otras patologías del sistema nervioso central e instaurar un tratamiento adecuado. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el gold estándar para detectar los agentes etiológicos virales más frecuentes (1). Sin embargo, según diversos reportes, el virus herpes simple (HSV) puede presentar entre un 4-30% de falsos negativos en las primeras 24-48 horas del inicio de síntomas (2, 3, 4).

En la actualidad, se utilizan con frecuencia métodos moleculares en formato multiplex que permiten analizar el LCR en búsqueda de los patógenos virales más frecuentes, en forma conjunta con otros agentes bacterianos y fúngicos. Diversos trabajos se han publicado demostrando la alta sensibilidad y especificidad de estos y sus beneficios en cuanto a la facilidad y rapidez de procesamiento de las muestras (5, 6, 7).

Los objetivos de este trabajo son describir la frecuencia de distribución de agentes virales detectados en LCR de niños con sospecha de meningoencefalitis y encefalitis viral, estratificado por edad; valorar el porcentaje de detección de HSV1 y HSV2 en segunda punción lumbar ante primer resultado negativo, y correlacionar con el estudio citofisicoquímico (CFQ).

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo en el periodo abril 2017 a febrero de 2024. Se analizaron muestras de LCR de pacientes internados con sospecha de meningoencefalitis/encefalitis virales con PCR multiplex Panel meningitis/encefalitis (FilmArray, Biofire Diagnostics). En pacientes con sospecha de encefalitis herpética y resultado negativo se realizó PCR comercial para HSV1 y HSV 2 en una segunda muestra. Las historias clínicas y datos de laboratorio se obtuvieron de los sistemas informáticos de la institución. Se hizo un análisis estadístico descriptivo. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes o conteos en tablas de frecuencia. Las variables cuantitativas continuas se presentaron con medianas y rangos intercuartílicos.

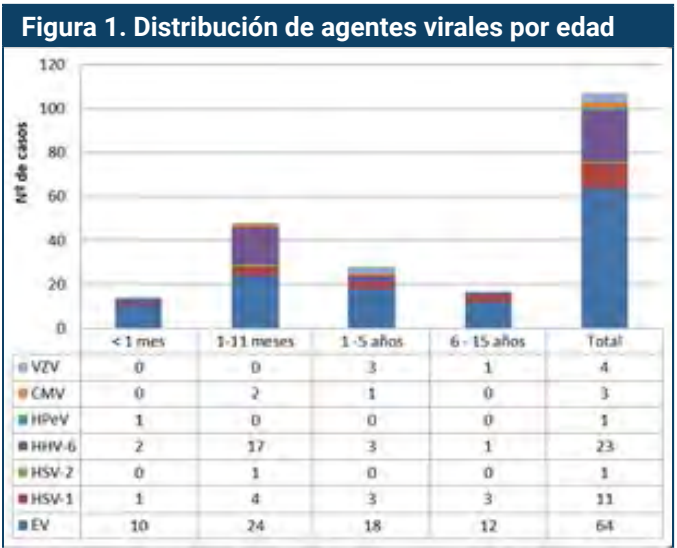
## Resultados

Se analizaron muestras de LCR de 590 pacientes, en 103 (17%) de ellas fue detectado al menos un agente viral, 5/103 fueron codetecciones. La frecuencia de detección fue la siguiente:

- Enterovirus (EV): 64/590 (10,8%)
- Herpes humano-6 (HH-6): 23/590 (3,9%)
- HSV1: 11/590 (1,9%), HSV2: 1/590 (0,2%)
- Varicela zóster 4/590 (0,7%)
- Citomegalovirus 3/590 (0,5%)
- Parechovirus 1/590 (0,2%)

Las codetecciones fueron en 2 casos EV/HH-6, 2 HSV 1/HH-6 y 1 EV/*Haemophilus influenzae*.

La distribución de agentes virales por edad se observa en la Figura 1.



VZV: Virus varicela zóster, CMV: Citomegalovirus, HPeV: Parechovirus humano, HH-6: Herpes virus humano 6, HSV-2: Herpes simple 2, HSV-1: Herpes simple 1, EV: Enterovirus

Se realizó revisión de historias clínicas de 102 de 103 pacientes, con resultados detectables para al menos un agente viral. Se excluyó un paciente por falta de datos.

Los pacientes con PCR detectable presentaron principalmente meningoencefalitis: 51% (52/102) y encefalitis 19% (19/102). En ocho casos la detección se realizó en contexto de patologías neurológicas de base (cuatro epilepsia, tres síndrome convulsivo y uno mielomeningocele). En 8% de los casos en el curso de otras patologías graves de causas infecciosas (tres varicela, uno neumonía, uno parotiditis, uno sepsis) y no infecciosas (uno dermatosis).

En siete casos los pacientes presentaban enfermedades de base e inmunocompromiso (tres leucemias agudas, un tumor, uno inmunodeficiencia congénita, uno síndrome de West y uno coartación aórtica). En seis casos el diagnóstico al ingreso fue síndrome febril sin foco, todos ellos menores de tres meses de edad con LCR alterado. Un caso ingresó por presentar ataxia y un síndrome de Guillain-Barré. Los detalles se observan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con PCR detectable**

	HSV-1	HSV-2	CMV	EV	HH-6	HPeV	VZV	Codetecciones	Total
Meningoencefalitis				46	4			2	52
Encefalitis	8	1		3	5	1		1	19
Asociados a otras patologías	1			2	3		2		8
Con patologías neurológicas de base				3	5				8
Pacientes con enfermedad de base			2	2	1		2		7
Síndrome febril sin foco*				4				2	6
Ataxia					1				1
Síndrome de Guillain-Barré				1					1
	9	1	2	61	19	1	4	5	102

VZV: Virus varicela zóster, CMV: Citomegalovirus, HPeV: Parechovirus humano, HH-6: Herpes virus humano 6, HSV-2: Herpes simple 2, HSV-1: Herpes simple 1, EV: Enterovirus

\*con LCR alterado.

En 40/487 (8%) pacientes con un resultado inicial negativo pero que cumplían criterios clínicos de encefalitis, según el Consenso Internacional de Encefalitis (8, 9), se realizó una segunda punción lumbar. Todas las segundas muestras analizadas para HSV1 y HSV2 fueron negativas.

Se compararon los valores de los CFQ de los LCR de un subgrupo de 49 pacientes con sospecha de encefalitis herpética (primera punción), no encontrándose diferencias entre aquellos con PCR detectable para HSV1 y HSV2 de los no detectables (Tabla 2).

**Tabla 2. CFQ de los pacientes con sospecha de EH**

Variable	n(%) o mediana (Q1-Q3)	
	Detectado (n=11)	No detectado (n=38)
Recuento celular (células/mm <sup>3</sup> )	95 (20-198)	37(2-185)
Proteínas (g/L)	0,76 (0,3-1,04)	0,5 (0,24-0,87)
Patológico*	10 (90%)	25 (66%)

\*LCR Patológico: proteínas o recuento celular alterado de acuerdo a los valores normales para la edad.

## Conclusión

El mayor número de detecciones se observó en menores de un año. El agente viral detectado con mayor frecuencia fue EV en todos los grupos etarios, generalmente asociado a meningoencefalitis. En general este agente se presenta de forma benigna y autolimitada (10).

El HH-6 fue el segundo en frecuencia; sin embargo, su hallazgo se debe valorar según la clínica del paciente (11). En cuatro casos fue codetectado con otros virus. El HSV fue el tercer agente etiológico en frecuencia, siendo detectado, en todos los casos, en la muestra tomada inicialmente.

Los citofisicoquímicos no presentaron diferencias entre los casos de encefalitis herpética y no herpética, por lo que los valores encontrados en el LCR no permitirían predecir la naturaleza de la encefalitis.

## Discusión

La PCR en LCR se ha convertido en la herramienta más importante para detectar infecciones virales del SNC. Sin embargo, la aplicación clínica de este método requiere un conocimiento detallado de las limitaciones y fortalezas diagnósticas, lo que, a su vez, depende del grupo de pacientes estudiados y de la epidemiología local.

En pediatría, los métodos actuales en formato multiplex permiten obtener resultados en corto plazo para la detección de los patógenos más frecuentes, para poder instaurar el tratamiento adecuado. Sin embargo, es necesario ampliar los estudios con otros virus productores de encefalitis en nuestra región, como son las arbovirosis (12).

En relación a los virus herpes simple, es importante hacer estudios más exhaustivos y con mayor cantidad de pacientes para poder minimizar los casos en los que es necesario realizar una nueva punción lumbar.

.

## Referencias

1. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Nov;80(3):207-15.
2. de Montmollin E, Dupuis C, Jaquet P, Sarton B, Sazio C, Susset V, Conrad M, Argaud L, Demeret S, Tadié JM, Barbier F, Wolff M, Timsit JF, Visseaux B, Sonnevile R; ENCEPHALITICA Study Group. Herpes Simplex Virus Encephalitis With Initial Negative Polymerase Chain Reaction in the Cerebrospinal Fluid: Prevalence, Associated Factors, and Clinical Impact. *Crit Care Med*. 2022 Jul 1;50(7): 643-648.
3. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al; Infectious Diseases Society of America: The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303–327
4. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 2007; 119:e399–407.
5. Vila J, Bosch J, Muñoz-Almagro C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020 Apr 25:S0213-005X(20)30168-3.
6. Graf EH, Farquharson MV, Cárdenas AM. Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan;87(1):92-94.
7. Kitagawa D, Kitano T, Uchihara Y, Ando T, Nishikawa H, Suzuki R, Onaka M, Kasamatsu T, Shiraishi N, Takemoto K, Sekine M, Suzuki S, Suzuki Y, Nakano A, Nakano R, Yano H, Yoshida S, Kawahara M, Maeda K, Nakamura F. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Test in Patients With Meningitis or Encephalitis. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Dec 18;10(12)
8. Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A. State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2023 Sep 11;77(5):e14-e33.
9. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1114–28.
10. Cisterna Daniel M., Palacios Gustavo, Rivero Karina, Girard Daniela, Lema Cristina, Freire María Cecilia. Epidemiología de los enterovirus asociados a enfermedades neurológicas. *Medicina (B.Aires)* ; 67(2): 113-119, 2007.
11. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 14;67(7):1125-1128.
12. Bastos MS, Lessa N, Naveca FG, Monte RL, Braga WS, Figueiredo LT, Ramasawmy R, Mourão MP. Detection of Herpesvirus, Enterovirus, and Arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the Western Brazilian Amazon. *J Med Virol*. 2014 Sep;86(9):1522-7. doi: 10.1002/jmv.23953. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24760682.

**Detection of viral agents in cerebrospinal fluid in pediatrics: 7 years of experience**

The diagnosis of viral meningoencephalitis and encephalitis is a frequent challenge in pediatrics and the establishment of viral etiology by polymerase chain reaction (PCR) is important because it allows guiding treatment and avoiding the unnecessary use of antibiotics. We designed a retrospective study with the aim of describing the frequency of distribution of viral agents detected in cerebrospinal fluid (CSF) of children with suspected meningoencephalitis/viral encephalitis, assessing the percentage of HSV1-2 detection in second lumbar puncture when the first result was negative and correlating with the cytophysicochemical study. CSF samples collected in the period April 2017 to February 2024 from 590 hospitalized patients were analyzed with multiplex PCR Meningitis/Encephalitis Panel (FilmArray, Biofire Diagnostics) and commercial techniques for HSV1-2. At least one viral agent was detected in 17% of the samples, with the highest frequency of Enterovirus: 10.8%, Human Herpes-6: 3.9% and HSV1: 1.9%. Patients with detectable PCR presented meningoencephalitis: 53% and encephalitis 19%. In 22% of cases they were associated with other pathologies. All second samples (40/590) tested for HSV1-2 were negative. Cytophysicochemical tests showed no differences between cases of herpetic and non-herpetic encephalitis..

**Key words:** Viral meningoencephalitis, Herpetic encephalitis, Cerebrospinal fluid, Herpes simplex virus, Viral diagnosis.







Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA en neumonía aguda comunitaria en pacientes en cuidados moderados

Joaquín Ferreira Bacciarini<sup>1</sup> , Angélica Benavente<sup>2</sup> , Mariela Seguezza<sup>3</sup> , Francisco Rodríguez De León<sup>4</sup> , Paulina Brasó<sup>5</sup> 

## RESUMEN

**Introducción:** Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) utilizan flujogramas basados en evidencia para estandarizar el manejo de infecciones. Su implementación es poco evaluada, limitando la validación de su impacto.

**Objetivo:** Evaluar la adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) hospitalizados en cuidados moderados de un centro de tercer nivel.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo (abril-diciembre 2024) en 50 pacientes inmunocompetentes  $\geq 18$  años con NAC hospitalizados en cuidados moderados. Se analizaron 6 indicadores de adecuación (selección empírica, dosis, tiempo hasta la primera dosis  $< 4$  horas, ajuste terapéutico, terapia secuencial y duración del tratamiento) clasificados en niveles óptimo ( $>90\%$ ), intermedio ( $60-90\%$ ) o bajo ( $<60\%$ ). Los resultados se expresaron con estadística descriptiva.

**Resultados:** La edad promedio fue 74.8 años, 56% hombres. La adecuación fue baja para cuatro indicadores: selección empírica (48%), ajuste terapéutico (23%), terapia secuencial (55%) y duración (16%). El tiempo hasta la primera dosis  $< 4$  horas se adecuó en nivel intermedio (66%). El uso de dosis correcta (96%) fue el único indicador que alcanzó nivel óptimo.

**Discusión:** Existen brechas críticas en la adecuación del tratamiento antibiótico en NAC asociadas con baja adecuación del tratamiento antibiótico empírico y ajuste, demora e infrautilización de la terapia secuencial y tratamientos excesivamente prolongados. Se necesitan

<sup>1</sup> Medicina Interna. Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA). Pando, Canelones, Uruguay.

<sup>2</sup> Enfermería. Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA). Pando, Canelones, Uruguay.

<sup>3</sup> Farmacia Hospitalaria. Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA). Pando, Canelones, Uruguay.

<sup>4</sup> Medicina Intensiva. Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA). Pando, Canelones, Uruguay.

<sup>5</sup> Infectología. Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA). Pando, Canelones, Uruguay.

**Autor responsable para correspondencia:**

Joaquín Ferreira Bacciarini.  
ferreira.joaquin85@gmail.com

**Recibido:** 8/10/25 **Aceptado:** 27/11/25

intervenciones inmediatas del Equipo PROA centradas en capacitación en selección empírica y ajuste terapéutico, protocolos de reevaluación obligatoria para contrarrestar la inercia terapéutica, sistemas de apoyo para terapia secuencial y duración, y auditorías prospectivas con retroalimentación en tiempo real.

**Palabras clave:** programas de optimización del uso de los antimicrobianos; neumonía adquirida en la comunidad; pacientes internos; adhesión a directriz.

## Introducción

La resistencia bacteriana representa una amenaza global para la salud pública, impulsada en gran medida por el uso indiscriminado de antimicrobianos (1). Este fenómeno surge tanto por prescripciones innecesarias o incorrectas de parte de los profesionales de la salud, por el acceso de la población a estos medicamentos sin receta médica en contextos carentes de regulación, así como también por el uso excesivo e inadecuado en agricultura y ganadería (1).

Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) constituyen una estrategia fundamental para combatir esta problemática. La evidencia demuestra que cuando se integran con programas de prevención y control de infecciones, los PROA son efectivos en reducir la aparición de resistencias, mejorar los desenlaces clínicos y disminuir los costos sanitarios (2, 3, 4).

En noviembre de 2023 se implementó un PROA en el Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA) en Uruguay a partir de la conformación de un equipo multidisciplinario integrado por médicos especialistas en Infectología, Medicina interna y Medicina intensiva, junto a profesionales de Enfermería, Farmacia hospitalaria y a la Dirección del centro hospitalario. La misión principal de este equipo es fomentar la prescripción adecuada de los antimicrobianos y su metodología se fundamenta en el asesoramiento proactivo a prescriptores y en la educación continua. La iniciativa se erige como un modelo estratégico centrado en la mejora de la calidad asistencial, la seguridad del paciente y la prevención de eventos adversos, contribuyendo a la contención de la resistencia bacteriana al reducir la presión selectiva ejercida por los antibióticos.

Como una de las primeras iniciativas, el equipo PROA CAAMEPA desarrolló en febrero de 2024 un flujograma para el manejo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infección que mantiene alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial (5). El objetivo de esta herramienta fue estandarizar el proceso de diagnóstico y tratamiento, reducir la variabilidad de conductas entre los profesionales y optimizar la prescripción de los antimicrobianos. Su difusión institucional, realizada en marzo de 2024, incluyó capacitaciones presenciales, material audiovisual y soporte digital e impreso para garantizar su accesibilidad.

