

Artículos originales

Impacto del aislamiento por la pandemia de COVID-19 en la realización de pruebas rápidas de VIH en un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires

Florencia Scarnato, Jeniffer Hernández, Joaquín Cabral, Ángeles Tisné, Franco Hugo, Fabiola Nieto, Marcela Badia, Ezequiel Córdova, Diego Cecchini, Claudia Rodríguez

Características clínicas, métodos diagnósticos y evolución de la criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH

Fernando Messina, Mercedes Romero, Emmanuel Marin, Andrés Benchetrit, Alicia Arechavala, Roxana Depardo, Ricardo Negroni, Gabriela Santiso



FUNDACIÓN HUÉSPED

sadi
Sociedad Argentina
de Infectología

Comité de Redacción

Directores

Pablo Bonvehí

Sociedad Argentina
de Infectología

Pedro Cahn

Fundación Huésped

Directores adjuntos

Gustavo Lopardo

H. M. Prof. Dr. Bernardo
Houssay

Héctor Pérez

H. G. A. Dr. Juan
A. Fernández

Secretaría de redacción

María Belén Bouzas

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Lautaro de Vedia

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Editor responsable

Kurt Frieder

Fundación Huésped

Coordinación editorial

Laura Efrón

Comité Editor

Jorge Benetucci

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Isabel Casseti

Centro Médico Helios Salud

Liliana Clara

Hospital Italiano
de Buenos Aires

Ricardo Durlach

Hospital Alemán

Ernesto Efrón

Hospital Británico
de Buenos Aires

Kurt Frieder

Fundación Huésped

Mar Lucas Gómez

Fundación Huésped

María B. Lasala

Hospital de Clínicas
José de San Martín

Ignacio Maglio

Comisión de Ética
y DD.HH. para la
Investigación Biomédica.
Ministerio de Just. Seg.
y DD.HH.

Tomás Orduna

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Daniel Pryluka

H. G. A. Dalmacio
Vélez Sarsfield

Horacio Salomón

INBIRS. Facultad
de Medicina. UBA

Omar Sued

Fundación Huésped

Daniel Stambouliau

FUNCEI

Comité Asesor Científico

Ignacio Aguirre

Javier Altclas

Germán Ambasch

Alicia Arechavala

María Mercedes Ávila

Laura Barcan

Guillermo Benchetrit

Rosa Bologna

Ana Bordenave

Raúl Bortolozzi

Miriam Bruno

Liliana Calanni

Mariana Ceriotto

Bonaventura Clotet,
España

Alejandra Compagnucci,
Francia

Jorge Contarelli

Alejandra Corso

Lucía Daciuk

Daniel David

Marcelo Del Castillo

Carlos Del Rio, Méx/EE. UU.

María Cecilia Dignani

Amado Esposto

Carlos Falistoco

Fabian Fay

Cristina Freuler

Marcelo Galas

Fabiana Garcia

José María Gatell, España

Jorge Gentile

Adriana Giri

Manuel Gómez Carrillo

Silvia González Ayala

Julio González Montaner,
Canadá

Ernesto Iliovich

Abel Jasovich

Jaime Kovensky

Héctor Laplumé

Damián Lavarello

Jorge Levalle

Gabriel Levy Hara

María José López Furst

Florencia Luna

Sergio Lupo

Andrea Mangano

Cristina Miglioranza

Claudia Nagel

Liliana Martínez Peralta

Angel Minguez

José Luis Montes

Alejandra Monticelli

Adrián Morales

Jorge Pérez Ávila, Cuba

Mónica Petracci

Raquel Pemoff

Gastón Picchio, EE. UU

Daniel Podzamczar,

España

Teresita Puentes

Jorge Quarleri

Carlos Remondegui

Viviana Rodríguez

Beatriz Ruibal

Jorge San Juan

Mónica Saracco

Vilma Savy

Luisa Sen

Pablo Scapellato

Daniel Stecher

Liliana Stern

Luis Soto Ramirez, México

Ricardo Teijeiro

Alejandra Valledor

Claudia Vujacich

Carlos Zala

Jorge Zirulnik

SUMARIO

Editoriales

Viruela símica, ¿una enfermedad emergente fuera de África no esperada?4
Tomás Agustín Orduna

Nuevas estrategias de TARV: ¿hacia dónde vamos?7
Pedro Cahn

Chagas: hacia el diagnóstico y tratamiento oportuno de las personas afectadas 10
Susana Lloveras

Artículo de revisión

Viruela símica: zoonosis emergente con impacto global 13
Cristián Biscayart, María Fernanda Ferrer, Álvaro Otreras, Carlota López, Susana Lloveras, Eleonora Cunto, Milagro Sánchez Cunto, Marcia Querci, Soledad Firpo, Andrés Benchetrit, Belén Bouzas, Sofía Echazarreta, María Laura Yantorno, Virginia Angeletti

Artículos originales

Impacto del aislamiento por la pandemia de COVID-19 en la realización de pruebas rápidas de VIH en un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires32
Florencia Scarnato, Jeniffer Hernández, Joaquín Cabral, Ángeles Tisné, Franco Hugo, Fabiola Nieto, Marcela Badia, Ezequiel Córdova, Diego Cecchini, Claudia Rodríguez

Características clínicas, métodos diagnósticos y evolución de la criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH40
Fernando Messina, Mercedes Romero, Emmanuel Marin, Andrés Benchetrit, Alicia Arechavala, Roxana Depardo, Ricardo Negroni, Gabriela Santiso

Viruela símica, ¿una enfermedad emergente fuera de África no esperada?

En la primera semana de mayo de 2022, una noticia llegada a mi correo vía el ProMED-mail (1) daba cuenta del diagnóstico de una persona en Londres con viruela del mono (viruela símica, “monkeypox” del inglés) adquirida en ocasión de un viaje a Nigeria, área endemo-epidémica de esta zoonosis. El 23 de julio, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la **“Emergencia de salud pública de interés internacional”** (2) en el marco de la segunda reunión del “Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el brote epidémico de viruela símica en múltiples países”, habida cuenta de su amplia dispersión y aumento sostenido de casos, los cuales ascienden a más de 40.000 y en más de 95 países del orbe.

Esta declaración formal, que en junio no había logrado ese estatus de alerta internacional, permite comenzar una cooperación conjunta de los países miembros de la OMS. Esto se inicia, ante todo, con la rápida comunicación y alerta de los casos diagnosticados al organismo supranacional, el trabajo mancomunado con fines de divulgación de medidas preventivas, el monitoreo de la incidencia de esta patología, y un esfuerzo común para lograr la adquisición y distribución equitativa de medicamentos y vacunas que sirvan como herramientas farmacológicas para sumar a la contención del brote epidémico. Todo esto también debe incluir a los países endémicos en África que, hasta ahora, no han tenido accesibilidad a un programa integral para enfrentar a esta zoonosis luego de más de 50 años de su reconocimiento como enfermedad de impacto para los humanos, marcando, una vez más, las inequidades existentes a nivel mundial.

En nuestro país se han comunicado 80 pacientes entre el 9 de junio y el 17 de agosto (3), de los cuales 34 tenían antecedentes de viajes al extranjero, todos eran hombres y evolucionaron sin complicaciones.

Es interesante destacar que en febrero de este año, un trabajo de revisión sistemática (4) del Dr. Robert Steffen y colaboradores (“el padre de la medicina del viajero” y

uno de los fundadores de la Sociedad Internacional de dicha disciplina –ISTM–) marcó, a modo de “diagnóstico de oráculo”, una alerta sobre la necesidad de vigilar esta enfermedad viral a partir del incremento de casos autóctonos en áreas endémicas de África (tanto para la variante de África occidental como para la centroafricana) y su potencial expansión mundial a partir de los viajeros de países no endémicos que visiten dichas áreas. El diagnóstico se ha cumplido, más temprano incluso que lo estimado por los autores, y la actual situación emergente se suma a un mundo que continúa viviendo la pandemia de COVID-19 y tantas otras situaciones de preocupación para la salud individual y colectiva causadas por enfermedades infecciosas, cambio climático, guerras, hambrunas, migraciones forzadas, conflictos políticos y sociales, etc.

Lo que no estaba en la mencionada publicación como mecanismo traccionador de una eventual dispersión de viruela símica es lo que se ha registrado para este brote, es decir que prácticamente la totalidad de los pacientes son hombres que tienen sexo con hombres o bisexuales, con múltiples parejas o que practican sexo grupal (5). Esto requiere de un particular abordaje para generar mecanismos de prevención que posibiliten la contención de la epidemia, recordando que el virus de la viruela símica puede infectar y/o enfermar a cualquier persona, y que es prioritario evitar la estigmatización de quienes hoy se ven afectados mayoritariamente. Por ello, sin dudas, el trabajo en comunicación de riesgos y cómo evitar los mismos para la población en su conjunto debe, además, ser articulado entre las autoridades sanitarias y las distintas organizaciones de la comunidad LGTBQ+ para permitir llegar de manera clara y adecuada al colectivo que en esta etapa de la epidemia representa la casi totalidad de los pacientes registrados. Hay experiencias ganadas de cómo hacerlo en el terreno histórico en la prevención de la infección por el virus VIH.

Por último, para abordar desde el plano asistencial esta etapa de contingencia del brote epidémico es necesario generar alerta y capacitación en el equipo de salud con protocolos para el correcto manejo del paciente con cuadro clínico compatible, asegurando: la provisión y uso correcto del equipo de protección personal (EPP), la disponibilidad de algoritmos de diagnóstico con ampliación de la red laboratorios y capacidad de realización de pruebas moleculares, la confección de guías de manejo terapéutico y la gestión para la adquisición de fármacos (tecovirimat y brincidofovir) y vacunas para el tratamiento

de pacientes sintomáticos y la prevención en contactos estrechos.

La pandemia de COVID-19 nos ha enseñado que el fortalecimiento de las estructuras de salud pública, como parte de las decisiones en la política sanitaria, constituye el pilar más importante para la contingencia y respuesta a una epidemia con el fin de minimizar el impacto y daño, tanto individual como comunitario.

Dr. Tomás Agustín Orduna

Jefe de Medicina Tropical y Medicina del Viajero del Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina



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

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

Bibliografía

1. <http://promedmail.org/post/20220516.8703286>
2. Second meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox. [https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(i-hr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(i-hr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)
3. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional 614, Semana Epidemiológica 32, Agosto-Julio de 2022. <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud/soporte/boletines-epidemiologicos>
4. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. (2022) The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 16(2): e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
5. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB et al; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2207323>

Monkeypox, a Disease Emerging Outside Africa -Unexpected?

In the first week of May 2022, news came in through my ProMED mail (1) that a person in London had been diagnosed with monkeypox, which the person had contracted on a trip to Nigeria, an endemo-epidemic area for this zoonosis. On July 23, the World Health Organization (WHO) determined a “**public health emergency of international concern**” (2) at the Second meeting of the “International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox”, based on its widespread and the consistently increasing number of cases, which is as high as 40,000 in more than 95 countries worldwide.

Based on this formal statement, which in June had not reached such international alert status, joint collaboration by the WHO member countries may now begin. The starting point of this collaboration is rapid notification and alert of diagnosed cases to the supranational agency, joint work to circulate information on preventive measures, monitoring of the incidence of this disease, and shared efforts to achieve equitable access to and distribution of drugs and vaccines serving as pharmacological instruments to help contain the epidemic outbreak. All of this should also include endemic countries of Africa which, so far, have not had access to a comprehensive program to tackle this zoonosis, more than 50 years after its identification as a disease affecting humans, evidencing, once again, the world's existing inequalities.

In our country, 80 patients were reported between June 9 and August 17 (3), out of which 34 had recently traveled abroad, and all of whom were male and improved with no complications.

It should be noted that, last February, a systematic review work (4) by Robert Steffen, M.D. et al. (“the father of travel medicine” and a founding member of the International Society of Travel Medicine –ISTM–) pointed out, as an “oracle diagnosis,” an alert regarding the need for surveillance of this viral disease based on the increase of autochthonous cases in endemic

areas of Africa (both for the Western African and the Central African variants) and its potential global spread through travelers from non-endemic countries visiting such areas. The anticipated situation has now occurred, even earlier than estimated by the authors, and the current emerging situation steps into a world that is still facing the COVID-19 pandemic and many other individual and collective health concerns caused by infectious diseases, climate change, war, famine, forced migration, political and social conflict, etc.

This publication did not mention, as a driving mechanism for the potential spread of monkeypox, something that has been observed in this outbreak, i.e. that almost all patients are male subjects who are bisexual or have sex with other men, have multiple sexual partners, or participate in group sex (5). This requires a specific approach to generate prevention mechanisms for containment of the epidemic, reminding that the monkeypox virus may infect and/or be contracted by any person, and that avoiding stigmatization of the most affected group today is a priority. For this reason, there is no doubt that efforts to communicate the risks and how to avoid them to the population at large should also be jointly coordinated by health authorities and the various LGBTQ+ community organizations in order to establish clear and adequate communication with the group that, at this stage of the epidemic, accounts for almost all identified cases. There is historical precedent regarding how to do this, as a result of past experience regarding prevention of HIV virus infection.

Finally, in order to approach this epidemic outbreak contingency stage from a health-care perspective, it is necessary to raise awareness among and provide training to health care staff providing protocols for the correct management of patients with consistent clinical symptoms, ensuring: supply and correct use of personal protective equipment (PPE), availability of diagnostic algorithms with a larger laboratory network and improved capacity to conduct molecular tests, preparation of therapeutic management guidelines and procedures for the acquisition of drugs (tecovirimat and brincidofovir) and vaccines for the treatment of symptomatic patients and prevention for close contacts.

From the COVID-19 pandemic, we have learned that the strengthening of public health structures, as part of health policy decisions, is the most important foundation for contingency and response to an epidemic in order to

minimize its impact and harm, both individually and at community level.

Tomás Agustín Orduna, M.D.

Head of Tropical Medicine and Travel Medicine at Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina



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

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

References

1. <http://promedmail.org/post/20220516.8703286>
2. Second meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox. [https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(i-hr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(i-hr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)
3. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional 614, Semana Epidemiológica 32, Agosto-Julio de 2022. <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud/soporte/boletines-epidemiologicos>
4. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. (2022) The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 16(2): e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
5. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB et al; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2207323>

Nuevas estrategias de TARV: ¿hacia dónde vamos?

La terapia antirretroviral de alta eficiencia (TAAE) nació como la combinación de tres drogas en 1996, y desde entonces es el estándar de cuidado en todas las guías de tratamiento, debido a su extraordinario impacto en la reducción de la morbimortalidad asociada al VIH/sida.

Las primeras combinaciones eran complejas de tomar y tolerar para los pacientes. Las primeras generaciones de personas viviendo con VIH y de profesionales tratantes tuvieron que lidiar con esquemas de hasta 24 tabletas diarias, en tres tomas por día, con severos efectos adversos asociados tanto a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) de primera generación (zidovudina, stavudina y didanosina) como a los inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir). En la actualidad, tenemos regímenes de terapia triple más eficaces, mejor tolerados y más simples, basados en una o a lo sumo dos tabletas al día para su indicación en el inicio de tratamiento, así como en casos de personas con supresión virológica recibiendo regímenes más complejos.

Los regímenes recomendados en las guías locales e internacionales han mostrado en los estudios que fundamentaron su aprobación, niveles de supresión virológica superiores al 90%. Resulta difícil imaginar que nuevas drogas puedan exceder esa marca. Las toxicidades remanentes en los esquemas actuales (aunque marcadamente menos frecuentes y severas que las descritas en el párrafo anterior) presentan un obstáculo para la adherencia al tratamiento en ciertos casos (1).

A la fecha, el TAAE es de por vida. Y como resultado del mismo la expectativa de vida de una persona viviendo con VIH (PVCH) es similar a la de una persona VIH negativa, siempre que logre mantener suprimida la replicación viral, lo que implica la coexistencia de la infección viral crónica con las comorbilidades asociadas a la edad avanzada y la polifarmacia consecuente, con su potencial riesgo de interacciones medicamentosas.

Por lo expuesto, la investigación de nuevas estrategias se ha orientado en los últimos años a la búsqueda de opciones más simples, tendiendo a la reducción de la carga de

drogas (terapia doble) o bien regímenes de administración intermitente, por vía inyectable IM o SC, implantes o medicación oral de liberación prolongada.

En esa línea, diversos estudios exploraron la simplificación del tratamiento ARV utilizando dos drogas en vez de tres. Los estudios iniciales, basados en reducir los esquemas de dos INTR más un IP o un INNTR quitando la tercera droga, fallaron en su intento de demostrar no inferioridad. Otros intentos, asociando dos drogas (IP + INNTR; IP + maraviroc, entre otros), tampoco resultaron exitosos. Más aun, la asociación de dos excelentes fármacos como raltegravir y darunavir/ritonavir (2) no pudo demostrar no inferioridad en el estrato de pacientes con más de 100.000 copias de carga viral basal o CD4 inferiores a 200 células/mm³. Por lo observado hasta ahora, parece ser imprescindible incluir un inhibidor de la transcriptasa reversa para obtener un esquema exitoso de terapia doble.

La observación de un alto porcentaje de supresión viral con IP en monoterapia (si bien insuficiente para demostrar no inferioridad) nos motivó a considerar como pregunta de investigación qué sucedería si se asociara un IP con lamivudina (3TC) para inicio de tratamiento.

Generamos esta hipótesis basados en la excelente tolerabilidad del 3TC, su comodidad posológica, su bajo costo y su particular actividad residual, aun en presencia de la mutación M184V/I por su efecto sobre la capacidad replicativa del VIH (3).

Así nació el estudio GARDEL (4), primer estudio multicéntrico, randomizado, con poder estadístico para poder demostrar la no inferioridad del esquema de lopinavir/ritonavir más 3TC comparado con el mismo IP más dos INTR en pacientes que inician tratamiento. La no inferioridad fue demostrada a las 48 semanas y confirmada a las 96 semanas, incluyendo el estrato de pacientes con carga viral basal mayor a 100.000 copias/mL.

Posteriormente, el estudio ANDES confirmó esos hallazgos utilizando la coformulación de darunavir/ritonavir 800/100 mg asociada al 3TC.