Pese a su implementación, la evaluación de la adherencia a flujogramas en la práctica real representa con frecuencia un vacío crítico. Por lo tanto, el objetivo del siguiente estudio fue evaluar la adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA en pacientes hospitalizados con NAC en la unidad de cuidados moderados de CAAMEPA.

## Material y métodos

### Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, aprobado por el Comité de Ética de la Investigación institucional. Debido al carácter retrospectivo del trabajo, no se solicitó consentimiento informado. Los datos de los pacientes fueron anonimizados asegurando la confidencialidad.

**Criterios de inclusión:** pacientes inmunocompetentes  $\geq$  18 años con diagnóstico de NAC internados en cuidados moderados de CAAMEPA, entre abril y diciembre de 2024.

Se definió NAC si el paciente presentaba sintomatología menor a 5 días de duración previo a la consulta de: fiebre (temperatura  $\geq$  a 37,7 °C axilar) y alguno de los siguientes síntomas: tos, expectoración, disnea, dolor torácico o crepitantes. A su vez, debían contar con un estudio de imagen torácico que mostrara un infiltrado pulmonar nuevo sin un diagnóstico alternativo (referencia de la definición de neumonía).

**Criterios de exclusión:** pacientes con NAC de manejo ambulatorio o internados en la unidad de cuidados intensivos, pacientes con compromiso del sistema inmunológico (pacientes VIH+, tratamiento inmunosupresor, neoplasias hemato-oncológicas, neutropénicos, recibiendo poliquimioterapia o esplenectomizados) y embarazadas.

### Contexto institucional y marco de intervención PROA

#### Descripción del centro y capacitación del staff médico

CAAMEPA es un centro hospitalario privado de tercer nivel que integra el Sistema Nacional Integrado de Salud de Uruguay. La institución posee el estatus de Centro Docente Asistencial (CEDA) acreditado por la Facultad de Medicina, Universidad de la República, lo que avala la formación de posgrados para los egresados de la carrera

de Doctor en Medicina. En este contexto, el staff médico del servicio de internación en cuidados moderados está compuesto por médicos especialistas en Medicina Interna, con diversos niveles de experiencia, quienes supervisan y orientan la práctica de residentes de dicha especialidad en formación. El servicio de Emergencia, por su parte, es cubierto por médicos generales con formación académica heterogénea, apoyados por rondas diarias de visita realizadas por internistas.

#### Descripción del flujograma PROA CAAMEPA para NAC

El flujograma PROA de CAAMEPA establece un algoritmo secuencial y estandarizado para el manejo de la NAC. El proceso se inicia con el diagnóstico clínico-imagenológico de NAC, tras el cual los pacientes son estratificados en tres grupos de riesgo de mortalidad a 30 días utilizando el score CURB-65, lo que determina su gravedad y lugar de internación: CURB-65 0-1 (manejo ambulatorio), 2 (Unidad de cuidados moderados) o 3-5 (Unidad de cuidados intensivos). Esta clasificación se complementa con la evaluación integral de comorbilidades relevantes y criterios clínicos de gravedad adicionales (por ejemplo, qSOFA  $\geq 2$ , hipoxemia, inestabilidad hemodinámica), que pueden indicar la necesidad de hospitalización incluso en casos de bajo riesgo.

Para la selección del tratamiento antibiótico empírico, el flujograma enfatiza la evaluación de factores de riesgo predictores de microorganismos multidrogoresistentes (MDR), centrándose en la posible infección por bacilos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Asimismo, proporciona criterios para considerar la cobertura de microorganismos atípicos y por aspiración.

Posteriormente a la internación, el flujograma define criterios clínicos y paraclínicos para realizar un *switch* temprano del tratamiento antibiótico a la vía oral a las 72 horas. Finalmente, la duración total de la antibioticoterapia se establece de acuerdo con la estratificación inicial, recomendándose un curso de 7 días específicamente para los pacientes del grupo de cuidados moderados (CURB-65 = 2).

#### Estrategia de seguimiento y auditoría PROA

La supervisión y optimización de la prescripción de antimicrobianos es realizada por el equipo PROA mediante

un sistema de auditoría prospectiva con retroalimentación. Esta estrategia implica la revisión de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de NAC, llevada a cabo por la especialista en Infectología junto con la licenciada en Enfermería del equipo, con frecuencia semanal. El proceso se caracteriza por una interacción bidireccional en tiempo real con el equipo tratante de Medicina Interna y con el servicio de Farmacia Hospitalaria, permitiendo la discusión de casos y el ajuste inmediato de las pautas antibióticas cuando se considera necesario.

### **Variables analizadas**

La variable primaria fue la adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA. Esta variable se evaluó a través de seis indicadores:

- 1) Selección empírica del antibiótico
- 2) Dosis correcta
- 3) Tiempo hasta la primera dosis < 4 horas
- 4) Ajuste terapéutico
- 5) Terapia secuencial
- 6) Duración

El nivel de adecuación para cada indicador se clasificó en tres categorías según el porcentaje de cumplimiento: *óptimo* cuando fue mayor al 90% (no se requieren intervenciones para mejorar), *intermedio* cuando el cumplimiento fue entre el 60 y el 90% (se requieren intervenciones para mejorar la adecuación a un nivel óptimo), y *bajo* cuando el cumplimiento fue menor al 60% (se requieren intervenciones inmediatas para mejorar la adecuación).

Las variables secundarias analizadas incluían datos patronímicos (edad y sexo), comorbilidades, factores de riesgo para microorganismos MDR y desenlaces clínicos (estadía hospitalaria, mortalidad).

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el programa Epi Info 7. Las variables se expresaron utilizando estadística descriptiva en base a frecuencias, porcentajes y promedios.

## Resultados

### Características de la población

El estudio incluyó un total de 50 pacientes. En la Tabla 1 se resumen las principales características de la población analizada.

Tabla 1. Características de la población	
Edad (media en años)	74.8 (43-91)
Sexo masculino (n, %)	28 (56%)
Procedencia (n, %)	
• Domicilio	38 (76%)
• ELEPEM	12 (24%)
Comorbilidades (n, %)	
• Hipertensión arterial	28 (56%)
• Cardiopatía	20 (40%)
• Deterioro cognitivo	16 (32%)
• Diabetes mellitus	15 (30%)
• Tabaquismo	14 (28%)
• Enfermedad renal crónica	11 (22%)
ELEPEM: establecimientos de larga estadía para personas mayores. Fuente: elaboración propia.	

El promedio de edad fue de 74.8 años (rango 43-91) y el 56% de pacientes eran de sexo masculino. El 76% de los pacientes provenían de su domicilio, mientras que el 24% de establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (56%), cardiopatía (40%) y deterioro cognitivo (32%).

El 40% de la población presentaba factores de riesgo para microorganismos MDR (ver Tabla 2), predominando la procedencia de ELEPEM y el uso previo de antibióticos en los últimos tres meses.

Tabla 2. Factores de riesgo para microorganismos MDR	
Factor de riesgo	(n, %)
ELEPEM	12 (24%)
Antibioticoterapia previa (últimos 3 meses)	11 (22%)
Diabetes mellitus insulinorequiriente	2 (4%)
Infección previa por SAMR	1 (2%)
Enfermedad neurológica	1 (2%)
MDR: multidrogorresistentes; ELEPEM: establecimientos de larga estadía para personas mayores; SAMAR: <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente. Fuente: elaboración propia.	

El promedio de estadía hospitalaria fue de 7.22 días (rango 2-31). Se registró una mortalidad del 14% (7 pacientes) durante el período de estudio.

### Adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA

La selección empírica adecuada del antibiótico se realizó en el 48% de los pacientes (n=24). Los antibióticos utilizados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de la NAC			
Monoterapia (n=24, 48%)		Biterapia (n=26, 52%)	
SAM	11	SAM + Claritromicina	24
Ceftriaxona	5	Ceftazidime + Moxifloxacina	1
Ceftazidime	5	SAM + Clindamicina	1
PTZ	1		
Moxifloxacina	1		
Levofloxacina	1		
NAC: neumonía aguda comunitaria; SAM: ampicilina-sulbactam; PTZ: piperacilina-tazobactam. Fuente: elaboración propia.			

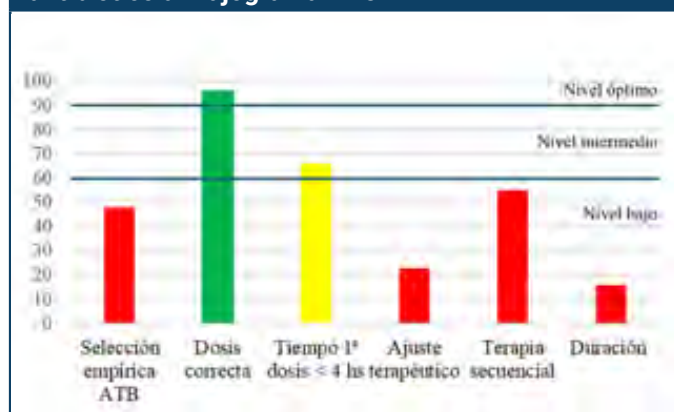
El 66% de pacientes (n=33) recibió la primera dosis del antibiótico dentro de las primeras cuatro horas de la atención en el Servicio de Emergencia. Los casos en que se utilizó la dosis de antibiótico correcta correspondieron al 96% del total (n=48).

El ajuste del tratamiento antibiótico durante la hospitalización fue limitado, observándose únicamente en el 23% de los casos (6 casos de 26 en total con selección empírica inadecuada). En cuanto a la terapia secuencial (cambio de la vía intravenosa a oral), se implementó en apenas el 55% de los pacientes elegibles (22 casos de 40 en total), y su aplicación fue tardía, con una media de 4.72 días. El *switch* precoz a la vía oral (realizado a las 72 horas) solo se logró en 4 de los 40 casos candidatos, lo que representó apenas un 10%.

La duración promedio del tratamiento en pacientes con sobrevida fue de 9.23 días (rango 6-12); solo el 16% de casos (7 casos de 43 en total) se adecuó a la recomendación del flujograma.

El nivel de adecuación alcanzado para cada indicador se resume en la Figura 1. Cuatro indicadores se adecuaron en nivel bajo: selección empírica del antibiótico, ajuste terapéutico, terapia secuencial y duración del tratamiento. El tiempo hasta la primera dosis de antibiótico menor a cuatro horas se adecuó en nivel intermedio. La dosis correcta de antibiótico fue el único indicador que se adecuó en nivel óptimo.

**Figura 1. Nivel de adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA**



## Discusión

Según una revisión sistemática de 29 estudios observacionales que incluyó pacientes adultos hospitalizados y ambulatorios con neumonía confirmada radiológicamente, la edad avanzada ( $\geq 65$  años) es el factor de riesgo más fuertemente asociado al desarrollo de NAC (6). Adicionalmente, se reporta mayor prevalencia en hombres y pacientes con pluripatología (7). La población analizada en nuestro estudio reflejó dicho perfil epidemiológico, con una media de edad de 74.8 años, mayoría de pacientes hombres y alta carga de comorbilidades, entre las cuales predominaron la hipertensión arterial, la cardiopatía y el deterioro cognitivo.

El presente trabajo evidenció que más de la mitad de los indicadores de adecuación del tratamiento antibiótico al flujograma PROA NAC de CAAMEPA se desempeñaron en un nivel bajo, lo que enfatiza la necesidad inmediata de intervenciones correctivas para mejorar los resultados.

En el Servicio de Emergencia, la adecuación de la selección empírica del antibiótico alcanzó solo el 48% de los

casos (nivel bajo), contrastando con una dosificación correcta en el 96% (nivel óptimo). Esta brecha se asoció principalmente a la omisión de factores de riesgo para microorganismos MDR y a la prescripción inadecuada de macrólidos, reflejando posibles barreras en la implementación del flujograma institucional (desconocimiento o resistencia a su aplicación).

En Uruguay, la evidencia disponible sobre la adherencia a los esquemas antimicrobianos prescritos en NAC procede principalmente de estudios realizados en el Hospital de Clínicas de Montevideo (centro perteneciente a la Facultad de Medicina), con resultados ampliamente variables. Una investigación de Pizzarossa *et al.* (período 2010-2014) evaluó el cumplimiento de las guías de práctica clínica en pacientes hospitalizados en Clínica Médica, observando que la administración del antibiótico apropiado se realizó en solo el 35,7% de los casos (8). Posteriormente, Fabbiani *et al.* realizaron un estudio observacional transversal en el Servicio de Emergencia (junio-agosto de 2019), reportando una adherencia del 42% al flujograma PROA para pacientes con NAC (9). Ese mismo año (julio-agosto 2019), Hurtado *et al.* evaluaron pacientes ingresados con NAC en diversas áreas del hospital (emergencia, cuidados moderados, intermedios e intensivos), documentando una tasa de adherencia al tratamiento antibiótico significativamente mayor (92%) (10). Más recientemente, González *et al.* (2022) analizaron la adherencia al plan antimicrobiano de primera línea del flujograma PROA en pacientes hospitalizados con NAC, indicando que en el 79% de los casos se siguió la recomendación según grupo de riesgo (11). Hasta donde sabemos, nuestro estudio constituye la primera evaluación de adecuación de tratamiento antibiótico a un flujograma PROA en pacientes de un centro hospitalario del interior del país. En la Tabla 4 se resumen las principales características y resultados de los estudios mencionados anteriormente, incluyendo nuestro trabajo.

Solo dos tercios de los pacientes recibieron la primera dosis de antibiótico dentro de las cuatro horas desde el inicio de la asistencia (nivel intermedio). Este parámetro temporal se asocia con una reducción en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores de 65 años (12), grupo demográfico predominante en la cohorte analizada, sustentando su carácter crítico en la adecuación del tratamiento y una necesidad de mejora hasta el nivel óptimo.

Tabla 4. Características y resultados de estudios nacionales sobre adherencia/adecuación del tratamiento antibiótico en neumonía aguda comunitaria					
Estudio	Pizzarossa <i>et al.</i>	Fabbiani <i>et al.</i>	Hurtado <i>et al.</i>	González <i>et al.</i>	PROA CAAMEPA
Número de pacientes	143	51	24	130	50
Lugar	Clínica Médica C del HC	Departamento de Emergencia del HC	Diferentes áreas del HC	Diferentes áreas del HC	Cuidados moderados CAAMEPA
Período	2010-2014	Junio-agosto de 2019	Julio-agosto de 2019	2022	Abril-diciembre 2024
Diseño metodológico	Observacional, descriptivo, retrospectivo	Observacional, transversal	Descriptivo, transversal	Descriptivo, retrospectivo	Observacional, retrospectivo
Criterios de inclusión	> 18 años inmunocompetentes con NAC	> 18 años con NAC	Pacientes hospitalizados por NAC y/o IRB	> 18 años con NAC	>18 años con inmunocompetentes con NAC
Criterios de exclusión	Compromiso del sistema inmunológico	Institucionalizados Internación en las 72 horas previas a la consulta actual Embarazadas	Inmunosupresión severa Falta de consentimiento Cambio en el diagnóstico en la evolución	Embarazadas Inmunodeprimidos severos	Inmunodeprimidos Embarazadas
Edad	57 (mediana)	54 (media)	64 (media)	SD	74.8 (media)
Sexo masculino (%)	37,1%	45%	46%	54%	56%
Adecuación del tratamiento ATB (%)	35,7%	42%	92%	79%	48%
Switch precoz a vía oral (%)	SD	SD	6.7%	27%	10%
Duración del tratamiento ATB (días)	SD	SD	11 (3-23) Media	SD	9.23 (6-12) Media
Días de internación	10 (7-14) Mediana	SD	SD	SD	7.22 (2-31) Media
Mortalidad (n, %)	SD	SD	SD	SD	7 (14%)
HC: Hospital de Clínicas; PROA: Programa de Optimización de Antimicrobianos; CAAMEPA: Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando; NAC: neumonía aguda comunitaria; IRB: infección respiratoria baja; SD: sin dato. Fuente: elaboración propia.					

Entre los 26 pacientes que recibieron tratamiento anti-biótico empírico inadecuado, solo el 23% (6 casos) recibió ajuste terapéutico durante la hospitalización. Esta baja tasa de corrección evidencia una marcada inercia terapéutica y refleja oportunidades perdidas para optimizar el manejo antimicrobiano según las recomendaciones del flujograma PROA. Esta práctica conlleva riesgos concretos: la prolongación de tratamientos inadecuados se asocia con mayor estadía hospitalaria, desarrollo de resistencias antimicrobianas y peores desenlaces clínicos en NAC (13,14,15). La sobrecarga asistencial, que limita la reevaluación diaria de los planes antibióticos, o la insuficiente capacitación en los principios de optimización de antimicrobianos que fundamentan el PROA pueden ser algunas de las barreras a considerar para implementar mejoras en la adecuación del ajuste terapéutico.