En paralelo, observando la potencia, comodidad posológica y tolerabilidad de los inhibidores de la integrasa (INSTI) de segunda generación (dolutegravir y bictegravir), exploramos la terapia doble con dolutegravir y 3TC en el estudio PADDLE, un piloto con 20 pacientes

que mostró 90% de supresión viral a 48 y 96 semanas en el análisis por intención de tratamiento y 95% en el análisis por protocolo. Este estudio fue seguido por el ACTG 5353, que incorporó 120 pacientes, con similares resultados. Ambos estudios fundamentaron la realización de los estudios GEMINI (5), fase 3, randomizados, muticéntricos, doble ciego que incluyeron más de 1400 participantes, confirmando la no inferioridad de la asociación dolutegravir+3TC respecto del esquema dolutegravir +Tenofovir/FTC.

De esta manera se estableció una nueva alternativa para inicio del TARV en diferentes guías de tratamiento (6), incluyendo las de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y del Ministerio de Salud de la Nación.

Ya en 2017 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) había aprobado la primera combinación de terapia doble para simplificación del tratamiento en pacientes con carga viral indetectable, consistente en dolutegravir y rilpivirina, régimen no disponible en la Argentina.

Algunas guías limitan la indicación de Dolutegravir+3TC a pacientes con carga viral inferior a 500.000 copias/mL y/o recuentos de CD4 menores a 200 células/mL, aunque esta última limitación no está establecida por la FDA ni por la European Medicines Agency (EMA).

Los estudios TANGO y SALSA demostraron la no inferioridad de DTG/3TC en simplificación para pacientes con supresión virológica respecto a la terapia triple basada en TAF (TANGO) o en cualquier régimen de triterapia (SALSA). Esta opción de terapia doble también fue incorporada en las guías arriba mencionadas.

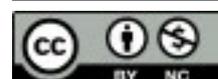
Nuevos compuestos como el lenacapavir (inhibidor de la capsida viral) y el islatravir (inhibidor de la translocación) están siendo ensayados en estrategias de terapia dual, aunque islatravir tiene sus ensayos suspendidos por la aparición inesperada de un impacto negativo sobre el recuento linfocitario y de células CD4.

¿Implica esto el reemplazo de la triterapia por terapia doble en todos los casos? La respuesta es no. La terapia doble no ha sido ensayada en niños, mujeres embarazadas ni en casos de TBC tratada con rifampicina, está contraindicada en caso de infección activa por hepatitis B, así como en casos de fallo previo al tratamiento. Pero sin duda representa una nueva alternativa para inicio y

simplificación de tratamiento. Mientras se persiste en la búsqueda de la cura, el desarrollo de nuevas estrategias pasa por regímenes con menos carga de drogas, ya sea por reducción del número de fármacos o por estrategias de liberación prolongada que eviten la toma diaria del TARV. Hacia allí vamos.

Dr. Pedro Cahn

Director Científico de Fundación Huésped



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

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

Bibliografía

1. Adverse Effects of Antiretroviral Agents | NIH [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/adverse-effects-antiretroviral-agents>
2. Raffi F, Gaultier A, Pozniak A, Molina JM, Jessen H, Antinori A, et al. Five-year follow-up of patients enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 randomized clinical trial: NEAT 001/ANRS 143 LONG TERM study. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jun 1;75(6):1618–22.
3. Hocqueloux L, Allavena C, Sécher S, Makinson A, Rey D, Huleux T, et al. Archived mutation M184V does not increase virologic failure during maintenance therapy with dolutegravir + lamivudine in the French DAT/AIDS cohort [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#!/details/presentations/382>
4. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomized, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jul;14(7):572–80.
5. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl.* 2022 Jan 1;36(1):39–48.
6. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>

New ART Strategies: Where Are We Heading?

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) was developed as a combination of drugs in 1996, and, since then, it has been the standard of care in all treatment guidelines due to its extraordinary impact on the reduction of HIV/AIDS-related morbimortality.

The first combinations were difficult to take and tolerate for patients. The first generations of persons living with HIV and treating professionals had to deal with dosage schedules of up to 24 daily tablets, taken three times a day, with severe adverse effects associated both to first-generation Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) (zidovudine, stavudine, and didanosine) and protease inhibitors (saquinavir, ritonavir, nelfinavir, and indinavir). Nowadays, there are more efficient, better-tolerated, simpler triple therapy regimens based on the intake of one, or at most two, daily tablets indicated at treatment initiation, as well as for virologically suppressed patients under more complex regimes.

Regimens recommended by local and international guidelines have shown, as evidenced by the studies that served as the basis for their approval, virological suppression levels greater than 90%. It is hard to think of new drugs that could achieve greater levels. Remaining toxicities under current regimens (although significantly less common and severe than those described in the above paragraph) pose an obstacle to treatment adherence in certain cases (1).

To date, HAART is a lifelong treatment. And as a result of it, the life expectancy of a person living with HIV (PLHIV) is similar to that of a HIV-negative person, as long as viral replication remains suppressed, which means that chronic viral infection coexists with comorbidities associated with old age and the resulting polypharmacy, with potential risk of drug-drug interactions.

Based on the foregoing, investigation of new strategies in recent years has been aimed at identifying simpler options, seeking to achieve either reduction of drug load (dual therapy) or intermittent administration regimens, via IM or SC route, implants, or extended-release oral drugs.

Accordingly, simplification of ARV treatment using two, instead of three, drugs was analyzed through various studies. Initial studies, based on reducing regimens of two NRTIs plus one PI suppressing the third drug failed to demonstrate non-inferiority. Other attempts associating two drugs (PI + NRTI; PI + maraviroc, among others) also proved unsuccessful. Moreover, the association of two excellent drugs like raltegravir and darunavir/ritonavir (2) failed to demonstrate non-inferiority in the group of patients having a baseline viral load above 100,000 copies or CD4 below 200 cells/mm³. Based on what has been observed so far, including a reverse transcriptase inhibitor seems to be crucial for a successful dual therapy regimen.

Observation of a high percentage of viral suppression with a PI monotherapy (although insufficient to demonstrate non-inferiority) led to consideration of the following research question: what would happen if a PI was associated with lamivudine (3TC) for treatment initiation.

This hypothesis is based on 3TC excellent tolerability, convenient dosage, low cost, and its particular residual activity, even in the presence of M184V/I mutation due to its impact on HIV replication capacity (3).

This led to the development of the GARDEL study (4), the first multicenter, randomized study with statistical power to demonstrate non-inferiority of the lopinavir/ritonavir plus 3TC regimen compared to the same PI plus two NRTIs in patients initiating treatment. Non-inferiority was demonstrated at 48 weeks and confirmed at 96 weeks, including the group of patients with a baseline viral load above 100,000 copies/mL.

Later, these findings were confirmed by the ANDES study using the darunavir/ritonavir 800/100 mg co-formulation associated with 3TC.

In parallel, based on the observed power, convenient dosage, and tolerability of second-generation integrase inhibitors (INSTI) (dolutegravir and bictegravir), a dual therapy of dolutegravir and 3TC was assessed in the PADDLE study, a pilot with 20 patients that demonstrated 90% of viral suppression at 48 and 96 weeks in the intent-to-treat analysis and 95% in the per-protocol analysis. This study was followed by ACTG 5353, which included 120 patients, with similar results. Both studies provided the basis for the phase 3, randomized, multicenter, double-blind GEMINI studies (5), which included more than 1400 participants, confirming non-inferiority of the

dolutegravir+3TC association versus the dolutegravir +Tenofovir/FTC regimen.

As a result, a new alternative for initiation of ART was established in different treatment guidelines (6), including those by the Argentine Society of Infectious Diseases (SAD) and the Argentine Department of Health.

As early as in 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) had approved the first combination of dual therapy for simplification of treatment in patients with undetectable viral load, consisting of dolutegravir and rilpivirine, a regimen that was not available in Argentina.

The indication of Dolutegravir+3TC is limited by certain guidelines to patients having a viral load below 500,000 copies/mL and/or CD4 counts below 200 cells/mL, although the latter has not been established by the FDA or the European Medicines Agency (EMA).

The TANGO and SALSA studies demonstrated non-inferiority of DTG/3TC in simplification for virologically suppressed patients versus 3-drug TAF-based therapy (TANGO) or under any 3-drug regime (SALSA). This dual therapy option was also included in the above-mentioned guidelines.

New compounds such as lenacapavir (viral capsid inhibitor) and islatravir (translocation inhibitor) are being tested in dual therapy strategies, although Islatravir trials have been put on hold due to an unexpected negative impact on lymphocyte and CD4 cell counts.

Does this mean that 3-drug therapy should be replaced with 2-drug therapy in all cases? The answer is no. Dual therapy has not been tested in children, pregnant women, or TBC cases treated with rifampicin, and is contraindicated in case of active hepatitis B infection, as well as in cases of previous treatment failure. However, it certainly represents a new alternative for treatment initiation and simplification. While a search for a cure persists, the development of new strategies is focused on regimens with less drug load, whether by reducing the number of drugs or through extended release strategies to avoid daily intake of ART. That is where we are heading.