Pese a que el *switch* precoz a la vía oral ofrece ventajas clínicas y operativas significativas, la demora e infrautilización de la terapia secuencial reportadas en nuestro trabajo constituyen un fenómeno documentado a nivel mundial (16, 17). Un bajo nivel de cambio de vía intravenosa a vía oral conlleva un mayor riesgo de complicaciones (flebitis o bacteriemias relacionadas a catéteres), prolonga la estancia hospitalaria, incrementa los costos para el sistema de salud y disminuye la satisfacción de los pacientes (11). Algunos de los estudios nacionales confirman esta brecha de implementación mediante el reporte de tasas de adherencia persistentemente bajas para este indicador (10, 11). Este desajuste entre la evidencia y la práctica clínica diaria sugiere la presencia de barreras complejas, donde la carencia de sistemas estructurados para la verificación diaria de criterios de transición durante la visita médica (listas de verificación o alertas en la historia clínica electrónica) representa solo uno de los factores críticos. Se suma a esto la posible inercia terapéutica ante la estabilidad del paciente, la subestimación de los riesgos asociados a la terapia intravenosa prolongada, y la ausencia de protocolos estandarizados que prioricen la transición oportuna como indicador de calidad asistencial.

Con respecto a la duración del tratamiento antimicrobiano, la media de 9.23 días superó la pauta de 7 días recomendada por el flujograma PROA. El porcentaje de adecuación a este indicador fue preocupantemente bajo (16%). Este hallazgo contrasta con la evidencia que demuestra la no inferioridad de tratamientos cortos (5-7 días) frente a regímenes prolongados en NAC (6), lo que nuevamente sugiere inercia terapéutica en la práctica clínica. Cabe destacar que la prolongación injustificada del tratamiento se asocia significativamente con mayor riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas y eventos adversos, incluyendo reacciones cutáneas, diarrea asociada a antibióticos e infección por *Clostridioides difficile* (18). La brecha observada podría relacionarse con: 1) percepción errónea de seguridad en tratamientos prolongados, 2) ausencia de indicadores de calidad que midan específicamente la duración adecuada, 3) limitaciones en los sistemas de apoyo a las decisiones para monitorear fechas de inicio y fin del tratamiento, y 4) resistencia cultural a modificar prácticas históricas.

Para contrarrestar la inercia terapéutica, resulta fundamental la implementación de protocolos de reevaluación obligatoria a las 48-72 horas del ingreso. En este contexto, la Farmacia Hospitalaria emerge como un actor clave, pudiendo gestionar un sistema de alertas integrado que

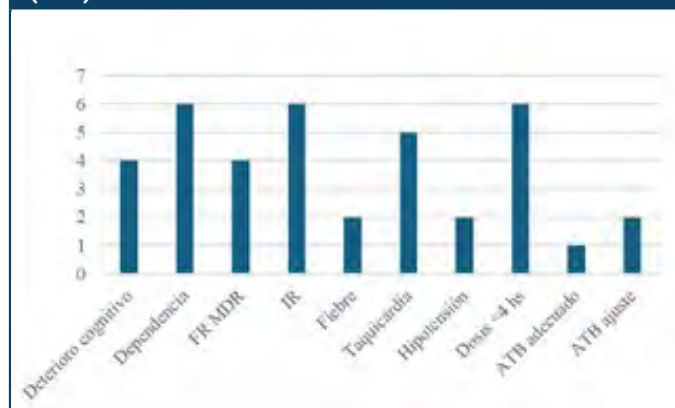
notifique de manera proactiva al equipo médico cuando un paciente haya completado un número predefinido de días de tratamiento intravenoso. Esta herramienta serviría como recordatorio para revalorar la necesidad de mantener la vía intravenosa, facilitando así la transición oportuna a la terapia oral en pacientes con criterios de estabilidad clínica. Asimismo, se requieren intervenciones urgentes basadas en la implementación de auditorías prospectivas con retroalimentación inmediata por parte del equipo PROA, la integración de alertas automatizadas en la historia clínica electrónica y la capacitación del personal médico. Esta formación debe enfatizar la equivalencia clínica de los regímenes cortos frente a los prolongados en pacientes estables con buena evolución, con el fin de identificar y corregir las desviaciones en la adecuación del tratamiento antibiótico.

Durante el período de estudio fallecieron 7 pacientes, representando el 14% del total. La Figura 2 resume las principales características clínicas y demográficas de este subgrupo de alta vulnerabilidad. La media de edad fue 78,7 años (rango 72-90), 4 pacientes eran hombres y todos presentaban uno o más factores asociados a peor pronóstico evolutivo: una media de 3 comorbilidades (rango 2-6), dependencia funcional, deterioro cognitivo y factores de riesgo para microorganismos MDR. La gravedad inicial de la enfermedad quedó evidenciada por la presencia de insuficiencia respiratoria al ingreso en 6 de los 7 casos (85.7%). Si bien en 6 pacientes el tratamiento antibiótico empírico se inició dentro de la ventana temporal óptima (<4 horas), solo en 1 caso (14.3%) fue seleccionado de forma adecuada según las recomendaciones del flujograma PROA. Esta paradoja tiempo-adequación subraya que la rapidez de inicio del tratamiento antibiótico podría no ser suficiente por sí sola, especialmente si no se garantiza la idoneidad del espectro antimicrobiano ante la posible presencia de microorganismos MDR. Asimismo, se observó una marcada inercia terapéutica, con un nivel bajo de ajuste del tratamiento posterior durante la hospitalización (solo 2 de 6 casos).

La coexistencia de un perfil de pacientes con mayor riesgo basal (fragilidad, comorbilidades, presentación grave) con deficiencias en el manejo antimicrobiano (inadecuación empírica sumado a inercia en el ajuste del tratamiento) crea un escenario donde es plausible que la terapia subóptima haya contribuido al desenlace adverso como factor modificable, especialmente ante la susceptibilidad de esta población a la progresión rápida a la sepsis. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un

abordaje que priorice tanto la rapidez como la adecuación del tratamiento antibiótico (basada en riesgo individual y contexto epidemiológico), junto con protocolos de capacitación y auditoría para contrarrestar la inercia terapéutica.

**Figura 2. Características de los pacientes fallecidos (n=7)**



Finalmente, es importante señalar que la principal limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo, que conlleva el riesgo de sesgos de información durante la revisión de historias clínicas. Además, su carácter unicéntrico y el tamaño muestral reducido limitan la validez externa de los resultados, dificultando su extrapolación a otros centros hospitalarios.

## Conclusiones

Este estudio, que analiza por primera vez la adecuación del tratamiento antibiótico a un flujograma PROA en NAC en un hospital del interior de Uruguay, revela desafíos críticos en el manejo antimicrobiano.

Se identificaron brechas importantes en la adecuación al flujograma PROA:

1. Baja adecuación en la selección del tratamiento antibiótico empírico, principalmente asociada a la omisión de factores de riesgo para microorganismos MDR y a un uso inapropiado de macrólidos.
2. Inercia terapéutica, evidenciada por la baja tasa de ajuste de tratamientos inicialmente inadecuados.

3. Demora e infrautilización de la terapia secuencial.
4. Tratamientos excesiva e injustificadamente prolongados.

Estos déficits coexistieron con una población de pacientes con alta vulnerabilidad (edad avanzada, múltiples comorbilidades) donde la paradoja tiempo-adequación (administración precoz del tratamiento antibiótico, pero con selección inapropiada) y la escasa optimización posterior sugieren que hay factores modificables que podrían contribuir a evitar desenlaces adversos.

Los hallazgos refuerzan la necesidad de implementar intervenciones inmediatas del Equipo PROA en múltiples dimensiones, que prioricen:

1. Capacitación focalizada en selección empírica y ajuste terapéutico.
2. Herramientas de decisión que integren el riesgo individual para MDR y el contexto epidemiológico.
3. Protocolos de reevaluación obligatoria para contrarrestar la inercia terapéutica.
4. Sistemas de apoyo para terapia secuencial (alertas electrónicas, listas de verificación).
5. Auditorías prospectivas con retroalimentación en tiempo real por el Equipo PROA.

Como trabajo futuro, tras poner en práctica estas intervenciones, se propone evaluar su impacto mediante un análisis comparativo en un nuevo período de tiempo.

Pese a las limitaciones metodológicas (diseño retrospectivo, carácter unicéntrico, muestra reducida), el estudio identifica oportunidades concretas para mejorar la adecuación al flujograma PROA CAAMEPA, optimizar el uso de antimicrobianos y mejorar la calidad asistencial en pacientes con NAC.

## Referencias bibliográficas

1. Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci.* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-e77. doi:10.1093/cid/ciw118
3. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4840-52. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-16>
4. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Visser MG, van den Bergh JP, Geerlings SE. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847-56. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065-7
5. Feldman C, Anderson R. Community-acquired pneumonia: still a major burden of disease. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(5):477-84. doi:10.1097/MCC.0000000000000340
6. Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-Acquired Pneumonia: A Review. *JAMA.* 2024;332(15):1282-95. doi:10.1001/jama.2024.14796
7. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057-65. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204282
8. Pizzarossa AC, Nicassio L, Cánepa A, Rebella M. Calidad en la asistencia en neumonía aguda comunitaria en una clínica médica del Hospital de Clínicas en el período de 2010 a 2014. *Rev Med Urug.* 2020;36(2):12-35. <https://doi.org/10.29193/rmu.36.2.1>
9. Fabbiani S, Garafoni F, Caetano M, Camacho AK, Contrera S, Fernández T, et al. Adecuación al flujo-grama PROA de neumonía aguda comunitaria en la emergencia del Hospital de Clínicas en 2019, Uruguay. *Rev Urug Med Int.* 2021;6(2):87-95. <https://doi.org/10.26445/06.02.13>
10. Hurtado R, Lecor E, Landoni A, Ibarburu A, Isoardi J, Fernández D. Adherencia a guías de tratamiento de la Neumonía Aguda Comunitaria en el Hospital de Clínicas julio/agosto 2019. [Monografía en Internet]. Montevideo: 2019 [citado 2025 Oct 04]. 31 p. Disponible en: [URL del documento]
11. González A, González F, Koyounian E, Mirner V, Spadola P, Talento N. Adherencia a las guías de neumonía aguda comunitaria en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en 2022. [Monografía en Internet]. Montevideo: 2023 [citado 2025 Oct 04]. 38 p. Disponible en: [URL del documento]
12. Houck P, Bratzler D, Nsa W, Ma A, Bartlett J. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637-44.
13. Lui G, To H, Lee N, Chan R, Li T, Wong R, et al. Adherence to Treatment Guideline Improves Patient Outcomes in a Prospective Cohort of Adults Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa146>
14. Menéndez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2007;132(4):1348-55. <https://doi.org/10.1378/CHEST.06-1995>
15. Pereira J, Gonçalves-Pereira J, Ribeiro O, Baptista J, Froes F, Paiva J. Impact of antibiotic therapy in severe community-acquired pneumonia: Data from the Infaucci study. *J Crit Care.* 2018;43:183-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.048>
16. Engel MF, Postma DF, Hulscher ME, Teding van Berkhout F, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. *Eur Respir J.* 2013;41:123-30. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00029412>
17. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: A prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999;159:2449-54.
18. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019.

## Antibiotic therapy adequacy to PROA flowchart in community-acquired pneumonia in moderate care patients

**Introduction:** Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) use evidence-based flowcharts to standardize infection management. Their implementation is rarely evaluated, limiting the validation of their impact.

**Objective:** To evaluate the adequacy of antibiotic treatment according to the ASP flowchart in patients with community-acquired pneumonia (CAP) hospitalized in a moderate care unit at a tertiary care center.

**Methods:** Observational, retrospective study (April-December 2024) was conducted on 50 immunocompetent patients  $\geq 18$  years of age with CAP hospitalized in a moderate care unit. Six adequacy indicators were analyzed (empirical selection, dosage, time to first dose  $< 4$  hours, therapeutic adjustment, sequential therapy, and treatment duration), classified as optimal ( $>90\%$ ), intermediate (60-90%), or low ( $<60\%$ ). Results were expressed using descriptive statistics.

**Results:** The mean age was 74.8 years, and 56% were male. Adequacy was low for four indicators: empirical selection (48%), therapeutic adjustment (23%), sequential therapy (55%), and treatment duration (16%). The time to first dose  $< 4$  hours was appropriate at an intermediate level (66%). Correct dosage (96%) was the only indicator that reached an optimal level.

**Discussion:** There are critical gaps in the antibiotic treatment adequacy in NAC associated with low adequacy of empirical antibiotic treatment and adjustment, delay and underuse of sequential therapy, and excessively prolonged treatments. Immediate interventions from the ASP Team are needed, focusing on training in empirical selection and therapeutic adjustment, mandatory reassessment protocols to counteract therapeutic inertia, support systems for sequential therapy and duration, and prospective audits with real-time feedback.

**Keywords:** Antimicrobial Stewardship; Community Acquired Pneumonia; Inpatients; Guideline Adherence.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## COMUNICACIÓN BREVE

# Vacunación antineumocócica: un desafío que continúa pendiente

Paula Castro<sup>1</sup> , María Vanesa Durán<sup>2</sup>  y Marianela Paula López<sup>1</sup> .

## RESUMEN

La neumonía y la enfermedad neumocócica invasiva tienen una elevada morbimortalidad, lo que resalta la importancia de la vacunación como estrategia preventiva. En la Argentina, desde 2017 se recomienda el esquema secuencial con la vacuna conjugada antineumocócica 13 serotipos (VCN13) y 23 serotipos (VPN23) para adultos mayores de 65 años y para menores de 65 años con comorbilidades. La incorporación de la vacuna conjugada 20-valente (VCN20) en reemplazo del esquema secuencial busca simplificar los esquemas y mejorar la adherencia.

El objetivo de este trabajo fue describir el estado de vacunación antineumocócica en adultos internados en un sanatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en personas mayores de 18 años con indicación de vacunación entre noviembre 2024 y febrero 2025. Se clasificó a los pacientes en tres grupos: vacunación completa (VC), vacunación incompleta (VI) y no vacunados (NV).

Se analizaron 137 pacientes; 56,9% eran hombres y la edad media fue de 74.3 años. El 88,3% tenía más de 65 años; en menores de esa edad las comorbilidades que predominan son diabetes, tabaquismo, VIH y cáncer. Del total, 46 pacientes (33,5%) presentaban vacunación completa, 14 (10,2%) tenían el esquema incompleto y 77 (56,2%) no habían recibido ninguna dosis. Ningún paciente estaba vacunado con VCN20 ya que no estaba disponible en nuestro centro durante el periodo del estudio.

Los resultados del estudio sugieren que la cobertura de vacunación es subóptima. Es fundamental obtener datos de los centros donde trabajamos para desarrollar estrategias dirigidas que permitan mejorar la cobertura vacunal.

<sup>1</sup> Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Dr. Julio Méndez, CABA, Argentina.

<sup>2</sup> Unidad de Infectología, Sanatorio Dr. Julio Méndez, CABA, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:**

Marianela López, lopez.marianela95@gmail.com

**Recibido:** 12/10/25 **Aceptado:** 20/11/25

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, vacunación, adherencia.

## Introducción

La mortalidad asociada a la neumonía y a la enfermedad neumocócica invasiva ha permanecido constante a lo largo del tiempo, incluso con la introducción de terapias antibióticas eficaces. Este hecho pone de manifiesto el papel fundamental de la vacunación como estrategia preventiva indispensable.

El envejecimiento poblacional constituye un fenómeno mundial que también impacta en nuestro país, donde la proporción de personas mayores aumenta de manera sostenida. En este grupo etario se observa una alta prevalencia de comorbilidades y un deterioro progresivo del sistema inmune, lo que incrementa la vulnerabilidad frente a infecciones (1). La incidencia de neumonía neumocócica es significativamente mayor en adultos con enfermedades crónicas o condiciones médicas subyacentes, lo que refuerza la importancia de priorizar la vacunación en estos grupos de riesgo (2). En este contexto, la medicina preventiva representa una estrategia adecuada y costo-efectiva para reducir la morbimortalidad, siendo la vacunación su principal herramienta. Promover esquemas adecuados de inmunización en adultos mayores no solo permite prevenir la enfermedad aguda, sino también disminuir complicaciones, hospitalizaciones y muertes.

Desde 2017 se cuenta con el esquema secuencial de vacuna conjugada antineumocócica 13 serotipos (VCN13) y 23 serotipos (VPN23) para personas adultas mayores de 65 años y en menores de esa edad, con enfermedades crónicas que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica o inmunocompromiso, el cual demostró ser efectivo para prevenir la enfermedad neumocócica. A pesar de ello, el cumplimiento de dicho esquema por la población objetivo es limitado.