Pedro Cahn, M.D.
Scientific Director of Fundación Huésped



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

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

References

1. Adverse Effects of Antiretroviral Agents | NIH [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/adverse-effects-antiretroviral-agents>
2. Raffi F, Gaultier A, Pozniak A, Molina JM, Jessen H, Antinori A, et al. Five-year follow-up of patients enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 randomized clinical trial: NEAT 001/ANRS 143 LONG TERM study. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jun 1;75(6):1618–22.
3. Hocqueloux L, Allavena C, Sécher S, Makinson A, Rey D, Huleux T, et al. Archived mutation M184V does not increase virologic failure during maintenance therapy with dolutegravir + lamivudine in the French DAT/AIDS cohort [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/382>
4. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomized, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):572–80.
5. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl*. 2022 Jan 1;36(1):39–48.
6. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>

Chagas: hacia el diagnóstico y tratamiento oportuno de las personas afectadas

La enfermedad de Chagas fue descubierta hace más de un siglo y sigue siendo, según la Organización Mundial de la Salud, una enfermedad tropical desatendida que afecta entre 6 y 7 millones de personas en todo el mundo. Es endémica en 21 países de América Latina, donde se transmite por vía vectorial a los seres humanos y otros mamíferos, principalmente por las heces de insectos triatomíneos que se alimentan de sangre. La infección generalmente cursa en forma asintomática, pero tres de cada diez personas pueden presentar afección cardíaca o del sistema digestivo. Detectada a tiempo y en su fase inicial, puede curarse o mejorar su evolución clínica.

Como problema de salud se ha asociado históricamente a la pobreza y al entorno rural de Latinoamérica, pero en la actualidad es un problema de salud global que ha traspasado las fronteras de la región y hoy podemos encontrar una persona afectada de Chagas en cualquier lugar del planeta.

Algunos datos sobre esta enfermedad interpelan directamente a los gobiernos y sistemas de salud: 7 de cada 10 personas ignoran que están infectadas y menos del 10% de los infectados es diagnosticado en forma oportuna y, por lo tanto, no recibe el tratamiento.

“Hablar de Chagas”, como expresa la Asociación Civil Hablemos de Chagas, significa mucho más que hablar de una enfermedad. Es una problemática compleja que requiere un abordaje que traspase los aspectos biomédicos y para ello se necesita evaluar múltiples dimensiones, como las biológicas, ambientales, económicas, políticas, educativas y socioculturales.

El abordaje exclusivamente desde la salud y la investigación biomédica es incompleto y fragmentado y no resuelve los escenarios complejos del Chagas. Se requiere un trabajo integral, inter y multidisciplinario, que incorpore siempre la experiencia y la historia de las personas afectadas.

En la Argentina, se calcula que hay aproximadamente 1.500.000 de personas afectadas y 19 provincias conforman el área con presencia histórica del vector, aunque 10 de ellas han logrado la certificación de la interrupción de la transmisión vectorial por la Organización Panamericana de la Salud. Sin embargo, en los últimos años, la epidemiología de Chagas en nuestro país se ha modificado y la transmisión vertical se convirtió en la vía que genera mayor número de casos nuevos por año (nacen alrededor de 1300 niños y niñas con Chagas por año). Sin abandonar la vigilancia y el control vectorial, es sumamente importante tener en cuenta esta realidad presente a lo largo de todo el territorio de nuestro país.

Desde hace varios años se trabaja para visibilizar cada vez más el Chagas. Por eso, desde 2011, todos los últimos viernes de agosto se conmemora el Día Nacional por una Argentina sin Chagas (Ley Nacional 26.945). Este día tiene como objetivo “promover la participación y el compromiso comunitarios, a partir del trabajo conjunto entre la comunidad científica, sanitaria, escolar y la comunidad en general para desnaturalizar la enfermedad de Chagas, tomar conciencia acerca de esta problemática y romper el silencio que la rodea”.

El próximo Día Nacional por una Argentina sin Chagas nos encuentra con algunas situaciones encaminadas, como la reglamentación de la Ley 26.281 por el Decreto 202/2022 publicado en el Boletín Oficial. Esta ley, sancionada en 2007 y que estuvo 15 años sin ser reglamentada, declara de interés nacional y asigna carácter prioritario dentro de la Política Nacional de Salud del Ministerio de Salud a la prevención y control de todas las formas de transmisión de la enfermedad de Chagas, desde una perspectiva transversal de derechos humanos, género e interculturalidad. A partir de esta reglamentación, varias son las acciones a realizar. Por ejemplo, actualizar el Programa Médico Obligatorio a fin de incluir en el listado de prestaciones las pruebas diagnósticas y el tratamiento integral de la enfermedad en niños, adolescentes y adultos. Además, estudiar a las personas con capacidad de gestar y embarazadas para determinar si tienen Chagas y evaluar la transmisión vertical en toda persona nacida de una persona gestante positiva. El Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social deberá adoptar las medidas para la prohibición de pruebas serológicas que determinen la enfermedad en caso de aspirantes a cualquier trabajo. Los recursos económicos necesarios se deberán adecuar para lograr la financiación de los programas que ejecuten actividades de educación, prevención, control, investigación y tratamiento.

Otro paso importante del último tiempo es la incorporación del uso de técnicas genómicas por PCR para Chagas neonatal en los Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas, Iniciativa ETMI-Plus, y la transferencia de tecnología y capacitación a todas las jurisdicciones para ampliar el acceso al diagnóstico.

Aún quedan muchos retos pendientes, como el control vectorial en áreas rurales endémicas y también en contextos urbanos de San Juan, Mendoza, Catamarca, La Rioja y San Luis, y la comunicación adecuada sobre Chagas, en la que, como se expresa en los Lineamientos Generales para el Abordaje Comunicacional de Chagas del Ministerio de Salud, “es fundamental repensar las palabras, el lenguaje y las imágenes más comúnmente utilizadas con el objetivo principal de desandar prácticas que reproducen estereotipos y discursos desactualizados y favorecen la estigmatización de las personas afectadas”.

Como equipo de salud nos competen mayores desafíos: destrabar obstáculos médicos, sociales, coyunturales e institucionales que imposibilitan un adecuado diagnóstico y tratamiento de las personas afectadas y especialmente evitar la pérdida de seguimiento de los niños y niñas nacidos de personas gestantes positivas. Además, las personas afectadas deben ser asistidas en forma integral en el primer nivel de atención, adecuadamente capacitado en el diagnóstico y tratamiento, como así también con disponibilidad de insumos y medicamentos. También es necesario jerarquizar la notificación al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud para tener información precisa que permita tomar decisiones racionales y con impacto para la salud de las personas. Queda mucho camino por recorrer aún, todos debemos involucrarnos y promover acciones desde cada uno de nuestros lugares de trabajo que permitan reducir la inequidad existente en torno al Chagas.

Dra. Susana Lloveras

Médica infectóloga. Jefa de la Sección Zoonosis y Zoonosis Médicas. Hospital F. J. Muñiz, Argentina.



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

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

Bibliografía

1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas Iniciativa ETMI- PLUS. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/Algoritmos_d_diag_y_trat_IP_VIH_Sifilis_VHB_y_Chagas_en_pliego.pdf Acceso 27/07/2022
2. Asociación Civil Hablemos de Chagas Comunicación y Chagas: bases para un diálogo urgente / ilustrado por Ruth Oño. - 1a ed. - La Plata: Hablamos de Chagas; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Chagas, 2021. <https://m.libros.unlp.edu.ar/index.php/unlp/catalog/download/1756/1735/5639-1> Acceso 27/07/2022
3. Enfermedad de Chagas. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>. Acceso 27/07/2022
4. Enfermedad de Chagas. Guía para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología, 2018. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>. Acceso 27/07/2022
5. Lineamientos Generales para el Abordaje Comunicacional de Chagas. Ministerio de Salud. Argentina 2021. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-06/lineamientos-generales-para-el-abordaje-comunicacional-de-chagas-2021.pdf>. Acceso 27/07/2022
6. Prevención Y Control De Todas Las Formas De Transmisión De La Enfermedad De Chagas. Decreto 202/2022. DCTO-2022-202-APN-PTE - Ley N° 26.281. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/261244/20220421> Acceso 27/07/2022

Chagas: On the Road to Timely Diagnosis and Treatment of Affected Persons

Chagas was first identified more than a hundred years ago and continues to be, according to the World Health Organization, a neglected tropical disease affecting from 6 to 7 million people around the world. It is an endemic disease in 21 Latin American countries, where it is vectorially transmitted to humans and other mammals mostly through the feces of blood-feeding triatomine insects. The infection is generally asymptomatic, but 3 out of 10 patients may suffer from cardiac or digestive disorders. If detected on time and during its initial phase, cure or improved clinical progression of this disease is possible.

As a health concern, it has historically been associated with poverty and the rural setting in Latin America, but it currently constitutes a global health concern that has gone beyond the region borders, and nowadays there are people affected by Chagas anywhere in the world.

Certain data about this disease leave governments and health systems in the spotlight: 7 out of 10 persons are unaware that they are infected and less than 10% of the infected persons receive a timely diagnosis and are therefore treated.