Actualmente contamos con la vacuna conjugada de 20 serotipos (VCN20), que tiene dentro de sus objetivos simplificar el esquema de vacunación, mejorando la adherencia al mismo (3).

La generación de datos locales y evidencia del mundo real nos permite desarrollar estrategias específicas para mejorar la cobertura vacunal en las instituciones de nuestro medio (4). Por lo cual, el objetivo de nuestro trabajo es describir los esquemas de vacunación anti-

neumocócica en adultos internados en un sanatorio de CABA y caracterizar a dicha población (edad, sexo, motivo para la vacunación contra neumococo).

## Materiales y métodos

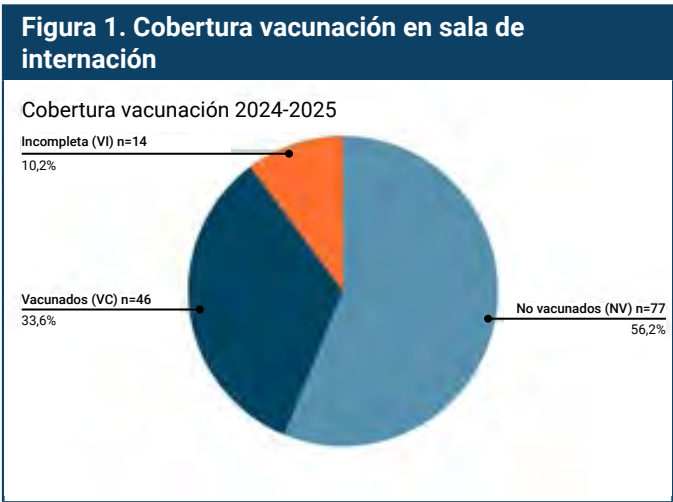
Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años internados en sala de internación indiferenciada de un sanatorio de CABA, entre noviembre de 2024 y febrero de 2025. Se excluyeron los pacientes sin indicación de vacunación antineumocócica. Se utilizaron las estrategias para la vacunación en adultos sugeridas por el Ministerio de Salud como guía para establecer tres grupos: "Vacunación completa" (VC), quienes tenían el esquema secuencial de vacunación antineumocócica o una dosis de vacuna conjugada 20 serotipos; "No vacunación" (NV), aquellos sin ninguna dosis; y "Vacunación incompleta" (VI), que corresponde a una única dosis de vacuna conjugada antineumocócica o una dosis de vacuna polisacárida antineumocócica (5). Se recopilaron datos a partir de la historia clínica de cada paciente, los cuales se tabularon en Excel. Se analizaron los datos con estadística descriptiva.

## Resultados

Se analizaron los datos de 137 pacientes con indicación de vacunación. El 56,9% correspondía al género masculino y 43% al género femenino. La edad media fue de 74.3 años, con un mínimo de 39 y un máximo de 95 años. De los 137 pacientes, 121 (88,3%) eran mayores de 65 años. De los que tenían menos de 65 años, los factores de riesgo que predominaron fueron: diabetes, tabaquismo, HIV y cáncer (Tabla 1). Se conformaron tres grupos: grupo vacunación completa (VC) formado por pacientes vacunados con el esquema completo (VCN13-VCN23), con un total de 46 (33,5%); otro grupo formado por pacientes no vacunados (NV), total de 77 (56,2%); y un último grupo de 14 pacientes (10,2%) con esquema incompleto de vacunación (VI). Ningún paciente había sido vacunado con la vacuna antineumocócica conjugada 20 serotipos (Figura 1).

Tabla 1. Comorbilidades según estado de vacunación antineumocócica y grupo etario						
	>65 años n=121 (88.3%)	<65 años n=16 (11.7%)				
n= 137		Diabetes tipo 2	VIH	EPOC/ enf. pulmonar intersticial	Tabaquista	Enf. oncológica
GVC (n=46)	39	1	2	1		3
GVI (n=14)	12	1		1		
GNV (n=77)	70	1		2	3	1

GV: Grupo con esquema de vacunación completa; GVI: Grupo con vacunación incompleta; GNV: Grupo no vacunado. Se presentan las comorbilidades registradas en los participantes según grupo de vacunación y edad (>65 años y <65 años).



## Discusión

En nuestro estudio se observa una cobertura de vacunación antineumocócica baja a pesar de las diferentes campañas realizadas a lo largo de estos años. Dentro de los pacientes analizados se evidenció una gran proporción de pacientes sin ninguna dosis de la vacuna, mientras que otro grupo solo se aplicó una dosis del esquema secuencial. Por lo cual, debemos realizar mayores esfuerzos para garantizar una cobertura más amplia de la vacunación en adultos con indicación.

Estos resultados se encuentran en línea con lo reportado en el Índice de Confianza y Acceso a las Vacunas (ICAV) de 2024 presentado por la Fundación Bunge y Born. Este estudio evidencia una reducción sostenida en la confianza hacia las vacunas posterior a la pandemia de COVID-19, con particular impacto en la vacunación adulta. Además, refleja que la falta de adherencia a las vacunas no es simplemente una cuestión de acceso o conocimiento, sino una crisis de confianza agravada por la desinformación

digital (6). A pesar de tener vacunas eficaces y seguras, muchas personas no se vacunan por miedo, confusión o desconfianza, alimentadas en gran parte por redes sociales y la falta de estrategias comunicacionales eficaces por parte de los sistemas de salud (7).

La reciente incorporación de la vacuna conjugada antineumocócica de 20 serotipos al calendario constituye una oportunidad para simplificar los esquemas de vacunación y mejorar la adherencia por parte de la población (8). Al reducir el número de dosis necesarias y ampliar la cobertura serotípica, se espera un impacto positivo en la aceptabilidad y en la eficacia global de las campañas de vacunación.

Este estudio presenta limitaciones importantes. El tamaño relativamente pequeño de la muestra y de un solo centro no permite generalizar los hallazgos a poblaciones más amplias. Además, no se indagaron los motivos específicos de no vacunación, ni la percepción del equipo de salud ni de los propios pacientes frente a la vacunación. Tampoco se exploraron otras vacunas indicadas para este grupo etario. Estos aspectos, junto con un análisis más amplio de variables clínicas, sociales y actitudinales, podrían ser abordados en futuras investigaciones con un diseño mixto o cualitativo que permita comprender mejor las barreras y facilitadores de la adherencia vacunal.

En conclusión, nuestros resultados confirman que la cobertura de vacunación antineumocócica en adultos con indicación continúa siendo insuficiente. Superar estas brechas requiere no solo garantizar el acceso y fortalecer la confianza de la población mediante políticas comunicacionales efectivas y sostenidas, sino también obtener datos de los centros donde nos desempeñamos. Esto resulta esencial para desarrollar estrategias dirigidas a fortalecer la adherencia, con el objetivo de optimizar la cobertura vacunal (9).

En cada contacto con el sistema de salud, debemos seguir informando a la población sobre las vacunas necesarias para cada etapa de la vida. Esta acción tiene como objetivo resaltar la capacidad de las vacunas para prevenir enfermedades causadas por diferentes patógenos, evitar la reagudización de enfermedades preexistentes cardiovasculares y respiratorias, mejorando la calidad de vida de grupos de riesgo y personas con enfermedades crónicas.

.

## Referencias

1. Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria. Documento de consenso sobre el uso de vacunas en personas mayores. Buenos Aires: SAGG; 2024. Disponible en: <https://sagg.ar/wp-content/uploads/2024/08/Consenso-vacunacion>
2. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Vila-Rovira A, Aragon M, Esteban-Julvez L, Chamorro N, et al. Incidence and risk of pneumococcal pneumonia in adults with distinct underlying medical conditions: a population-based study. *Lung*. 2020;198(3):481-9. doi:10.1007/s00408-020-00349-y.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos técnicos y manual de vacunación: vacuna antineumocócica conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años. Buenos Aires: Ministerio de Salud; abril 2024. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento\\_tecnico\\_vcn20\\_2024.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024.pdf)
4. Nachón MN, Mirofsky M, Durán MV, Savia A, Rosas A, Zunino S, et al. Vaccination in adults: practical strategies to promote adherence. *Medicina (Buenos Aires)*. 2025;85(2):388-403. PMID: 40198174.
5. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación. Información sobre las vacunas en todas las etapas de la vida. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas>.
6. Fundación Bunge y Born. Índice de confianza y acceso a vacunas. Año 6/ Resultados 2024. Disponible en: [https://www.fundacionbyb.org/\\_files/ugd/2aae47\\_17eb34551f7945e5a228d2297666e9b7.pdf](https://www.fundacionbyb.org/_files/ugd/2aae47_17eb34551f7945e5a228d2297666e9b7.pdf)
7. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1763-73. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3906279/pdf/hvi-9-1763.pdf>
8. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-valent and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):109-18. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/pdfs/mm7104a1-H.pdf>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Tools and methods for promoting vaccination acceptance and uptake: a social and behavioural science approach. Stockholm: ECDC; 2025. Disponible en:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tools-and-methods-promoting-vaccination-acceptance-and-uptake>

### Pneumococcal vaccination: an ongoing challenge

Pneumonia and invasive pneumococcal disease are associated with high morbidity and mortality, underscoring the importance of vaccination as a preventive strategy. In Argentina, since 2017, a sequential vaccination schedule with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) has been recommended for adults aged 65 years and older, as well as for younger adults with comorbidities. The introduction of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) to replace the sequential scheme, has not only the purpose to simplify vaccination schedules but also improve adherence.

The aim of this study was to describe the pneumococcal vaccination status among hospitalized adults in a Hospital in Buenos Aires, Argentina. An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted among individuals aged 18 years and older with an indication for vaccination between November 2024 and February 2025. Patients were classified into three groups: complete vaccination (VC), incomplete vaccination (VI), and unvaccinated (NV).

A total of 137 patients were analyzed; 56.9% were male, and the mean age was 74.3 years. Of them, 88.3% were older than 65 years; among younger patients, the predominant comorbidities were diabetes, smoking, HIV, and cancer. Overall, 46 patients (33.5%) had complete vaccination, 14 (10.2%) had an incomplete schedule, and 77 (56.2%) had not received any dose. None had received PCV20, as it was not available at our center during the study period.

Our findings suggest that pneumococcal vaccination coverage remains suboptimal. It is essential to obtain data from local healthcare centers to develop targeted strategies to improve it.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, vaccination, adherence












Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## COMUNICACIÓN BREVE

# Resistencia primaria a inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa en mujeres con VIH en edad fértil y embarazadas\*

Diego Cecchini<sup>1</sup> , Gustavo Lopardo<sup>2</sup> , Florencia Scarnato<sup>1</sup> , Agustina Fiori<sup>2</sup> , Jimena Nuevo<sup>1</sup> , Clara Villaverde<sup>2</sup> , Macarena Roel<sup>1</sup> , Adriana Sucari<sup>3</sup> , Isabel Cassetti<sup>1</sup> .

## RESUMEN

**Introducción:** Las mujeres en edad fértil (MEF) y las embarazadas se encuentran usualmente menos representadas en los estudios de vigilancia de resistencia transmitida (TDR) a antirretrovirales respecto a la población masculina. Nuestro objetivo fue evaluar la TDR en esta población.

**Materiales y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos de TDR de dos centros de referencia de VIH en la Argentina (2016-2022). Las muestras corresponden a genotipos basales solicitados como estándar de atención. Las MEF se definieron como aquellas de 15 a 49 años. Las mutaciones asociadas a resistencia (MAR) a inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (INTR) y no nucleosídicos (INNTR) e inhibidores de la proteasa (IP) se identificaron mediante la lista de mutaciones de la OMS.

**Resultados:** Se incluyeron 259 MEF: 202 MEF no embarazadas y 57 embarazadas. La mediana (rango intercuartílico) de edad fue de 36 (30-41) años. La TDR global aumentó a lo largo de los años ( $p = 0,034$ ), principalmente a expensas de la resistencia a los IP (2016/17: 2,7% vs. 2021/22: 18%,  $p = 0,002$ ). En las MEF no embarazadas, la prevalencia de MARS fue 15% (principalmente para INNTR). Las MAR más frecuentes fueron K103N (10,5%), K103S, Y181V, M41L (2% cada una) y M46L, I54V y V82A (2,1% cada una). En las embarazadas, el 11% ( $n = 6$ ) presentó MAR correspondiendo todas a INNTR.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los niveles de TDR en esta población persisten en niveles moderados, fundamentalmente a expensas de MAR para INNTR.

<sup>1</sup> Helios Salud, CABA, Argentina.

<sup>2</sup> FUNCEI, CABA, Argentina.

<sup>3</sup> Laboratorio Dr. Stambouliau, CABA, Argentina.

\* Los datos de este trabajo fueron presentados en parte en los siguientes congresos: SADI 2025, Mar del Plata, Argentina, 12-14 de junio; IAS 2025, Kigali, Ruanda, 13 al 17 de julio y LAHVIC 2025, Ciudad de México, México, 6 al 9 de agosto.

**Autor responsable para correspondencia:**

Diego Cecchini, Helios Salud SA, Perú 1511/15, 1141 Buenos Aires, Argentina

**Recibido:** 28/8/25 **Aceptado:** 28/11/25

**Palabras clave:** VIH, resistencia transmitida, embarazo, mujer, tratamiento antirretroviral

## Introducción

La vigilancia de la resistencia transmitida del VIH (TDR, por sus siglas en inglés) constituye una herramienta fundamental para la salud pública y la práctica clínica, ya que permite orientar la selección de esquemas antirretrovirales iniciales, optimizar la eficacia de las estrategias de prevención y reducir el impacto negativo que la resistencia puede tener tanto a nivel individual como poblacional (1-3).

De acuerdo con las guías técnicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la vigilancia periódica de representación nacional es el estándar de oro para informar sobre la prevalencia de la resistencia del VIH a los antirretrovirales, y los resultados de la misma deben utilizarse para guiar a los programas en la selección óptima de regímenes de tratamiento a nivel poblacional (4). Esto es especialmente relevante en un contexto en el que la aparición y transmisión de variantes resistentes puede comprometer los logros alcanzados en el control de la epidemia y la expansión del acceso a la terapia antirretroviral, siendo además un requisito para la toma de decisiones basadas en evidencia local (4). La TDR debe sustentarse en la utilización de listados de mutaciones específicas y reportadas de manera estandarizada, permitiendo la comparación entre estudios, países y períodos temporales. Una reciente revisión destaca la importancia de explicitar el algoritmo de interpretación y la lista de mutaciones empleada para vigilancia, recomendando el uso de listados reconocidos internacionalmente, tales como el propuesto por la OMS, para garantizar la transparencia y comparabilidad de los resultados (5).

En la Argentina, los datos provenientes de estudios nacionales multicéntricos han documentado un aumento paulatino de la TDR, particularmente a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) de primera generación (efavirenz y nevirapina). El segundo estudio nacional de vigilancia realizado en 2019 reportó una prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia (MAR) del 27,7% entre los individuos que iniciaban tratamiento, correspondiendo el 19,6% a INNTR y encontrando como principal mutación la K103N (presente en el 40,8% de las muestras con MAR) (6). Otras publicaciones nacionales con diferentes poblaciones muestran frecuencias de TDR a INNTR >5%, dependiendo del año y grupo estudiado, siempre con predominio de la mutación K103N (7-10). Este patrón es consistente con el uso extendido durante más de dos décadas de esquemas basados en efavirenz y nevirapina como primera línea.

En la Argentina, las mujeres cisgénero representan una proporción significativa de los nuevos diagnósticos de VIH, con un 30% de los casos notificados en los últimos años. Prácticamente la totalidad de las infecciones en mujeres cis se atribuyen a relaciones sexuales sin protección (98%), reflejando un patrón epidemiológico fuertemente marcado por la transmisión sexual (11). Este contexto subraya la importancia de fortalecer las estrategias de prevención y diagnóstico oportuno en la población femenina, especialmente en mujeres en edad fértil (MEF) y embarazadas, como primer paso esencial para reducir la transmisión vertical y lograr un abordaje más integral de la respuesta nacional al VIH.

En embarazadas, la vigilancia de MAR cobra especial importancia por el doble impacto que puede tener tanto en la salud materna como en la profilaxis neonatal. Según el último boletín epidemiológico, la tasa de transmisión vertical de VIH en la Argentina se ubicó en 4%, 2,1% y 2,2% tomando el indicador "casos confirmados con VIH sobre casos cerrados" sobre nacidos en 2021, 2022 y 2023. Dichos valores son superiores a la meta de eliminación (<2%) recomendada por la OMS (11, 12). Si bien la profilaxis neonatal en escenarios de alto riesgo en nuestro país ha virado de una recomendación basada en nevirapina jarabe a gránulos dispersables de raltegravir (ambas con zidovudina y lamivudina), la nevirapina permanece como una de las opciones disponibles para la profilaxis neonatal tanto en la Argentina como en otros países de la región (13). Asimismo, las nuevas guías terapéuticas de la OMS indican que los neonatos que no presentan un alto riesgo de adquirir el VIH deben recibir seis semanas de profilaxis infantil con un solo fármaco, siendo la nevirapina la opción preferida (14).