“To talk about Chagas,” as expressed by the NGO *Hablemos de Chagas*, means a lot more than just talking about a disease. It is a complex problem that needs to be addressed through an approach that extends beyond the limits of the biomedical area, and, to that end, multiple dimensions, such as the biological, environmental, economic, political, education, and sociocultural areas, need to be assessed.

An approach that is exclusively based on health and biomedical research is incomplete and fragmented and fails to resolve the complex scenarios of Chagas. Comprehensive inter- and multidisciplinary work that considers the experience and background of the affected persons is required.

In Argentina, there is an estimated 1.5 million people affected by Chagas, and the area having historical presence of the vector consists of 19 provinces, although 10 of those have achieved certification of the interruption of vectoral transmission interruption by the Pan American Health Organization. However, in the past few years, the epidemiology of Chagas in our country has changed and vertical transmission has become the route giving rise to the highest number of new cases per year (approximately 1300 babies are born with Chagas every year). Without overlooking surveillance and vector control, it is extremely important to bear in mind this scenario that extends throughout the Argentine territory.

For several years, efforts have been made to draw increasing attention to Chagas. For that reason, since 2011, the National Day for Eradication of Chagas in Argentina is commemorated every last Friday of August (Argentine Law No. 26,945). This commemoration seeks to “promote community involvement and commitment, through joint efforts by the scientific, health, and school community, as well as by the community at large, to denaturalize the Chagas disease, to raise awareness about this problem, and to end the silence around this matter.”

By our next National Day for Eradication of Chagas in Argentina, certain concerns will have been addressed, such as the regulatory framework of Law 26,281 through Executive Order No. 202/2022 published in the Official Gazette. Under this law, which was passed in 2007 and lacked a regulatory framework for 15 years, the prevention and control of all forms of transmission of Chagas disease, from a cross-cutting approach to human rights, gender, and interculturality, has been declared as a “matter of national concern” and has been given priority in the National Health Policy of the Argentine Department of Health. Based on this regulations, there are several steps to be taken. For instance, the Mandatory Medical Program should be updated to include, in the list of provided services, diagnostic tests and comprehensive disease treatment for children, teenagers, and adults. Also, persons of childbearing potential and pregnant women should be examined to determine if they have Chagas and vertical transmission should be checked among all persons born to a positive pregnant person. The Argentine Department of Labor and Social Security should take the relevant measures to prohibit serological testing for the disease on any job candidates. The required financial resources should be adjusted to be able to fund programs conducting

education, prevention, control, research, and treatment activities.

Another recent major step forward is the implementation of genomic techniques by neonatal Chagas PCR in the diagnosis and treatment algorithms for the control of perinatal HIV, syphilis, hepatitis B, and Chagas infection, the EMTCT-PLUS initiative and the transfer of technology and training to all jurisdictions to provide greater access to diagnosis.

Many challenges still lie ahead, such as vector monitoring in endemic rural areas as well as in the urban areas of San Juan, Mendoza, Catamarca, La Rioja and San Luis, and adequate communication about Chagas, which, as stated in the Department of Health's General Guidelines for Chagas Communication Approach, "it is extremely important to re-think the most commonly used words, language, and images in order to revert practices that propagate stereotypes and outdated discourse, favoring stigmatization of the affected persons."

As a health team, we face greater challenges: to remove the medical, social, situational, and institutional obstacles hindering adequate diagnosis and treatment of affected persons, and, in particular, to prevent the loss of follow-up of babies born to positive pregnant persons. Additionally, affected persons should receive comprehensive primary care, by staff that is duly qualified to provide diagnosis and treatment, with adequate availability of supplies and medication. Prioritization of notifications to the National Health Surveillance System should also be established in order to obtain accurate information based on which rational decisions can be made with an impact on people's health. A long road still lies ahead. We all need to get involved and promote actions at our workplace seeking to reduce the existing inequality regarding Chagas.

Susana Lloveras, M.D.



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

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

Bibliography

1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas Iniciativa ETMI- PLUS. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/Algoritmos_d_diag_y_trat_IP_VIH_Sifilis_VHB_y_Chagas_en_pliego.pdf Acceso 27/07/2022
2. Asociación Civil Hablemos de Chagas Comunicación y Chagas: bases para un diálogo urgente / ilustrado por Ruth Oño. - 1a ed. - La Plata: Hablamos de Chagas; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Chagas, 2021. <https://m.libros.unlp.edu.ar/index.php/unlp/catalog/download/1756/1735/5639-1> Acceso 27/07/2022
3. Enfermedad de Chagas. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>. Acceso 27/07/2022
4. Enfermedad de Chagas. Guía para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología, 2018. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>. Acceso 27/07/2022
5. Lineamientos Generales para el Abordaje Comunicacional de Chagas. Ministerio de Salud. Argentina 2021. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-06/lineamientos-generales-para-el-abordaje-comunicacional-de-chagas-2021.pdf>. Acceso 27/07/2022
6. Prevención Y Control De Todas Las Formas De Transmisión De La Enfermedad De Chagas. Decreto 202/2022. DCTO-2022-202-APN-PTE - Ley N° 26.281. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/261244/20220421> Acceso 27/07/2022

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Viruela símica: zoonosis emergente con impacto global

Recibido: 8/7/22 Aceptado: 26/7/22

Cristián Biscayart¹, María Fernanda Ferrer¹, Álvaro Otreras¹, Carlota López¹, Susana Lloveras¹, Eleonora Cunto¹, Milagro Sánchez Cunto¹, Marcia Querci¹, Soledad Firpo¹, Belén Bouzas², Andrés Benchetrit¹, Sofía Echazarreta¹, María Laura Yantorno¹, Virginia Angeletti¹.

RESUMEN

El virus de la viruela símica es un orthopoxvirus de características zoonóticas endémico en las regiones de África Central y África Occidental, donde causa brotes desde 1970. En las últimas décadas se registró un aumento exponencial de casos, probablemente asociado a la disminución en la inmunidad conferida por la vacuna antivariólica, discontinuada luego de la erradicación de la viruela. En los últimos años se registraron casos esporádicos fuera del continente africano, siempre relacionados epidemiológicamente a la permanencia en áreas endémicas o contacto con animales infectados. Desde el 13 de mayo de 2022 se encuentra en curso el mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África, con casos en los cinco continentes. La extensión, el impacto y la duración del brote permanecen aún inciertos.

Palabras clave: viruela símica, poxvirus, *Orthopoxvirus*, infecciones emergentes, zoonosis, viruela, Una salud.

¹ Comisión Enfermedades Endémicas y Emergentes de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Argentina.

² Bioquímica. Certificada en Virología Clínica. Jefa División Análisis Clínicos. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Argentina.

Autora para correspondencia: Virginia Angeletti.
virginiaangeletti@hotmail.com

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

Introducción

El 13 de mayo de 2022 se reportó el primer caso de un brote en curso de viruela símica a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se trata del mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África, comprometiendo a cinco continentes con un número importante de casos. Desde el 13 de mayo al 1 de julio se han confirmado 5323 casos por laboratorio en 52 Estados Miembros de la OMS (1). A la fecha de la presente publicación, la mayoría de los casos se han presentado entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH), aunque no de manera exclusiva; aún se encuentran en curso las investigaciones epidemiológicas (2, 3).

La viruela símica es endémica en países de África Occidental y Central con decenas de casos reportados durante este año en Camerún, Nigeria, República Centroafricana (RCA), Congo y República Democrática del Congo.

Es una enfermedad tropical desatendida, que una vez más demuestra la necesidad de tratar los problemas de salud desde la perspectiva de “Una salud” (“One Health”), abordaje relevante para el control de las zoonosis en el diseño e implementación de programas, políticas, legislación e investigación en el que múltiples sectores se comunican y trabajan juntos para lograr mejores resultados de salud pública, con mayor equidad y solidaridad para sumar esfuerzos que ayuden a los países con menores recursos a abordar estos problemas que afectan a las poblaciones locales y potencialmente a toda la humanidad porque vivimos en un mundo globalizado e interdependiente. La expansión de este orthopoxvirus fuera de su ecosistema original era pasible de suceder, por el aumento de la población susceptible, luego de que la vacuna antivariólica, que también puede otorgar protección contra esta enfermedad, dejó de utilizarse cuando la OMS declaró la erradicación de la viruela en 1980.

El objetivo de la presente revisión es analizar diversos aspectos de las infecciones humanas por poxvirus zoonóticos y alertar sobre un problema de salud animal y humana de consecuencias aún no previsibles por tratarse de infecciones que ni la comunidad general ni el equipo de salud conocen en profundidad (4).

Desarrollo

Poxvirus

Los poxvirus (familia *Poxviridae*) son virus conocidos para el ser humano. Las actividades relacionadas con la agricultura y la ganadería se consideran como factores por los cuales estos virus emergieron como patógenos humanos (5), en especial el virus Variola (VARV), agente etiológico de la viruela, que antes de su erradicación causó la muerte de millones de personas durante el siglo XX (6).

La familia de los poxvirus comprende virus ADN de doble cadena cuya longitud de genoma varía entre 130 a 230 pares de kilobases: dos de ellos son específicos del ser humano: el de la viruela y el que causa molusco contagioso (7).