En este contexto, el presente estudio describe la TDR en una cohorte de MEF, incluidas embarazadas, asistidas en dos centros de referencia privados en Buenos Aires, Argentina. Nuestro objetivo es proporcionar información sobre la prevalencia y patrón de MAR en esta población.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un análisis post-hoc de la base de datos conjunta de TDR de dos instituciones de referencia para la atención de personas con VIH en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. El período registrado en dicha base de datos comprendió entre enero de 2016 y enero de 2022.

La población de estudio estuvo conformada por MEF, definidas operativamente como aquellas comprendidas entre los 15 y los 49 años, e incluyó tanto mujeres cisgénero embarazadas como no embarazadas.

La identificación de las MEF se realizó a partir de una base de datos institucional en la que se registran genotipos basales solicitados como parte de la práctica clínica habitual, siguiendo los estándares de atención y las recomendaciones nacionales para solicitud de los mismos. Solo se consideraron aquellas mujeres que, al momento de la toma de muestra para genotipo, no habían iniciado tratamiento antirretroviral (*naive*), condición corroborada mediante revisión de historias clínicas y bases de prescripción electrónica de las instituciones participantes.

Las variables epidemiológicas y clínicas recolectadas incluyeron: edad, recuento de linfocitos, T-CD4+, carga viral basal y categoría clínica de la clasificación CDC 2014. Para distinguir el grupo de embarazadas se revisaron los antecedentes médicos consignados en cada historia clínica digital, evaluando el estado de gestación. No formaron parte del registro datos adicionales del embarazo ni resultado del mismo, por no formar parte del diseño original de la base.

El análisis de resistencia incluyó a los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (INTR), INNTR e inhibidores de la proteasa (IP). No se realizó genotipo basal para inhibidores de la integrasa por no formar parte del estándar de atención. La identificación de las MAR se realizó utilizando la lista de mutaciones de la OMS para vigilancia de TDR vigente (<https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf>).

Las pruebas genotípicas fueron realizadas en el laboratorio de referencia para las instituciones participantes mediante secuenciación del gen pol (regiones de proteasa y transcriptasa reversa del VIH-1), utilizando métodos validados para la extracción de ARN viral, retrotranscripción, amplificación por PCR y secuenciación según protocolos vigentes (15).

Para el análisis estadístico, las variables continuas fueron descritas mediante mediana y rango intercuartílico (RIC), y las categóricas como frecuencias absolutas y relativas. La evaluación de la prevalencia de MAR se realizó diferenciando los subgrupos de mujeres embarazadas y no

embarazadas. El registro de datos se hizo en una base de datos en Redcap REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA). Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el software estadístico STATA 1.6.

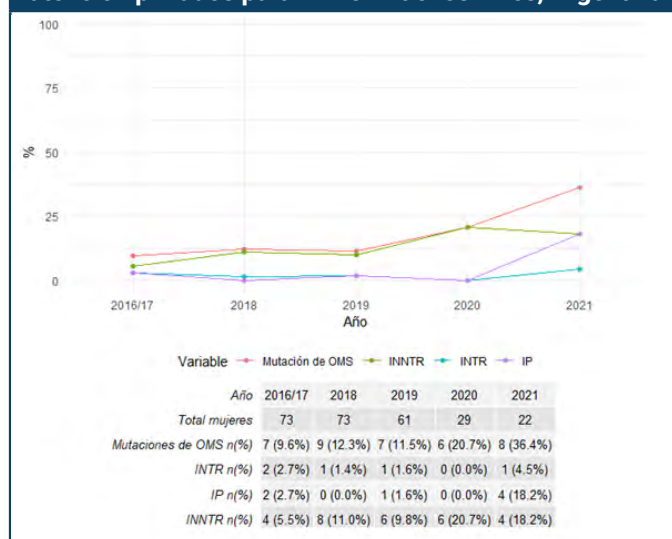
El estudio contó con la aprobación del comité de ética subrogante de las instituciones participantes. Por tratarse de un estudio de registro de datos anonimizado y retrospectivo, sin contacto directo con pacientes, no fue requerida la toma de consentimiento informado.

## Resultados

Se incluyeron en el análisis un total de 259 MEF, de las cuales 202 no estaban embarazadas y 57 se encontraban cursando embarazo al momento de la toma de muestra. El 96% adquirió la infección por vía sexual. La mediana de edad fue de 36 años (RIC: 30-41). La mediana de carga viral basal fue de 31.350 copias/mL (7350-105.000) y de linfocitos T-CD4+ de 358 células/mm<sup>3</sup> (221-559). El 83% de las MEF se encontraban asintomáticas al momento del diagnóstico, 8,9% presentaba síntomas clase B, un 4,7% presentaba eventos categoría C definidos por el CDC y 2,9% cuadro compatible con síndrome retroviral agudo. La prevalencia global de TDR fue del 14%: 11% para INNTR, 2,7% para los IP y 1,9% para INTR. Las MAR predominantes fueron K103N (5,4%), Y181V (2,3%), y K103S, G190A y M41L (1,6% cada una). Se observó una tendencia ascendente en la TDR a lo largo del período analizado: 9,6% en 2016/17, 12,3% en 2018, 11,5% en 2019, 20,7% en 2020 y alcanzando 36,4% en 2021/22, principalmente a expensas de un aumento en la resistencia a IP (del 2,7% en 2016/17 al 18,2% en 2021/22,  $p = 0.002$ ), según se detalla en la Figura 1. Hubo cuatro MEF con una MAR para IP, dos con 2 MARS y una con 3 mutaciones.

Desagregando a las MEF en embarazadas y no embarazadas, en este último grupo 31 mujeres presentaron mutaciones (15%). La prevalencia individual de cada mutación se detalla en la Tabla 1. En el grupo de embarazadas, el 11% ( $n = 6$ ) presentó MAR, correspondiendo exclusivamente a INNTR: K103N ( $n = 4$ ; 7%), Y181V ( $n = 2$ ; 3,5%), Y181I ( $n = 1$ ; 1,8%) y P225H ( $n = 1$ ; 1,8%). Una embarazada presentó 3 MAR.

**Figura 1. Prevalencia de mutaciones relacionadas con resistencia conforme a la lista de la OMS en mujeres en edad reproductiva (2016-2022\*) en dos centros de atención privados para VIH en Buenos Aires, Argentina**



\* La columna "2021" incluye genotipos de enero de 2022. INTR: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa; INNTR: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de la proteasa

**Tabla 1. Prevalencia individual de mutaciones asociadas a resistencia a antirretrovirales según listado de OMS en mujeres en edad fértil no gestantes (2016-01/2022) en dos centros privados de atención de VIH de CABA**

Mutación de OMS	N (%)
<b>NRTI</b>	5 (2.5)
L210W	1 (0.5)
M41L	4 (2.0)
T69D	1 (0.5)
T215S	1 (0.5)
T215D	1 (0.5)
<b>NNRTI</b>	22 (11)
G190A	4 (2.0)
K103N	10 (5.0)
K103S	4 (2.0)
L100I	1 (0.5)
Y181C	1 (0.5)
Y181V	4 (2.0)
Y188L	1 (0.5)
<b>IP</b>	7 (3.5)
D30N	1 (0.5)
I47V	1 (0.5)
I54V	2 (1.0)
L90M	1 (0.5)
M46I	1 (0.5)
M46L	2 (1.0)
N88D	1 (0.5)
V82A	2 (1.0)

INTR: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa; INNTR: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de la proteasa

## Discusión

Este estudio provee datos más actuales respecto a la resistencia primaria a los inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa en Buenos Aires, Argentina, con foco en MEF y embarazadas. El último análisis nacional, correspondiente a muestras pre-tratamiento de población general obtenidas en 2019, describió que el 27,7% de los adultos tenía MAR: el 19,6% para INNTR y el 1,5% para IP. Dichos resultados muestran un incremento de la TDR respecto a publicaciones previas (6, 7). Bissio y col. para el período 2014-2015 reportaron una prevalencia de MAR del 13% en 270 participantes sin exposición previa a anti-retrovirales (3% para INTR, 10% para INNTR y 2 % para IP, respectivamente) (7). En un estudio para un período precedente (2011-2013) realizado en una de las instituciones participantes, sobre 91 individuos, el 12,1% presentó MAR (8). La mutación más común fue la K103N en todas las casuísticas (6-8).

Nuestro estudio muestra, con seguimiento hasta principios de 2022, niveles moderados de TDR en MEF y embarazadas, persistiendo la K103N como mutación más frecuente. Asimismo, describimos un incremento global de la TDR en MEF con el transcurso de los años a expensas de la resistencia primaria a IP. Esta tendencia no fue descrita en estudios previos en nuestro país y no se observó en los varones cisgénero en nuestra base de datos ( $n = 1354$ ), cuya tasa de TDR se mantuvo estable en el período estudiado: 2016/17, 9.4%; 2018, 14%; 2019, 11%; 2020, 13%; 2021/22, 12% ( $p = 0.4$ ). Teniendo en cuenta que el número de MEF evaluadas en el último período es reducido, esto debe confirmarse con futuros estudios.

En población gestante, nuestro análisis muestra persistencia de niveles significativos de TDR respecto a un estudio previo enfocado exclusivamente en esa población que abarcó el período 2008-2014 y fue realizado en un hospital público. Dicho estudio incluyó a 77 embarazadas *naïve* y encontró una prevalencia de TDR del 19,5% principalmente a INNTR, con la K103N nuevamente como la mutación más frecuente. Desagregando por períodos de análisis, la TDR fue del 20,4% en 2008-2011 y 17,8% en 2012-2014(9). Asimismo, este mismo patrón de TDR estuvo presente en el grupo de mujeres con diagnóstico intraparto de VIH (16). Estos datos fueron coherentes con resultados de TDR de neonatos no expuestos a antirretrovirales durante el período 2007-2014 que fue aún mayor, del 32 % (5% a los IP, 9% a los INTR y 18% para INNTR). La K103N fue también la MAR más prevalente (10).

La Argentina no ha cumplido el objetivo de la OMS de eliminar la transmisión vertical del VIH, teniendo en cuenta los últimos indicadores correspondientes al período 2021-2023. La vigilancia de la TDR en embarazadas permite guiar la selección no solo del tratamiento antirretroviral materno sino también de la profilaxis del recién nacido que puede requerir de INNTR (nevirapina) como alternativa en escenario de alto riesgo de transmisión vertical (mujer con viremia detectable al final de la gestación, diagnóstico intraparto, primoinfección en embarazo) (13). Nuestros resultados dan sustento a las recomendaciones nacionales basadas en inhibidores de la integrasa en el abordaje terapéutico del binomio madre-hijo: tratamiento materno basado en dolutegravir + 2 NRTI (lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida) y profilaxis neonatal con raltegravir + zidovudina y lamivudina en escenarios de alto riesgo (13). Por otra parte, los nuevos lineamientos de OMS recomiendan que aquellos neonatos que no presentan un alto riesgo de contraer el VIH deben recibir seis semanas de profilaxis con un solo fármaco, siendo la nevirapina la opción preferida (14). La prevalencia de TDR a INNTR acá descripta refuerza la necesidad del genotipo materno para descartar resistencia a INNTR en caso de que la Argentina adopte a futuro dicha recomendación.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones a considerar. En primer lugar, por basarse en genotipos solicitados en consulta médica habitual, no incluyó el estudio de resistencia a inhibidores de la integrasa, acorde a las recomendaciones nacionales. Estudios nacionales mostraron alta frecuencia de mutaciones polimórficas para esta familia de drogas (incluso en embarazadas) y es necesario hacer estudios de vigilancia para la detección temprana de emergencia de mutaciones primarias a las mismas (17). En segundo lugar, si bien nuestra base de datos amplía la información de TDR más allá del último estudio de vigilancia multicéntrico nacional (6), se ve limitado por no extender su período más allá del principio de 2022, lo que coincide en parte con la eliminación del requerimiento del genotipo basal previo al inicio del tratamiento antirretroviral con inhibidores de integrasa. Dado que este reporte es un análisis post-hoc de una base de datos de genotipos de población general, no se dispuso de datos posteriores a enero de 2022 de mujeres gestantes en las cuáles sí continúa la indicación de genotipo basal (13). En tercer lugar, nuestros datos son representativos de dos instituciones privadas de Buenos Aires, lo que limita la validez externa de los mismos. Por último, la información sobre el subtipo de VIH-1 no se incluyó en este análisis, ya que

la caracterización filogenética no se realiza de forma rutinaria como parte del genotipado clínico estándar en el laboratorio de referencia de las instituciones participantes. Aunque, en teoría, los datos de secuencias podrían analizarse de forma retrospectiva, este análisis estaba fuera del alcance y de los objetivos de nuestro estudio.

En síntesis, nuestros resultados confirman la persistencia de TDR de VIH en MEF y embarazadas en Buenos Aires, con predominio de la mutación K103N. Esto subraya la importancia de sostener y fortalecer estrategias que garanticen la continuidad de la vigilancia de TDR en población general y poblaciones clave para optimizar estrategias de prevención y tratamiento y orientar políticas nacionales de respuesta frente al VIH.

## Referencias

1. Apetroaei MM, Velescu B Ștefan, Nedea MII, Dinu-Pîrvu CE, Drăgănescu D, Făcă AI, et al. The Phenomenon of Antiretroviral Drug Resistance in the Context of Human Immunodeficiency Virus Treatment: Dynamic and Ever Evolving Subject Matter. *Biomedicines*. 2024; 12:915.
2. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res*. 2010; 85:1–18.
3. Rhee SY, Kassaye SG, Barrow G, Sundaramurthi JC, Jordan MR, Shafer RW. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates. *J Int AIDS Soc*. 2020; 23:e25611.
4. World Health Organization. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151284-8> [acceso 14 agosto 2025]
5. Mbuagbaw L, Garcia C, Brenner B, Cecchini D, Chakroun M, Djiadeu P, et al. Checklist for studies of HIV drug resistance prevalence or incidence: rationale and recommended use. *Lancet HIV*. 2023;10:e684–9.
6. Laufer NL, Bouzas MB, Fernández Giuliano S, Zapiola I, Mammana L, Salomon H, et al. Pretreatment HIV-1 Resistance in Argentina: Results from the Second Surveillance Study Following World Health Organization Guidelines (2019). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2024; 40:464–70.
7. Bissio E, Barbás MG, Bouzas MB, Cudolá A, Salomón H, Espínola L, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72:504–10.
8. Cecchini D, Castillo S, Vecchio C, Sandoval C, Cabral L, Rodríguez Iantorno P, et al. Resistencia primaria de HIV en el área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 2015;75:163–8.
9. Zapiola I, Cecchini D, Fernández Giuliano S, Martínez M, Rodríguez C, Bouzas MB. Resistencia de HIV-1 a drogas antirretrovirales en gestantes del área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 2016; 76:349–54.
10. Aulicino PC, Zapiola I, Kademian S, Valle MM, Fernandez Giuliano S, Toro R, et al. Pre-treatment drug resistance and HIV-1 subtypes in infants from Argentina with and without exposure to antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74:722–30.
11. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-40-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina> [acceso 24 agosto 2025]
12. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2017/11/boletin\\_n\\_41-respuesta\\_al\\_vih\\_y\\_las\\_its\\_en\\_la\\_argentina\\_2024.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2017/11/boletin_n_41-respuesta_al_vih_y_las_its_en_la_argentina_2024.pdf) [acceso 24 agosto 2025]
13. SADI - Sociedad Argentina de Infectología. Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2023. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1733-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral> [acceso 24 agosto 2025]
14. World Health Organization. Overview of WHO recommendations on HIV and sexually transmitted infection testing, prevention, treatment, care and service delivery [Internet]. World Health Organization; 2025. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/B09471> [acceso 14 agosto 2025]
15. Zhou Z, Wagar N, DeVos JR, Rottinghaus E, Diallo K, Nguyen DB, et al. Optimization of a low cost and broadly sensitive genotyping assay for HIV-1 drug resistance surveillance and monitoring in resource-limited settings. *PLoS One*. 2011; 6:e28184.
16. Cecchini D, Zapiola I, Giuliano SF, Martinez M, Rodriguez C, Bouzas MB. Transmitted drug resistance in women with intrapartum HIV-1 diagnosis: a pilot epidemiological survey in Buenos Aires, Argentina. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(Supl 3):19704.
17. Cecchini D, Sfalcin J, Zapiola I, Gomez A, Fernandez-Giuliano S, Rodriguez C, et al. Integrase strand transfer inhibitors resistance-associated mutations in HIV-infected pregnant women. *Rev Esp Quimioter*. 2024; 37:479–85.