Estos virus tienen gran importancia para la salud humana y veterinaria, ya que infectan a numerosos animales vertebrados e invertebrados. La familia *Poxviridae* se divide en dos subfamilias: *Chordopoxvirinae*, que infecta a vertebrados, y *Entomopoxvirinae* (A-C), que infecta a invertebrados. La subfamilia *Chordopoxvirinae* se divide además en 18 géneros (8), dentro de los cuales se encuentra el género *Orthopoxvirus*, que es el más importante y mejor caracterizado y que tiene un amplio espectro de huéspedes, tanto humanos como animales domésticos y salvajes.

Las infecciones por *Parapoxvirus*, otro género de la familia *Poxviridae*, también tienen impacto en la salud humana, aunque no se reconocen en su debida magnitud: por ejemplo, el virus ORF es causante del ectima contagioso pustular secundario al contacto directo con ganado ovino y caprino con lesiones activas (9) o con fómites o mucosas contaminados (10).

Orthopoxvirus

El género *Orthopoxvirus* comprende el virus de la viruela (VARV), la viruela símica (MPXV), la viruela bovina (CPXV), el virus vaccinia (VACV), el camelpox (CMLPV), el Akhmeta y otras especies que tienen potencial zoonótico (8).

Las infecciones por poxvirus son comunes en animales de compañía (por ejemplo, las causadas por viruela bovina), y por lo tanto una eventual transmisión al ser humano es factible y puede pasar inadvertida por

su curso habitualmente benigno. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que los orthopoxvirus pueden causar enfermedad sistémica grave en contexto de inmunosupresión (11).

El reservorio de los orthopoxvirus no se ha identificado fehacientemente hasta la actualidad. Se considera que estos virus tienen varios hospederos. El virus de la viruela símica debe su nombre a que se identificó por primera vez en 1958 en una colonia de monos asiáticos en un laboratorio de Copenhague, Dinamarca, aunque estos no son su reservorio, considerándose que sus huéspedes naturales son roedores y otros mamíferos pequeños (5).

Otros orthopoxvirus relevantes para la salud humana

Como se mencionara anteriormente, además de la viruela símica otros orthopoxvirus causan enfermedad al ser humano. Posiblemente, el virus de la vaccinia bovina (VACV) es uno de los de mayor importancia. Se ha descrito y caracterizado activamente en Brasil desde 1999 (12) y en 2014 en Colombia (13) la emergencia de una enfermedad directamente relacionada al VACV, la viruela bovina, que causa enfermedad natural al ganado y es una enfermedad profesional humana. Los individuos en contacto con animales con infección aguda desarrollan por lo general lesiones cutáneas localizadas, pruriginosas en un comienzo, seguido de edema local y lesiones vesiculares. Afectan habitualmente dedos, palmas e incluso antebrazos. Puede, sin embargo, presentarse un cuadro similar al síndrome por poxvirus con síntomas sistémicos como fiebre, cefalea, decaimiento, mialgias y linfadenopatía junto con el desarrollo posterior de lesiones secundarias (14).

Descrito primero en India en 1967, aunque conocido en otros países, se conoce la circulación del virus de la viruela de búfalo (BPXV) entre el ganado de esa especie, con capacidad de causar infección humana similar a la producida por el VACV. De hecho, ambos virus tienen una alta homología genómica. Los datos filogenéticos avalan la hipótesis de que la cepa Lister de VACV y otras cepas relacionadas comparten un ancestro común con el BPXV (15). El cuadro clínico es similar a lo ya descrito, del mismo modo que la enfermedad causada por el CMLPV, endémico en países donde estos rumiantes se crían y que también tiene gran semejanza con el VAPV (16). Por último, entre los orthopoxvirus de importancia para el

ser humano se menciona el de la viruela vacuna (CPXV) presente principalmente en Europa y Asia, donde causa infección en roedores, gatos y seres humanos (8).

Ecología y epidemiología de la viruela símica

Desde la erradicación de la viruela, la viruela símica se ha convertido en la primera causa de brotes por orthopoxvirus en humanos (17). Se presenta principalmente en África Central y Occidental, a menudo cerca de selvas tropicales y áreas boscosas, aunque su presencia está aumentando en las zonas urbanas (18). Existen dos clados del virus: el de África Central (cuenca del Congo) y el de África Occidental. La infección causada por el clado de África Occidental parece causar una enfermedad menos grave, con una tasa de letalidad menor en relación al clado de África Central (3% y 10%, respectivamente). La división geográfica entre los dos clados se ha situado en Camerún, único país donde se han encontrado ambos hasta el presente (17, 18).

Si bien aún no se conocen con exactitud los reservorios, los principales donde ha sido encontrado corresponden a roedores. Son varias las especies de animales que han sido identificadas como susceptibles al virus, incluyendo ardillas, ratas gigantes, lirones, perros de las praderas (*Cynomys ludovicianus*), conejos, hámsteres, marmotas, osos hormigueros, puercoespines, zarigüeyas, erizos y primates no humanos (8), muchos de los cuales entran en contacto con el ser humano al ser cazados para ser utilizados como fuente de alimento. Tampoco se conoce el efecto que puedan tener los factores climáticos y ecológicos en la distribución y mantenimiento del virus en la naturaleza y en la asociación con distintos hospederos (19, 20).

El primer caso humano fue identificado en 1970 en un niño en un pueblo de Zaire (actual RDC) que presentaba lesiones cutáneas vesiculares similares a las de la viruela (19, 21).

Desde su descubrimiento, la enfermedad ha sido endémica en África Central (RDC, Sudán, RCA, Congo, Gabón, Camerún) y África Occidental (Sierra Leona, Liberia, Costa de Marfil, Nigeria) (Figura 1), con el mayor número de casos reportados en RDC y Nigeria (19, 20, 21, 22).

Figura 1. Países que notifican casos de viruela símica en humanos en África, 1971-2019 (19)



La frecuencia y distribución geográfica del virus dentro de África ha aumentado en los últimos años, de manera exponencial, representando una amenaza de salud pública (19, 21). Probablemente este hecho se relacione a una disminución en la inmunidad cruzada conferida por la discontinuación de la vacunación rutinaria contra la viruela (19, 21, 22). Otro factor que podría contribuir al aumento de la incidencia está relacionado con el mayor contacto entre humanos y animales portadores del virus. Por un lado, la incursión del ser humano en áreas selváticas y boscosas donde habitan los reservorios y, por otro, la deforestación, agricultura, movimientos

poblacionales, cambios climáticos y demográficos que producen el desplazamiento y distribución de animales infectados (8, 19, 22).

Fuera de África se han registrado casos relacionados epidemiológicamente con viajes a áreas endémicas o contacto con animales infectados (19). Los primeros fueron reportados en Estados Unidos en 2003. Se notificaron 71 casos –confirmados, probables y sospechosos– y todos presentaban antecedentes de contacto con perros de las praderas (23). Estudios epidemiológicos concluyeron que el virus fue importado

de Ghana con un cargamento de pequeños mamíferos que incluía varias especies de roedores africanos. Muchos de estos roedores fueron alojados junto a los perros de las praderas que fueron vendidos posteriormente como mascotas. Durante este brote no se documentaron casos de transmisión de persona a persona (19, 24, 25, 26). Luego, entre 2018 y 2021 se reportaron casos en el Reino Unido (siete casos: cuatro con antecedente de viaje a Nigeria y tres con transmisión de persona a persona dentro del Reino Unido) (21, 24), Israel (un caso con antecedente de viaje a Nigeria) (27), Singapur (un caso con antecedente de viaje a Nigeria) (28) y Estados Unidos (dos casos con antecedente de viaje a Nigeria) (26).

Desde el 13 de mayo de 2022 se encuentra en curso el mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África. A diferencia de casos esporádicos reportados previamente con antecedente de viaje a países endémicos, en estos casos no se ha identificado fuente de infección (29). La mayoría de los casos corresponden a la región europea. También se han confirmado casos en las regiones de las Américas, África, este del Mediterráneo y Pacífico Occidental. El 99% de los casos han sido reportados en hombres, la mayoría autoidentificados como HSH, de 0-65 años de edad. Hasta el momento, el primer y único fallecido por este brote de viruela símica se ha registrado en Nigeria (30, 31).

En nuestro país, al 1 de julio se confirmaron seis casos (clado África Occidental), cuatro con antecedentes de viaje a España, uno con antecedentes de viaje a México y uno sin antecedente de viaje. A la fecha no se han registrado casos secundarios a partir de los casos confirmados (17, 31).

Transmisión

La transmisión puede ocurrir por contacto directo con fluidos corporales de animales vivos y/o muertos, por mordeduras o arañazos (18). La ingesta de carne mal cocida de un animal infectado también podría constituir una vía de transmisión (32). La vía de exposición, y por consiguiente la magnitud del inóculo, podrían incidir sobre la presentación de la enfermedad, habiéndose evidenciado menor tiempo de incubación y cuadro clínico más pronunciado en aquellas exposiciones consideradas más invasivas (mordeduras, rasguños versus contacto con animales o elementos contaminados) (25).