## Primary resistance to reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors in women of childbearing age and pregnant women with HIV\*

**Introduction:** Women of childbearing age (WCA) and pregnant women are usually underrepresented in transmitted drug resistance (TDR) surveillance studies for antiretrovirals compared to the male population. Our objective was to evaluate TDR in this population.

**Materials and Methods:** We conducted a retrospective analysis of a TDR database from two HIV reference centers in Argentina (2016–2022). The samples correspond to baseline genotypes requested as part of standard care. WCA were defined as those between 15 and 49 years old. Resistance-associated mutations (RAMs) to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and protease inhibitors (PIs) were identified using the WHO mutation list.

**Results:** We included 259 WCA: 202 non-pregnant WCA and 57 pregnant women. The median (interquartile range) age was 36 (30–41) years. Overall TDR increased over the years ( $p = 0.034$ ), mainly due to resistance to PIs (2016/17: 2.7% vs. 2021/22: 18%,  $p = 0.002$ ). In non-pregnant WCA, the prevalence of RAMs was 15% (mostly to NNRTIs). The most frequent RAMs were K103N (10.5%), K103S, Y181V, M41L (2% each), and M46L, I54V, and V82A (2.1% each). Among pregnant women, 11% ( $n = 6$ ) presented RAMs, all corresponding to NNRTIs.

**Conclusions:** Our results suggest that the levels of transmitted resistance in this population remain at moderate levels, mainly driven by RAMs to NNRTIs.

**Keywords:** HIV, transmitted resistance, pregnancy, women, antiretroviral therapy



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Tratamiento preventivo de la tuberculosis en personas viviendo con VIH en Argentina. ¿Se necesita el PDD para indicar un tratamiento preventivo?

Fernando Biasutti .

## RESUMEN

La tuberculosis (TB) continúa siendo una amenaza relevante para las personas que viven con VIH (PVVIH) en la Argentina. A pesar de la evidencia científica que respalda la implementación del tratamiento preventivo de la TB (TPT) en este grupo, su adopción en la práctica clínica en el país sigue siendo limitada. En este artículo se analiza la necesidad de detectar y tratar la infección tuberculosa en las PVVIH en la Argentina y se propone una estrategia operativa para la implementación del TPT en esta población. Se concluye que resulta imprescindible establecer un sistema de pesquisa, tratamiento y registro de la información en nuestras PVVIH.

**Palabras clave:** tuberculosis, VIH, tratamiento preventivo, Argentina.

Programa Provincial de VIH, Tuberculosis, ETS, Hepatitis Virales y Lepra de la Provincia de Santa Fe, Argentina. AIDS Healthcare Foundation (AHF).

**Autor responsable para correspondencia:**

Fernando Biasutti, drbiasuttifernando@gmail.com

**Recibido:** 17/9/25 **Aceptado:** 10/11/25

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda de manera consistente el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) desde 1993. En la Argentina, si bien se realiza la búsqueda sistemática de tuberculosis (TB) en personas que viven con VIH (PVVIH), el tratamiento de la infección tuberculosa sigue siendo una asignatura pendiente. Resulta llamativo que esta práctica se encuentre presente en todas las *Recomendaciones sobre el manejo de infecciones oportunistas en pacientes con infección por VIH* desde su primera publicación (1). Las causas de esta brecha son múltiples y de diversa índole. Probablemente la respuesta se halle en una serie de interrogantes que se plantean los profesionales y que la evidencia científica aún no logra responder con claridad, ¿o sí?

## Discusión

Está bien establecido que el tratamiento antirretroviral (TAR) contribuye a la prevención de la TB en las PVVIH mediante la restitución y el fortalecimiento del sistema inmunitario (2-5). A pesar del efecto protector del TAR, las tasas de incidencia de TB en las PVVIH permanecen más elevadas que en la población general (6, 7). Este fenómeno puede explicarse por factores como la adherencia irregular al TAR (8), la recuperación lenta o subóptima de linfocitos T CD4 (9), la persistencia de defectos cuali-cuantitativos en la respuesta inmunitaria (10) e, incluso, en ciertas regiones, por las altas tasas de reexposición y reinfección.

Aun en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 superiores a 500 células/mm<sup>3</sup>, el riesgo de TB se mantiene más del doble respecto de la población sin VIH (9). Un estudio prospectivo de más de 10 años en una cohorte de PVVIH bajo TAR en África subsahariana mostró que, en el análisis univariado, el bajo recuento de CD4, el alto recuento de CD8, la relación CD4/CD8 < 0,30, la baja adherencia al TAR y la falla virológica se asociaron a mayor riesgo de TB. Sin embargo, en el análisis multivariado únicamente la relación CD4/CD8 < 0,30 (riesgo relativo ajustado: 4,08; IC 95%: 1,31-12,68; p = 0,015) se mantuvo como factor independiente. Estos hallazgos se replicaron incluso en pacientes con supresión viral, lo que llevó a concluir que una relación CD4/CD8 baja constituye un marcador de riesgo residual de TB (11). Otros estudios confirmaron que la restauración incompleta de linfocitos

CD4, a pesar del TAR, incrementa la vulnerabilidad a la enfermedad (12).

En un metaanálisis que incluyó 272 548 PVVIH de 25 cohortes europeas (1983-2015; COHERE Study Group) se demostró que el control subóptimo de la carga viral era un factor de riesgo independiente del recuento de CD4 para el desarrollo de TB (13). En una cohorte etíope, el 78% de los casos de TB ocurrieron durante el primer año de seguimiento, con mayor incidencia en PVVIH que no habían completado al menos seis meses de TAR y, en segundo lugar, en aquellas que no habían recibido TPT (14).

Estos datos respaldan la recomendación de indicar TPT mientras el TAR restituye la inmunidad.

Un motivo de reticencia en la práctica clínica es el temor de generar resistencia antimicrobiana y de “agregar pastillas y efectos adversos” al TAR. No obstante, el TPT, ya sea mediante esquemas clásicos (isoniacida o rifampicina en monoterapia) o esquemas modernos (isoniacida + rifapentina), no aumenta el riesgo de resistencias siempre que se descarte razonablemente una TB activa. Para ello, la pesquisa sistemática de los cuatro síntomas cardinales (tos o expectoración, fiebre, pérdida de peso y sudoración vespertina), complementada con radiografía de tórax —útil en casos subclínicos<sup>1</sup>— y, en ocasiones, pruebas de laboratorio como PCR<sup>2</sup>, constituye una estrategia fundamental.

El número elevado de comprimidos y la baja adherencia observada con el esquema clásico de isoniácida durante 6-9 meses explican el escepticismo respecto a la utilidad del TPT. La eficacia se ve comprometida cuando la adherencia es insuficiente. En este sentido, los esquemas abreviados con isoniácida + rifapentina (3HP y 1HP) han demostrado superar esta limitación (15). En un estudio de cohorte retrospectivo en Brasil entre 2021 y 2023, que incluyó a 15.171 PVVIH, se evaluó el impacto del régimen abreviado de tres meses con isoniazida y rifapentina administradas semanalmente (3HP) sobre la finalización del TPT. Los resultados evidenciaron que la tasa global de finalización del TPT fue del 76%, y que la implementación del esquema 3HP se asoció con un incremento promedio del 11% en la probabilidad de completar el tratamiento en

1 A partir de 2024 la OMS reemplazó el término “TB subclínica” por “TB asintomática”.

2 La proteína C reactiva (PCR) con punto de corte >5 mg/L.

comparación con los esquemas tradicionales (16). Estos hallazgos respaldan la efectividad del régimen 3HP como una estrategia promisorio para mejorar la adherencia y la cobertura del TPT en PVVIH. En consonancia, en sus últimas guías la OMS recomienda el esquema 3HP como TPT de elección en PVVIH (17).

Respecto a los beneficios, la mayoría de los estudios documentan una reducción de la incidencia de TB, aunque no siempre se observa una disminución significativa de la mortalidad, e incluso se ha sugerido que los efectos protectores desaparecen tras finalizar el tratamiento (18). El estudio TEMPRANO (19), ensayo clínico aleatorizado y controlado realizado en la era del TAR, aportó evidencia sólida al demostrar que el TPT redujo en un 37% la mortalidad en PVVIH adultas, independientemente del TAR y del nivel de CD4. Además, mostró que los beneficios de seis meses de isoniácida persistían al menos seis años después de la finalización. Resultados consistentes fueron reportados en Brasil, donde se comprobó la "durabilidad" del TPT y se reforzó la hipótesis de que TAR y TPT, administrados conjuntamente, aportan beneficios complementarios (20).

En cuanto a su mecanismo, el TPT esteriliza formas latentes de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) y previene nuevas infecciones durante el tratamiento, mientras que el TAR restaura la función inmunitaria, reduciendo tanto el riesgo de adquirir nuevas infecciones como de reactivar las ya existentes.

También influye en la práctica clínica la limitada confianza en el derivado proteico purificado (PPD), principal herramienta diagnóstica disponible en la Argentina. Su fiabilidad se ve comprometida por falsos negativos derivados de la inmunodepresión, falsos positivos vinculados a la vacuna BCG y bajo valor predictivo positivo. Las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) aportan cierta mejora, aunque su rendimiento sigue siendo modesto y su alto costo las hace poco viables en el contexto nacional (21-23).

En un estudio prospectivo de más de 22.000 personas de alto riesgo en Estados Unidos, PPD y dos IGRAs (Quantiferon-TB Gold In-Tube y T-SPOT.TB) se compararon para predecir la progresión a enfermedad tuberculosa incidente. Se observó que ambos IGRAs tenían una mejor relación de valor predictivo positivo (VPP) que el PPD: 1,65 (IC 95 % 1,35-2,02) para T-SPOT y 1,47 (IC 95 % 1,22-1,77) para Quantiferon, respecto al PPD. Además, si ya había

un PPD positivo, un resultado positivo adicional de IGRA aumentaba significativamente el VPP. Estos hallazgos respaldan el uso de IGRA sobre el PPD para guiar decisiones de tratamiento de infección tuberculosa e intervenciones de prevención en entornos de baja incidencia (24).

Santin *et al.* demostraron que tanto el PPD como IGRA presentan una disminución significativa en la detección de infección tuberculosa latente en personas seropositivas para VIH con recuentos bajos de linfocitos CD4. Aunque el IGRA mostró una menor reducción de positividad en comparación con el PPD, ambas pruebas mostraron una caída en la positividad al disminuir los recuentos de linfocitos CD4: para el PPD la positividad fue 15,8% (>500 CD4), 10,3% (301-500) y 0% ( $\leq 300$ ) ( $p=0,002$ ), y para el IGRA 15,8%, 13,8% y 0% (<100 CD4) ( $p=0,03$ ), evidenciando importantes limitaciones cuando la inmunosupresión era marcada (25).

Finalmente, la ausencia de un registro oficial de TPT en el Sistema de Información Sanitaria de Argentina (SISA) constituye un obstáculo adicional para su implementación.

La evidencia disponible es amplia y contundente respecto de la necesidad de implementar una estrategia de detección, tratamiento y registro de la infección tuberculosa en PVVIH en la Argentina. Los beneficios de aplicar en la práctica clínica las recomendaciones de las guías en una patología como la tuberculosis son innegables.

No obstante, persiste un dilema por resolver.

Las guías de la OMS recomiendan que los adultos, adolescentes y niños que viven con VIH, siempre que se haya descartado razonablemente una TB activa, reciban TPT independientemente de la positividad en las pruebas de PPD o IGRA, de la prevalencia regional de TB, de antecedentes de tratamiento por TB activa, del grado de inmunosupresión o de la carga viral (26). Esta recomendación ha demostrado ser costo-efectiva en países con alta carga de la enfermedad y recursos limitados.

En contraste, la situación es diferente en países con baja carga de TB y altos recursos, como Estados Unidos o Canadá, donde las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) reflejan esta realidad. En tales contextos, el TPT se indica a PVVIH únicamente si la prueba de PPD o IGRA resulta positiva, o si, aun con un resultado negativo, existe antecedente de contacto con un caso bacilífero.

En la Argentina, sin embargo, se ha adoptado como referencia un modelo cercano a un “copia y pega” de estas últimas guías, lo que genera tensiones en la práctica clínica.

En consecuencia, cabe reflexionar que la Argentina no se encuentra representada en ninguno de los dos escenarios extremos que describen las guías internacionales.

En la Argentina, la endemidad de la TB muestra una tendencia al aumento, aunque las tasas actuales la ubican aún dentro de una endemidad moderada (31 casos por cada 100.000 habitantes), con fuerte heterogeneidad territorial —algunas provincias del norte y el Área Metropolitana de Buenos Aires presentan tasas notablemente más altas que otras regiones (27)—. En cuanto al VIH, las tasas de nuevos diagnósticos se mantienen relativamente estables en los últimos años (12 casos por cada 100.000 habitantes), con una epidemia concentrada en grupos de mayor vulnerabilidad (como hombres que tienen sexo con hombres y mujeres trans), y sin una tendencia clara al aumento en la población general (28).

Según el más reciente boletín epidemiológico del país, en Argentina la coinfección entre tuberculosis (TB) y VIH se sitúa en alrededor del 7,2% de los casos de TB en 2024 y ha crecido a un ritmo estimado de un 19,5% anual promedio entre 2020 y 2024 (29).

Resulta razonablemente claro que aquellas PVVIH en quienes se descarta TB activa y presentan un test positivo de infección tuberculosa deberían recibir TPT. Sin embargo, el panorama es mucho menos evidente cuando el resultado de estas pruebas es negativo.

En este contexto, cobran especial relevancia los hallazgos de un estudio realizado en Taiwán, en el que se combinó la carga viral, el recuento de linfocitos T CD4 y la prueba IGRA para orientar la indicación de TPT en PVVIH. Esta estrategia permitió, en un país con prevalencia moderada de TB y acceso generalizado al tratamiento antirretroviral, aumentar la sensibilidad diagnóstica del 37,5% al 76,5% en comparación con el uso exclusivo de IGRA. Asimismo, el valor predictivo negativo se incrementó del 98,5% al 99,2%.

Además, esta aproximación posibilitó evitar aproximadamente un 60% de tratamientos innecesarios en relación con la estrategia propuesta por la OMS de indicar TPT a todas las PVVIH, independientemente de otros factores clínicos (30).

Aunque las pruebas de IGRA presentan ciertas ventajas frente al PPD, las guías de la OMS reconocen la ausencia de un estándar de referencia definitivo. En este contexto, la elección entre IGRA y PPD debe basarse en la evidencia disponible, el análisis de costo-efectividad y las consideraciones de factibilidad programática, priorizando la adecuación al contexto económico y operativo de cada país. Por lo tanto, en nuestro medio, si IGRA no está disponible, puede utilizarse PPD.

En relación a lo expuesto en el presente artículo y considerando la importancia del TAR, el nivel de linfocitos T CD4 y la CV en el desarrollo de la enfermedad por Mtb en las PVVIH, una propuesta de trabajo sería la siguiente:

### Algoritmo propuesto para la indicación de IGRA/PPD y TPT en las PVVIH en la Argentina

Indicar **TPT sin IGRA/PPD** en PVVIH con\*:

- CV detectables < 100.000 copias y  $CD4 \leq 350/mm^3$
- $CV \geq 100.000$  copias independientemente del recuento de CD4

Indicar **TPT con IGRA (+)/ PPD  $\geq 5mm$**  en PVVIH con\*\*:

- CV detectables < 100.000 copias y  $CD4 > 350/mm^3$
- CV persistentemente indetectable independientemente del recuento de CD4

## Conclusión

La implementación del tratamiento preventivo de la tuberculosis en personas que viven con VIH en la Argentina es una deuda pendiente. Adaptar las recomendaciones internacionales a la realidad epidemiológica y sanitaria local mediante algoritmos propios permitirá reducir la

\* PVVIH contactos estrechos de pacientes bacilíferos, deben recibir TPT independientemente del resultado de IGRA/PPD.

\*\* PVVIH pertenecientes a grupos de alto riesgo de transmisión de Mtb (personas privadas de la libertad o personal policial/penitenciario, trabajadores de la salud expuestos, pueblos originarios o migrantes de países de alta endemidad, residentes permanentes o transitorios en instituciones de rehabilitación o refugio) considerar indicar TPT aún con IGRA (-)/PPD < 5mm.

morbimortalidad, optimizar recursos y cerrar una brecha histórica en salud pública.