Este virus tiene habitualmente una baja eficiencia de transmisión interhumana. Para la misma se requiere contacto estrecho y prolongado, se produce a través de secreciones respiratorias (transmisión por gotas), por contacto con lesiones cutáneas activas y a través de fómites, como ropa de cama o de vestir. Podría existir transmisión por vía aérea, por lo que se sugiere especial cuidado cuando se realizan procedimientos que puedan generar aerosolización (33). La transmisión hospitalaria también ha sido documentada (34). Podría ocurrir transmisión congénita o durante el contacto cercano durante y después del nacimiento (35). Si bien el contacto físico cercano es un factor de riesgo conocido para la transmisión, aún no puede definirse si se puede propagar a través del semen o de fluidos vaginales (36). Las personas infectadas pueden transmitir el virus desde el inicio de la fase prodrómica hasta la cicatrización de las lesiones cutáneas (36).

El Reino Unido comunicó, al 16 de mayo de 2022, cuatro casos de viruela del mono en hombres, dos de los cuales eran parejas sexuales, sin antecedentes de viaje ni contacto con dos casos previos notificados. A partir de este evento se detectaron 356 contactos comunitarios, de los cuales 78 eran contactos sexuales, pero solo se pudieron obtener datos personales de los contactos reportados en el 28% (n=22). Varios casos se negaron a compartir los datos personales de sus contactos sexuales o informaron múltiples contactos anónimos, como en cuartos oscuros (*dark rooms*) y zonas de práctica de *cruising* (sexo en espacios públicos) (37). Los casos diagnosticados en el brote en curso se han producido en su mayoría, si bien no exclusivamente, en hombres que refieren tener relaciones sexuales con hombres y que son activos sexualmente, esto podría sugerir que la transmisión está relacionada con el contacto estrecho durante las relaciones sexuales (38).

La tasa de ataque secundaria (TAS) reportada en diversas series oscila entre el 0 y 10%, excepto en un brote en la RDC en 2013 donde la TAS entre convivientes fue del 50% (21, 39). Constituyen grupos de riesgo para adquirirla, por transmisión interhumana, personas sin vacunación previa contra la viruela, personal de salud, convivientes y otros contactos estrechos de casos activos.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad sistémica en general de curso autolimitado y con manifestaciones clínicas similares a la viruela pero con menor morbilidad y letalidad.

El período de incubación habitual es de 6-13 días (rango 5-21 días) y la duración total de las manifestaciones clínicas comprenden dos a cuatro semanas (20). Clínicamente cursa en dos fases, una prodrómica (1 a 3 días) y una exantemática en la que pueden presentarse complicaciones (40).

Luego de la entrada del virus al organismo, este se replica en el sitio de inoculación y alcanza ganglios linfáticos locales generando una primera viremia con diseminación y siembra viral; esto corresponde al período de incubación (41).

La segunda viremia coincide con la fase prodrómica y puede manifestarse con fiebre, cefalea, mialgias, lumbalgia, astenia y linfadenopatías regionales que pueden ser uni o bilaterales y afectan generalmente cadenas cervical, submentoniana, mandibular e inguinal. El compromiso ganglionar suele presentarse hasta en un 90% de los casos y pareciera ser un estigma clínico que lo diferencia de la viruela humana en la cual hay ausencia del mismo. Con menor frecuencia pueden presentarse náuseas y vómitos como expresión de compromiso gastrointestinal, que pueden generar cuadros de deshidratación (20).

Entre el primer y quinto día del comienzo de la fiebre aparecen las lesiones cutáneas que habitualmente siguen trayectoria centrífuga; se inician en rostro y luego en extremidades, pudiendo comprometer palmas y plantas, así como tórax y el resto del cuerpo. Clásicamente cursan solo en uno o dos brotes, lo que explica el monomorfismo lesional local y general, lo opuesto a la varicela. Las lesiones, que pueden variar en tamaño (0,5 a 1 cm) y número, evolucionan desde máculas a pápulas, vesículas (que en ocasiones pueden umbilicarse y volverse confluentes), pústulas y costras en el lapso de entre dos y cuatro semanas. El elemento lesional se encuentra asentado profundamente en la dermis, lo que le da mayor firmeza a la lesión y al caer la costra quedan cicatrices hipopigmentadas, las cuales marcan el fin del período de contagiosidad. El compromiso de las mucosas es frecuente, pudiéndose afectar las faríngea, genital, anal y rectal, como así también las conjuntivas (42).

En el brote en EE. UU. en 2003 se pudo establecer una asociación entre vía de transmisión y cuadro clínico, siendo este más pronunciado y con menor período de incubación en aquellos individuos que sufrieron vías de contagio más invasivas (mordeduras, arañazos) (25).

A diferencia de lo clásicamente descrito, el actual brote, con epicentro en Europa, se caracteriza desde el punto de vista clínico por la aparición de lesiones cutáneas con mayor compromiso de regiones genital y perianal, con la particularidad de ser muy dolorosas, por lo que requieren tratamiento sintomático (esto se diferencia de las formas clásicas descritas anteriormente) (24).

Si bien en general es una enfermedad autolimitada, puede presentar diferentes tipos de complicaciones como encefalitis, mielitis transversa, bronconeumonía, sobreinfecciones bacterianas, afectación de la córnea con pérdida de la visión, vejiga neurogénica y abscesos profundos (19). En un estudio observacional durante la década de los ochenta en la RDC donde se incluyeron 282 pacientes, se observó que el porcentaje de complicaciones fue del 43% en no vacunados en comparación con el 9% con antecedentes de vacunación antivariólica. Las sobreinfecciones bacterianas y la bronconeumonía aparecieron en la última etapa de la enfermedad y estas complicaciones fueron más frecuentes en no vacunados. Del mismo modo ocurrió en relación con aquellas complicaciones vinculadas al sistema nervioso central y ocular, donde se observaron casos de encefalitis, opacidades corneales y ceguera bilateral (43). La cicatrización exagerada y queloide de las lesiones en piel también se considera una complicación de la enfermedad que, en ocasiones, puede causar alopecia y deformaciones faciales, sobre todo en los párpados y la nariz, como así también en el cuello.

En 2003, durante el brote de EE. UU., el 55% fueron mujeres y con una mediana de edad de 28 años. El período de incubación fue de 12 días (rango de 1-31 días). El 26% requirió hospitalización solo para aislamiento. No hubo fallecidos (23). Se evaluaron datos de 34 pacientes afectados, el 15% se definieron como gravemente enfermos. Se registró un caso de encefalitis y uno de absceso retrofaríngeo, ambos en niños y se evidenció que los pacientes pediátricos tenían más probabilidades de ser hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Entre los parámetros de laboratorio alterados se registraron aumento de transaminasas y de urea en 50 y 60% de los pacientes respectivamente, hipoalbuminemia en el 50% y leucocitosis en el 45% así como trombocitopenia en el 35%. Las náuseas y/o vómitos y las úlceras orales se asociaron de forma independiente con una duración de la hospitalización de más de 48 horas y con tener tres pruebas o más de laboratorio con resultados anormales (40).

En el Reino Unido, de 2018 a 2021 se evaluaron siete casos. Las complicaciones observadas fueron alteración del estado anímico, neuritis que requirió opiáceos y conjuntivitis. En uno de los pacientes se observó un absceso profundo de muslo demostrado por ultrasonografía que finalmente fue drenado. Las pruebas moleculares del material obtenido fueron positivas (24).

La letalidad varía de acuerdo a las series entre 1 y 10% y se asocia a las características clínicas del huésped y al linaje o clado. Es mayor en niños y adultos jóvenes, así como en inmunocomprometidos y embarazadas (44).

Se postula que la vacunación frente a la viruela humana confiere cierta protección cruzada frente a la viruela símica, por lo tanto, en los vacunados puede esperarse un cuadro clínico más leve (esto se observó en varios países de África) (45).

Debido a las características clínicas observadas en la viruela símica es mandatorio establecer diagnóstico diferencial con múltiples entidades como: varicela, sarampión, enfermedad por herpes simple, varicela zóster, rickettsiosis, molusco contagioso, sífilis, enfermedad estafilocócica, ántrax, escabiosis y reacciones medicamentosas de la piel entre otras (46).

Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico de laboratorio representa un desafío tanto en países de bajos recursos con circulación viral endémica como en aquellos donde no ha circulado con anterioridad.

Es importante, desde el punto de vista clínico y del diagnóstico, la diferenciación de los dos clados circulantes en las regiones endémicas, el de África Central, prevalente en República de África Central, en RDC y otros países, y el de África Occidental en Nigeria, Costa de Marfil y Sierra Leona. El conocimiento de los mismos ha sido acompañado de características epidemiológicas distintivas. El clado de África Central se asocia a enfermedad más grave y a una mortalidad de hasta el 11%. La carga de enfermedad atribuible al clado de África Occidental es menor (47).

Como ha sido mencionado anteriormente, el periodo de incubación se considera de hasta 21 días, lapso en el cual no se detecta excreción viral. El período de pródromos que sigue, corto y variable y de duración no superior a los

cuatro días, se caracteriza clásicamente por la presencia de fiebre, fatiga, dolor de cabeza y por la presencia de linfadenopatías (47). Es importante destacar que durante este periodo prodrómico, de considerarse en el diagnóstico diferencial la infección por MPXV —probablemente por nexo epidemiológico—, la muestra a recolectar sería la de hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo y su procesamiento posterior también por PCR en tiempo real (24, 42). Debe decirse, sin embargo, que esta muestra clínica no es mayormente empleada al presente.