El algoritmo propuesto para la indicación de IGRA o PPD y el TPT en PVVIH en la Argentina se fundamenta en la integración de criterios inmunoviológicos, epidemiológicos y operativos. Dada la elevada carga de tuberculosis en la población con VIH y las limitaciones del acceso universal a pruebas diagnósticas, se propone indicar TPT sin necesidad de las mismas en pacientes con inmunosupresión significativa o alta replicación viral, en los que la probabilidad de infección latente y progresión es mayor. En cambio, en PVVIH con mejor control inmunoviológico, el uso de IGRA o PPD permite orientar la indicación de TPT de manera más selectiva y eficiente.

Asimismo, el algoritmo incorpora determinantes sociales y ocupacionales de riesgo —como pertenencia a grupos vulnerables o exposición profesional—, lo que refuerza un enfoque contextualizado y equitativo de la prevención. En conjunto, esta propuesta ofrece una herramienta práctica y adaptable a los servicios de atención del VIH en la Argentina, con potencial de mejorar la implementación del TPT y contribuir a la meta de reducción de la coinfección TB/VIH.

Quizás sea el momento de dar esta discusión.

## Referencias bibliográficas

- Comisión de VIH e ITS, Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre el manejo de infecciones oportunistas en pacientes con infección por VIH. Buenos Aires: SADI; 2016. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/15-diciembre-2016-recomendaciones-sobre-el-manejo-de-infecciones-opor-tunistas-en-pacientes-con-infeccion-por-hiv>.
- Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretroviral and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(7):489-98.
- Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*. 2009;23(5):631-6.
- Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, De Cock KM; Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(11):1026-31.
- Moreno S, Jarrín I, Iribarren JA, Pérez-Elías MJ, Vici-ana P, Parra-Ruiz J, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(12):1393-400.
- Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcome and implications for tuberculosis control. *AIDS*. 2006;20(12):1605-12.
- Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ, et al. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1772-82.
- Mesfin N, Deribew A, Yami A, Solomon T, Van Geertruyden JP, Colebunders R. Predictors of antiretroviral treatment-associated tuberculosis in Ethiopia: a nested case-control study. *Int J STD AIDS*. 2012;23(2):94-8.
- Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2009;23(13):1717-25.
- Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS*. 2005;19(11):1113-24.
- Wolday D, Kebede Y, Legesse D, Siraj DS, McBride JA, Kirsch MJ, et al. Role of CD4/CD8 ratio on the incidence of tuberculosis in HIV-infected patients on antiretroviral therapy followed for more than a decade. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233049. doi:10.1371/journal.pone.0233049.
- Kassa D, Gebremichael G, Alemayehu Y, Wolday D, Messele T, van Baarle D. Virological and immunological outcome of HAART in HIV-infected patients with and without tuberculosis (TB) and latent TB infection (LTBI) in Addis Ababa, Ethiopia. *AIDS Res Ther*. 2013;10(1):18. doi:10.1186/1742-6405-10-18.
- Atkinson A, Kraus D, Banholzer N, Miró JM, Reiss P, Kirk O, et al. HIV replication and tuberculosis risk among people living with HIV in Europe: a multicohort analysis, 1983–2015. *PLoS One*. 2024;19(10):e0312035. doi:10.1371/journal.pone.0312035.
- Ajema AT, Simachew Y, Meshesha MD, Gari T. Time to tuberculosis development and its predictors among HIV-positive patients: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0298021. doi:10.1371/journal.pone.0298021.
- World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002904>.
- Cola JP, dos Santos G S, Mattos de Souza F, Martins Sales C M, Sávio Dias Moura H, Arcêncio R A, Maciel E L N, do Prado T N. Efeito do esquema 3HP na conclusão do tratamento preventivo da tuberculose em pessoas que vivem com HIV: uma coorte retrospectiva no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2025 Oct 3;41(9):e00231024. doi:10.1590/0102-311XPT231024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12494387/>
- World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1 – Prevention: Tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: WHO; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096196>.
- Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Mutuluuza Kityo C, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*. 2001;15(16):2137-47.
- Badje A, Moh R, Gabillard D, Ghuéhi C, Kabran M, Ntakpé JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob*

- Health. 2017;5(11):e1080-9. doi:10.1016/S2214-109X(17)30308-0.
20. Sumner T, Houben RM, Rangaka MX, Maartens G, Boulle A, Wilkinson RJ, et al. Post-treatment effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30(8):1279-86.
  21. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):88-99.
  22. Menzies D, Pai M, Zwerling A. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177-84.
  23. Ramos JM, Robledano C, Masiá M, Belda S, Padilla S, Rodríguez JC, et al. Contribution of interferon gamma assays to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: a comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis*. 2012;12:169. doi:10.1186/1471-2334-12-169.
  24. Ayers T; Hill JE; Raykin LB; Mohanty S; Brostrom R; Lauzardo M; et al. Comparison of Tuberculin Skin Testing and Interferon- $\gamma$  Release Assays in Predicting Tuberculosis Disease. *JAMA Network Open*. 2024;7(4):e244769. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.4769.
  25. Santin M, Casas S, Saumoy M, Andreu A, Moure R, Alcaide F, Ferrer E, Podzamczar D. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Jan;69(1):59-65. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.09.005.
  26. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091724>.
  27. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín N° 8 • Tuberculosis y lepra en la Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2025. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/boletin\\_epidemiologico\\_tb\\_2025\\_ndeg8.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/boletin_epidemiologico_tb_2025_ndeg8.pdf).
  28. (28) Ministerio de Salud de la Nación. En el Día Mundial de la Respuesta al VIH, Salud presenta los datos del Boletín N° 40 de VIH e ITS en la Argentina 2023. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/en-el-dia-mundial-de-la-respuesta-al-vih-salud-presenta-los-datos-del-boletin-ndeg40-de-vih-Argentina>.
  29. Ministerio de Salud de la Nación (AR). Boletín Epidemiológico Nacional. Año 2025; N.º 765 (SE 28). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/boletines>.
  30. Lee SSJ, Lin HH, Tsai HC, Su IJ, Yang CH, Sun HY, et al. A clinical algorithm to identify HIV patients at high risk for incident active tuberculosis: a prospective 5-year cohort study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135003. doi:10.1371/journal.pone.0135003.

### Tuberculosis preventive treatment in people living with HIV in Argentina

Tuberculosis (TB) remains a major threat to people living with HIV (PLHIV) in Argentina. Despite robust scientific evidence supporting the implementation of TB preventive therapy (TPT) in this group, its adoption in clinical practice within the country remains limited. This article discusses the need to detect and treat TB infection in PLHIV in Argentina and proposes an operational strategy for the implementation of TPT in this population. It concludes that establishing a comprehensive system for screening, treatment, and information recording in PLHIV is essential.

**Key words:** tuberculosis, HIV, preventive therapy, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## REPORTE DE CASOS


# Lepra lepromatosa. A propósito de un caso diagnosticado en Tierra del Fuego


Carla Cabrera<sup>1</sup> , Mariela Toledo<sup>1</sup> , Pablo Berenstein<sup>2</sup> , Juan Manuel Márquez<sup>3</sup> .


## RESUMEN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica, endémica y ubicua. En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud declaró la eliminación de la lepra como problema de salud pública a nivel mundial. Si bien la prevalencia ha disminuido drásticamente desde la instauración de la terapia con múltiples drogas, aún hay un número considerable de casos que aparecen en países del centro de África, India, China y Brasil (1, 2, 3). En la Argentina hay 400 casos anuales en tratamiento, y una focalización geográfica en provincias del noreste, noroeste y centro que concentran aproximadamente el 70% de los casos (4, 5). La importancia de reportar este caso en Tierra del Fuego se debe a que no es zona endémica de lepra y al no ser un problema de salud pública, es difícil su diagnóstico debido a que los médicos no la sospechan como posible diagnóstico diferencial dentro de las dermatosis (1).

**Palabras clave:** Lepra, baciloscopia, multibacilar, Tierra del Fuego.

<sup>1</sup> Área de Microbiología, Sanatorio San Jorge, Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. 

<sup>2</sup> Laboratorio, Sanatorio San Jorge, Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. 

<sup>3</sup> Dermatología, Sanatorio San Jorge, Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. 

**Autora responsable para correspondencia:**

Carla Cabrera. Gobernador Ernesto Campos 1382.  
CP 9410. Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.  
carlav\_cabrera@hotmail.com

**Recibido:** 4/9/25 **Aceptado:** 28/10/25

## Introducción

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por los bacilos ácido-alcohol resistentes del *Mycobacterium leprae* complex que incluye a las especies *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* (1, 6). *M. leprae* y *M. lepromatosis* son organismos intracelulares obligados que se replican lentamente, crecen a una temperatura que oscila entre los 27 °C y 33 °C, y no crecen en medios de cultivos habituales. El mecanismo de transmisión depende del sistema inmune del huésped, del contacto estrecho y prolongado con una persona infectada a través de secreciones respiratorias, y es menos frecuente a través del contacto cutáneo y la transmisión vertical. El período de incubación suele oscilar entre 2 y 20 años, o más (2). La lepra tiene un reservorio en los armadillos y en otros animales (7, 8).

El curso clínico causado por ambas especies es indistinguible (6). Esta enfermedad afecta predominantemente la piel y los nervios periféricos, produciendo una neuropatía y consecuencias a largo plazo, como deformidades y discapacidad (1, 7). Las deformidades se pueden prevenir e inclusive la lepra se cura debido a que hay una combinación de antibióticos de alta eficacia que tiene una tasa de recaída a cinco años menor al 1%, previene la resistencia a la dapsona e induce una rápida disminución en la infectividad (4, 9).

Con fines epidemiológicos, de trabajo de campo y terapéuticos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la lepra en paucibacilar y multibacilar. Se clasifica en multibacilar cuando presenta más de cinco lesiones cutáneas, o con afectación nerviosa (neuritis pura o neuritis más cualquier número de lesiones cutáneas), o con presencia probada de bacilos en un frotis por raspado de incisión cutánea, independientemente del número de lesiones cutáneas. Se clasifica en paucibacilar si presenta de una a cinco lesiones cutáneas, sin presencia probada de bacilos en un frotis cutáneo. Los casos paucibacilares se tratan durante seis meses, mientras que los casos multibacilares se tratan durante 12 meses usando diferentes regímenes de tratamiento (1, 7). Otra clasificación de lepra se basa en las manifestaciones clínicas, que se deben generalmente a la respuesta inmune del huésped a los bacilos, en lugar del daño directo por la invasión bacilar (Tabla 1) (6, 8).

La definición de caso se basa en la presencia de al menos uno de los tres signos principales: (i) pérdida clara de la

sensibilidad en una zona pálida (hipopigmentada) o rojiza de la piel; (ii) nervio periférico engrosado con pérdida de sensibilidad y/o debilidad de los músculos inervados por ese nervio; o (iii) presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un frotis de piel obtenido por hendidura (7, 8).

**Tabla 1. Clasificación de Ridley-Jopling en base a las características clínicas de lepra**

Clasificación	Descripción
Lepra indeterminada LI	Es la forma de inicio de la enfermedad. No hay afectación de mucosas ni órganos internos. Se presentan escasas máculas hipoestésicas netas, a veces hipocrómicas y/o eritematosas. La histopatología evidencia un infiltrado linfocitario perivascular, perianexial y perineural. La baciloscopia generalmente es negativa.
Lepra tuberculoide LT	Se caracteriza por afectación de piel y sistema nervioso periférico (SNP). No hay afectación de mucosas u órganos internos. Las lesiones cutáneas son escasas en número, de 2 a 5 placas de color definido, eritematosas o eritemato-hipocrómicas, con límite neto. La histopatología muestra un granuloma tuberculoide que rodea vasos, anexos y filetes nerviosos. La baciloscopia es negativa.
Lepra <i>borderline</i> tuberculoide BT	Lesiones asimétricas similares a la LT, pero son más numerosas y más grandes. Las lesiones son placas escamosas y secas con sensibilidad reducida. La afectación de los nervios periféricos es extensa, con alto riesgo de daño nervioso severo y discapacidad. La baciloscopia puede ser positiva.
Lepra <i>borderline</i> LB	Se caracteriza por numerosas placas anulares con un borde interno bien definido y un borde externo mal definido. Las lesiones son asimétricas con daño nervioso variable. La baciloscopia es positiva.
Lepra <i>borderline</i> lepromatosa BL	Se caracteriza por numerosas máculas, pápulas y placas asimétricas con bordes infiltrativos y curación central. Las placas, pápulas y nódulos pueden comenzar a parecerse a los observados en LL con la progresión de la enfermedad. Múltiples nervios periféricos se engrosan y es posible un daño nervioso severo. La baciloscopia es positiva.
Lepra lepromatosa LL	Se caracteriza por el compromiso generalizado de piel, mucosas, SNP y órganos internos. Las lesiones cutáneas son numerosas, simétricas, eritematosas a violáceas. Sin tratamiento, las lesiones progresan a máculas de color cobrizo con bordes poco definidos, pápulas y nódulos (lepromas). La infiltración cutánea de la cara puede conformar facies leoninas, madarosis, alopecia de cejas, infiltración de los lóbulos de las orejas. La histopatología evidencia un infiltrado de histiocitos vacuolados que se disponen perivascular, perianexial y perineural. La baciloscopia es positiva.

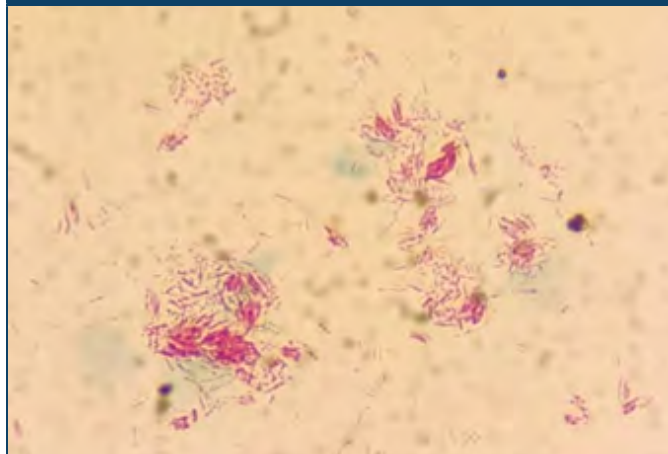
## Presentación del caso

Paciente varón de 72 años, oriundo de Wanda (Misiones) que desde el año 2000 reside en la ciudad de Tolhuin (Tierra del Fuego). No presenta antecedentes personales ni familiares de relevancia. Consultó en primera instancia con un médico clínico por dermatosis crónica interpretada como un cuadro de urticaria, por el cual recibió múltiples tratamientos sin mejoría, por lo que se solicitó interconsulta con dermatología. Al examen físico dermatológico presentaba facies leonina, orejas en badajo de campana, alopecia de cejas, múltiples nódulos y placas eritematosas e infiltradas en rostro, antebrazos (Figura 1) y tronco. La sensibilidad termoalgésica se encontraba alterada. Se tomaron muestras de ambas fosas nasales, de ambos codos y de los lóbulos de ambas orejas para realizar la tinción de Zielh Neelsen. De donde se obtuvieron un índice bacteriológico (IB) de 4+ en la fosa nasal derecha y de 5+ en la izquierda, un IB de 5+ en muestras de endolinfa de ambos lóbulos de las orejas (Figura 2) y un IB de 0 en ambos codos (10). Además, se realizó biopsia de codos para estudio histopatológico en el que se informó presencia de histiocitos a nivel perivascular y perianexial, y baciloscopia positiva. El paciente inició el tratamiento con rifampicina, dapsona y clofazimina con buena evolución de las lesiones cutáneas y mejoró la sensibilidad en los miembros superiores.

Figura 1. Lesión en antebrazo izquierdo



Figura 2. Frotis con bacilos ácido-alcohol resistentes de la endolinfa del lóbulo de la oreja. Coloración de Zielh Neelsen (1000X)



## Discusión

En la Argentina, en 2022 se reportaron 343 casos de lepra, por lo que la tasa de prevalencia nacional fue de 0,07/10.000 habitantes. Con estos datos, el país sostiene la meta de eliminación de la lepra como problema de salud pública. Sin embargo, la situación es heterogénea, existiendo bolsones epidemiológicos hiperendémicos en algunas localidades, donde esta meta no se alcanza. Ese año se notificó una tasa de prevalencia en Tierra del Fuego del 0,11, mientras que en Misiones fue de 0,45 (5).

El presente caso clínico fue clasificado como lepra multibacilar y como lepra lepromatosa según las clasificaciones vigentes. El paciente estuvo más de un año sin un correcto diagnóstico, debido a que el grado de sospecha de lepra fuera de las áreas endémicas es muy bajo. Además, la lepra se manifiesta con una gran variedad de lesiones cutáneas y con un periodo de incubación muy largo. Los pacientes pueden migrar de la zona donde se produjo el contagio antes de que aparezcan los primeros síntomas.

La presencia de lepra en Tierra del Fuego pone de manifiesto que es una enfermedad que aun debe ser tenida en cuenta como diagnóstico diferencial en casos de dermatosis dentro y fuera de las zonas endémicas conocidas, especialmente en los servicios de atención primaria. Realizar un diagnóstico y un tratamiento temprano evitará las consecuencias que conllevan la infección para el paciente y la posibilidad de transmisión a largo plazo.

## Referencias bibliográficas

1. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baes-  
hen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. Di-  
sease-a-Month, [https://doi.org/10.1016/j.disamon-  
th.2019.100899](https://doi.org/10.1016/j.disamon-<br/>th.2019.100899).
2. Nsagha DS, Bamgboye EA, Assob JC, Njunda AL,  
Kamga HL, Zoung-Kanyi Bissek AC, et al. Elimination  
of leprosy as a public health problem by 2000 AD: an  
epidemiological perspective. Pan Afr Med J. 2011;9:4.  
doi: 10.4314/pamj.v9i1.71176.
3. Chen KH, Lin CY, Su SB, Chen KT. Leprosy: A Review  
of Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Manage-  
ment. J Trop Med. 2022 Jul 4;2022:8652062. doi:  
10.1155/2022/8652062.
4. Valdez R. La situación de la lepra en la Argentina.  
Hospital Universitario Austral. [Internet] 2016 [citado  
26 de enero de 2016] Disponible en: [https://www.hos-  
pitalaustral.edu.ar/2016/01/la-situacion-de-la-lepra-  
en-la-argentina/](https://www.hos-<br/>pitalaustral.edu.ar/2016/01/la-situacion-de-la-lepra-<br/>en-la-argentina/)
5. Ministerio de Salud, Republica Argentina. Boletín N°  
7: Tuberculosis y lepra en la Argentina. Dirección de  
Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculo-  
sis. Coordinación de Tuberculosis y Lepra. Año VII-  
Marzo 2024. Disponible en: [https://www.argentina.  
gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin\\_tubercu-  
losis\\_2024\\_1642024.pdf](https://www.argentina.<br/>gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin_tubercu-<br/>losis_2024_1642024.pdf)
6. Maymone M, Laughter M, Venkatesh S, Dacso M,  
Narasimha Rao P, Stryjewska B, et al. Leprosy: Cli-  
nical aspects and diagnostic techniques. Journal  
of the American Academy of Dermatology. 2020  
Jul. Volume 83, Issue 1, 1 – 14. doi: 10.1016/j.  
jaad.2019.12.080
7. World Health Organization (WHO). Guidelines for the  
diagnosis, treatment and prevention of leprosy. New  
Delhi: World Health Organization, Regional Office for  
South-East Asia; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.  
Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/  
item/9789290226383](https://www.who.int/publications/i/<br/>item/9789290226383)
8. Alrehaili J. Leprosy Classification, Clinical Features,  
Epidemiology, and Host Immunological Responses:  
Failure of Eradication in 2023. Cureus. 2023 Sep  
6;15(9):e44767. doi: 10.7759/cureus.44767
9. Maymone M, Venkatesh S, Laughter M, Abdat R, Hugh  
J, Dacso M, et al. Leprosy: Treatment and manage-  
ment of complications. Journal of the American Aca-  
demy of Dermatology. 2020 Jul. Volume 83, Issue 1,  
17 - 30. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.138
10. Alvarenga De Morra V, Alvarez De Ovelar M y Perei-  
ra Brunelli J. El Manual de Diagnóstico Laboratorial

de Lepra. Programa Nacional de Control de la Lepra.  
EDICION I; 2017.

### Lepromatous leprosy regarding a case diagnosed in Tierra del Fuego

Leprosy is a chronic, endemic and ubiquitous infectious disease. In 2000, the World Health Organization declared the elimination of leprosy as a global public health problem. Although the prevalence has decreased drastically since the introduction of multidrug therapy, there are still a considerable number of cases appearing in central African countries, India, China and Brazil (1, 2, 3). In Argentina, there are 400 cases per year under treatment, and a geographic focus on provinces in the northeast, northwest and center of the country, which concentrate approximately 70% of the cases (4, 5). The importance of reporting this case in Tierra del Fuego is due to the fact that it is not an endemic area of leprosy and since it is not a public health problem, it is difficult to diagnose because physicians do not suspect it as a possible differential diagnosis within dermatoses (1).

**Key words:** Leprosy, bacilloscopy multibacillary, Tierra del Fuego.













Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

## REPORTE DE CASO

# Más allá del síndrome cardiopulmonar: encefalitis parainfecciosa asociada a hantavirus

Alejandrina Guerrero , Micaela Nomdedeu , María José Teruggi , Juan Ignacio Irigoitia , Anabella Erviti , Guillermo Bertoni , Ailén Fernández , Nadia Baldoni , Florencia Otermin , Juan Manuel Poggio .

## RESUMEN

El hantavirus es una zoonosis viral transmitida principalmente por roedores y clásicamente asociada al síndrome cardiopulmonar. Las manifestaciones neurológicas parainfecciosas son poco frecuentes y documentadas en la literatura. Presentamos el caso de un varón de 34 años, previamente sano, que desarrolló encefalitis parainfecciosa asociada a hantavirus como complicación de la infección por hantavirus. Con soporte intensivo, hemodiálisis y plasmaféresis, se logró evolución favorable. Este caso representa una importante contribución epidemiológica y clínica, resaltando la necesidad de considerar manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por hantavirus.

**Palabras clave:** hantavirus, encefalitis, zoonosis, plasmaféresis.

Servicio de Infectología, Hospital Interzonal Dr. Profesor Rodolfo Rossi, Calle 37 183, B1902 AVG, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.  
Email: alejandrinaguerrera@gmail.com

**Autora responsable para correspondencia:**

Alejandrina Guerrero, alejandrinaguerrera@gmail.com

**Recibido:** 31/10/25 **Aceptado:** 9/12/25

## Introducción

El hantavirus es un virus ARN perteneciente al género *Othohantavirus*, familia *Hantaviridae*, que ocasiona una zoonosis viral. La transmisión es por contacto directo con heces, orina y saliva de roedores infectados o inhalación de aerosoles de excrementos secos contaminados generados al limpiar recintos expuestos a roedores. No se transmite de persona a persona, con excepción del virus *Andes* (1). Presenta un periodo de incubación de dos a tres semanas. En América, el cuadro clínico típico es denominado síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH), se caracteriza por síndrome febril agudo con malestar general, afecciones gastrointestinales, seguido de dificultad respiratoria de inicio repentino e hipotensión.

En otras áreas del mundo los hantavirus causan otras presentaciones clínicas más relacionadas con afecciones renales y hemorrágicas. También se puede presentar como un síndrome febril inespecífico (2). Si bien el período prodrómico típico del SCPH por hantavirus es de 3-5 días, la encefalitis en sí es una complicación neurológica poco frecuente, y debido al escaso número de casos publicados no existen descripciones consistentes sobre la duración o características del período prodrómico en este contexto. La evolución clínica —síntomas respiratorios iniciales, fiebre con síntomas abdominales y progresión sistémica antes del compromiso neurológico— se ajusta a este patrón menos frecuente pero descrito.

Las manifestaciones neurológicas asociadas son poco comunes y escasamente reportadas. La encefalitis parainfecciosa, una complicación inflamatoria del sistema nervioso central de probable etiología autoinmune, ha sido descrita en relación a algunas infecciones virales, pero son escasos los casos asociados a hantavirus (3, 4).

Presentamos un caso clínico de encefalitis parainfecciosa secundaria a hantavirus.

## Descripción del caso

Varón de 34 años, previamente sano, residente en zona urbana de la Ciudad de La Plata, Buenos Aires, Argentina. Consulta en enero de 2025 por presentar fiebre, tos y disnea de cinco días de evolución, iniciando antibioticoterapia ambulatoria, luego de consulta en guardia, de la que cumple siete días. Ante la falta de mejoría clínica, regresa a consulta al décimo día.

Se decide internación en sala general por presentar insuficiencia respiratoria con requerimiento de oxigenoterapia. Laboratorio al ingreso: HTO 37%, glóbulos blancos 5000, plaquetas 150.000, creatinina 1.13, LDH 450, CPK normal, hepatograma sin particularidades saturación de oxígeno 90% aire ambiental. Medio interno: PaO<sub>2</sub> 57.6 mmHg, saturación 90% y PaCO<sub>2</sub> 28 mmHg tomografía (TC) sin particularidades. Se descartaron infecciones de vía aérea superior más frecuentes mediante FilmArray®. Asimismo, se descarta mediante panel reumatológico etiología autoinmune C3 79, C4 14.2, ANCA negativo, FAN menor a 1/80, factor reumatoideo menor a 15. Anticardiolipinas negativo.

Al interrogatorio el paciente niega antecedente de viaje en el último tiempo. Refirió realizar tareas de limpieza de heladera en vivienda que no se encontraba en uso donde había excremento de roedores. Como diagnósticos probables se sospechan: dengue, hantavirus, leptospirosis y se solicitan serologías. Al tercer día se reciben resultados de anticuerpos IgG e IgM para hantavirus positivos. Se descarta por métodos serológicos leptospirosis y dengue. La posibilidad de leptospirosis se consideró baja, dado que no presentó ictericia ni manifestaciones hemorrágicas y había recibido antibioticoterapia previamente, esto disminuye la probabilidad de infección activa. El LCR mostró pleocitosis linfocitaria, proteínas moderadamente elevadas, glucorraquia disminuida, hallazgos compatibles con una etiología viral. De todos modos se solicitó una segunda muestra, pero se rechazó su procesamiento en el centro de derivación al considerar descartadas leptospirosis y dengue por diagnóstico diferencial. La detección de IgM para hantavirus en suero y LCR constituye evidencia sólida de infección reciente. La presencia de IgM intratecal es relevante, ya que indica producción local y, por ende, compromiso del sistema nervioso central, incluso con PCR negativa, esperable fuera de la fase inicial de la enfermedad.

Se repite TC de tórax que informa moderado derrame pleural bilateral, atelectasia pasiva del parénquima, adenopatía mediastinal.

El paciente evoluciona con progresivo aumento de creatinina y plaquetopenia. El paciente presentaba habitualmente recuentos plaquetarios cercanos a 300.000/μL, documentados en estudios previos, por lo que un valor inicial de 150.000/μL ya representa un descenso significativo respecto a su basal. En casos con pródromos prolongados, las alteraciones hematológicas pueden manifestarse de manera diferida. En nuestro paciente se

objetiva un descenso plaquetario de 150.000/ $\mu$ L al ingreso a 131.000/ $\mu$ L en 48 horas, hallazgo compatible con la fase tardía del período prodrómico descrito en el SCPH. Asimismo, el ascenso transitorio de creatinina hasta 3,10 mg/dL, seguido de su descenso, se correlaciona con la fase crítica del cuadro.

Al noveno día de internación presenta convulsiones y excitación psicomotriz, requiriendo pase a unidad de terapia intensiva (UTI) en donde se solicita tomografía y resonancia de encéfalo sin contraste: no se evidencian hallazgos de relevancia. Se realiza punción lumbar: 23 leucocitos (90% mononucleares), glucorraquia 45 mg/dL (glucemia 90 mg/dL), proteínas 54 mg/dL. Recibió tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona más vancomicina, aciclovir y dexametasona por sospecha de meningoencefalitis. Se solicita PCR múltiple (Filmarray®) de LCR, la cual es negativa y se derivan muestras al Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán. En líquido cefalorraquídeo se detecta IgM 1/10 e IgG 1/50 para hantavirus, con PCR negativa y en suero IgM 1/1600 e IgG >1/1600 (ver Tabla 1) (5). No se registraron hipoxemia moderada o severa, alteraciones electrolíticas, hipoglucemia u otras causas que pudieran explicar la crisis comicial.

**Tabla 1. Diagnóstico etiológico de infección por hantavirus de paciente presentado en reporte de caso (5)**

Tipo de muestra	Fecha de muestra	IgM «-NP (título)	IgG «-NP (título)
Suero	20/01/2025	Positivo (6400)	Positivo (>1600)
Suero	24/01/2025	Positivo (6400)	Positivo (>1600)
Suero	29/01/2025	Positivo (1600)	Positivo (>1600)
LCR	27/01/2025	Positivo (10)	Positivo (50)

El título se expresa como la inversa de la mayor dilución con resultado positivo.

**Técnica RT-PCR en tiempo real**

Tipo de muestra	Fecha de muestra	Genoma virus Andes
LCR	27/01/2025	No Reactivo

Dado el contexto clínico y tras excluir otras etiologías, se diagnostica encefalitis parainfecciosa. El paciente requirió soporte ventilatorio mecánico y una sesión de hemodiálisis por acidosis metabólica severa. Posteriormente se llevaron a cabo tres sesiones de plasmaféresis, día por medio. Evolucionó favorablemente con mejoría progresiva del estado neurológico y recuperación de la función renal, y fue dado de alta después de 11 días en UTI.

## Discusión

Las manifestaciones neurológicas parainfecciosas asociadas a hantavirus son infrecuentes y escasamente reportadas en la literatura mundial, con solo un caso previo documentado en la Argentina en la ciudad de Rosario (4). Estas complicaciones, probablemente mediadas por mecanismos autoinmunes, incluyen cuadros como encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), miелitis transversa y encefalitis parainfecciosa, que requieren un alto índice de sospecha para su diagnóstico.

La encefalitis parainfecciosa se caracteriza por alteración del sensorio, convulsiones y déficits neurológicos focales, sin evidencia de infección directa del sistema nervioso central. Suele relacionarse con mecanismos inmunomediados que producen inflamación del parénquima cerebral. Los hallazgos de neuroimagen pueden ser variables, y el diagnóstico requiere descartar etiologías infecciosas directas mediante PCR en LCR, así como demostrar respuesta favorable a inmunoterapia. En el presente caso, la falta de detección viral en LCR, la presencia de anticuerpos específicos y la evolución clínica apoyan una fisiopatología parainfecciosa más que neuroinvasiva.

La ADEM y la miелitis transversa son complicaciones neurológicas postinfecciosas poco frecuentes: la primera afecta la sustancia blanca del SNC con déficits multifocales y alteración del nivel de conciencia, mientras que la segunda provoca inflamación focal de la médula espinal con síntomas motores, sensitivos y autonómicos. Ambas responden a corticosteroides y, en casos refractarios, a plasmaféresis o inmunoglobulina (6, 7 y 8). El síndrome de Bickerstaff, similar a trastornos del espectro Guillain-Barré, cursa con oftalmoplejía, ataxia y alteración del sensorio, y también responde a inmunoterapia (9, 10). El caso presentado resalta la importancia de considerar encefalitis parainfecciosa en pacientes con hantavirus, especialmente ante alteraciones del sensorio y convulsiones, apoyando el diagnóstico mediante anticuerpos específicos y exclusión de otras etiologías.

El tratamiento con plasmaféresis (11), junto al soporte intensivo, parece ser una estrategia efectiva. El reconocimiento temprano y manejo multidisciplinario son clave para la recuperación.

## Referencias bibliográficas

1. Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes; Comisión de IACS y SP. Hantavirus: actualización epidemiológica y terapéutica. 13 de enero de 2019.
2. Ministerio de Salud. Circular de vigilancia: actualización de normas para la vigilancia de hantaviriosis. Ministerio de Salud; 2025 mayo.
3. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *J Neurovirol.* 2010 Feb;16(1):1–9. doi:10.1080/13550280802491485.
4. Talamonti, L., Padula, PJ, Canteli, MS et al. Síndrome pulmonar por hantavirus: encefalitis causada por el virus Andes. *J.Neurovirol.* 17 , 189-192 (2011).
5. Tabla de identificación etiológica de Hantavirus.
6. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(7):734-9.
7. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, et al. Paediatric ADEM: distinct syndrome or part of the MS spectrum? *Neurology.* 2013;80(11):958-64.
8. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Transverse Myelitis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Front Biosci.* 2021;26:145-60.
9. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(2):166-72.
10. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388(10045):717-27.
11. Khair AM. Utility of plasmapheresis in autoimmune-mediated encephalopathy in children: potentials and challenges. *Neurol Res Int.* 2016;2016:7685807. doi:10.1155/2016/7685807.

**Beyond cardiopulmonary syndrome: Hantavirus-associated parainfectious encephalitis**

Hantavirus is a viral zoonosis transmitted primarily by rodents and classically associated with cardiopulmonary syndrome. Parainfectious neurological manifestations are rare and poorly documented in the literature. We present the case of a previously healthy 34-year-old man who developed hantavirus-associated parainfectious encephalitis as a complication of hantavirus infection. With intensive support, hemodialysis, and plasmapheresis, the patient achieved a favorable outcome. This case represents an important epidemiological and clinical contribution, highlighting the need to consider neurological manifestations in patients with hantavirus infection.

**Key words:** Hantavirus, Encephalitis, Zoonoses, Plasmapheresis



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>