Al declinar la fiebre y pasar al período de estado, aparece el exantema. Las lesiones progresan todas en la misma etapa, desde máculas, pápulas, vesículas, pústulas y, finalmente, costras que se secan y se caen después de dos a cuatro semanas. A menudo hay enantema en la boca y las lesiones pueden afectar los ojos y/o el área genital. En estos casos, las muestras más empleadas para el diagnóstico son las lesiones, incluyendo el fluido vesicular, el techo vesicular o la costra; y el ensayo en la actualidad más utilizado para el diagnóstico es la detección de ADN viral por PCR en tiempo real. En la Figura 2 se detalla el tipo de muestra a ser tomada según el momento evolutivo de la infección.

Por lo tanto, al presente, el tipo de muestra recomendada para la confirmación de laboratorio de la viruela del mono es el material de la lesión cutánea, que incluye:

- Hisopado de la superficie y/o del exudado de la lesión.
- Bordes superiores de más de una lesión (superficie de las lesiones).
- Costras de lesiones.

En cuanto a la toma de muestra, es importante recordar que los hisopados se pueden coleccionar en tubos secos o en tubos con medios de transporte viral (VTM), y que no deben mezclarse en un mismo criovial muestras diferentes. Es recomendable la toma de muestra de por lo menos dos lesiones distintas en apariencia y distantes en el cuerpo (47).

En lo que se refiere a la conservación, las muestras deben refrigerarse (2 a 8 °C) o congelarse (-20 °C o menos) durante el lapso de una hora después de la recolección. Si el transporte excede los siete días para que la muestra se analice, debe almacenarse a -20 °C o temperaturas menores si el tiempo de conservación se prolongara (47).

Los ensayos de elección, por su elevada sensibilidad, especificidad y disponibilidad en la actualidad, son aquellos basados en las técnicas de PCR, especialmente la PCR de tiempo real (qPCR) (17, 39, 48). Dentro de sus ventajas se pueden destacar un menor requerimiento de infraestructura; un menor requerimiento de experiencia por parte del recurso humano en relación a otros estudios clásicos como el cultivo celular, la microscopía electrónica

o la inmunohistoquímica; y la posibilidad de aislar ADN viral de múltiples tejidos y su estabilidad, con menor exigencia en relación con la cadena de frío (45). Otra de las ventajas que proporcionan estos métodos es la posibilidad de realizar estudios posteriores y complementarios como la secuenciación, de relevancia para estudios/intervenciones epidemiológicas (41) (Tabla 1).

Figura 2. Tipo de muestras, momento y método diagnóstico de elección para MPXV (24, 42)



qPCR: PCR en tiempo real.

Tabla 1. Pruebas de diagnóstico para la viruela del mono o *orthopoxvirus*. Adaptada de McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(2):260-7.

Método diagnóstico	Ventajas	Desventajas
Cultivo/aislamiento viral: detecta partículas virales que son aisladas y caracterizadas a partir de una muestra de paciente.	Permite la obtención de partículas virales para la clasificación definitiva de la especie. Los <i>orthopoxvirus</i> producen "viruelas" distintivas en las membranas corioalantoideas; también se puede cultivar con otros métodos basados en líneas celulares. Las muestras de pacientes utilizadas son las lesiones.	Requiere de tiempo para su realización y su resultado y no es específico. El ensayo tarda varios días en completarse. La potencial contaminación de las muestras utilizadas dificulta los intentos de cultivo. Requiere de una caracterización adicional para la identificación viral. Requiere de un laboratorio con el equipamiento adecuado y personal entrenado.
Microscopía electrónica: la tinción negativa produce una imagen clara de una partícula en forma de ladrillo, lo que permite la clasificación visual de un <i>poxvirus</i> que no sea <i>Parapoxvirus</i> .	Permite revelar la morfología, puede usarse para identificar partículas virales en una muestra de biopsia, material de costra, líquido vesicular o cultivo viral. Puede diferenciar un <i>orthopoxvirus</i> de <i>Herpesviridae</i> .	Requiere de tiempo para su realización y de un laboratorio con equipamiento que incluya microscopio electrónico además de personal entrenado. No es específico, los <i>orthopoxvirus</i> son morfológicamente indistinguibles entre sí. Debe realizarse en un laboratorio con infraestructura, con técnicos calificados y un microscopio electrónico.
Inmunohistoquímica: es un ensayo para la detección de antígenos específicos de <i>Orthopoxvirus</i> .	Se puede utilizar para identificar antígenos en muestras de biopsia. Esta técnica se puede utilizar para descartar o identificar otros agentes sospechosos.	No es específico para <i>monkeypox virus</i> . Requiere de un laboratorio con equipamiento específico y de personal técnico calificado.
PCR: ensayos para la detección de ADN específico de <i>monkeypox virus</i> . Permite la identificación de clado viral.	Es altamente sensible y específico. El desarrollo de PCR en tiempo real permite un adecuado tiempo de devolución del resultado. Permite el diagnóstico de un caso activo. La muestra más utilizada es material de lesión. Dado que el ensayo detecta ADN, su estabilidad permite mejores condiciones para la conservación de la muestra.	Requiere de laboratorios con equipamiento específico y personal entrenado. La alta sensibilidad de los ensayos requiere del control respecto de la contaminación.
Anti-Orthopoxvirus IgG e IGM: ensayos para la detección de anticuerpos <i>Orthopoxvirus</i> .	Se puede utilizar para evaluar una exposición previa o reciente a un <i>Orthopoxvirus</i> , incluido un patógeno o la vacunación contra la viruela.	Este ensayo no es específico para el virus de la viruela símica. Los resultados se verán afectados por la vacunación previa contra la viruela. La duración de la respuesta es variable. La muestra requerida es de sangre.
Detección de antígenos: ensayos rápidos para la presencia de antígenos de <i>Orthopoxvirus</i> .	Puede diagnosticar rápidamente un caso activo usando material de lesión de un paciente. Son pruebas rápidas en el punto de atención. No requiere de laboratorios con equipamientos específicos.	No son específicos para <i>monkeypox virus</i> . Tienen menor sensibilidad que PCR. Pocas marcas comerciales disponibles.

IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Otros ensayos moleculares basados también en la detección genómica del virus han sido reportados, pero en lugar de utilizar la tecnología de qPCR, emplean la tecnología de LAMP (49). Estos ensayos han demostrado poder detectar y diferenciar por clado con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% en general para los tres tipos de ensayos (49).

Existen protocolos validados para detección genómica de OPXV y más específicamente MPXV, incluso se encuentran comercialmente disponibles en el mercado mundial, algunos de los cuales también incluyen la distinción de los clados virales en circulación. Para ello, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha publicado recientemente dos algoritmos (47): 1) El estudio comienza empleando un protocolo que detecta OPXV y de ser positivo pasará a ser confirmado mediante un ensayo de PCR específico para MPXV o mediante secuenciación; 2) El estudio comienza con una PCR específica para MPXV cuyo resultado, de ser positivo, se combina con una PCR que permite la identificación del clado. En ambos protocolos la presencia de un resultado positivo que confirme la presencia de MPXV conlleva la notificación del caso a las autoridades de salud pública locales y a su vez internacionales (OPS/OMS) según el Reglamento Sanitario Internacional (47).

Técnicas más sencillas y con menor requerimiento de equipo o de equipamiento incluyen el GeneXpert MPX/OPX (NR) (50). La plataforma de GeneXpert tiene consolidado la extracción, la amplificación y la detección y permite el procesamiento individual con muy poca manipulación de las muestras y con un tiempo de devolución del resultado inferior a los 90 minutos. El ensayo multiplex MPXV/OPXV incluye la detección específica de MPXV y la detección genérica de OPXV, sumado a un control interno de amplificación. Li y colaboradores mostraron que el ensayo de GeneXpert MPX/OPX tiene una sensibilidad del 98,8% y una especificidad del 100%; las muestras empleadas en el estudio incluyeron vesículas y costras (50). Esta plataforma que es utilizada ampliamente para otros agentes como *Mycobacterium tuberculosis* y virus del Ébola resulta altamente atractiva no solo por su precisión y sensibilidad sino por la flexibilidad de poder ser implementada en laboratorios y en campo.

Dado que los orthopoxvirus manifiestan reactividad cruzada a nivel serológico, los métodos de detección de antígenos y anticuerpos no proporcionan confirmación específica de la viruela símica (45). En el caso de la

detección de antígenos, se emplean anticuerpos dirigidos contra orthopoxvirus, con lo cual un resultado positivo indica infección presente pero no confirma que sea MPXV. En el caso de anticuerpos, proporcionan información de limitado valor diagnóstico respecto de infección pasada o reciente además de no ser específica. La vacunación reciente o antigua con una vacuna con el virus vaccinia en cualquier persona vacunada antes de la erradicación de la viruela, o recientemente vacunada debido a un mayor riesgo de exposición, como el personal de laboratorio que trabaja con orthopoxvirus, podría dar lugar a resultados positivos falsos (45). Por lo tanto, no se recomienda el uso de métodos serológicos ni de detección de antígenos para el diagnóstico (Tabla 1).

La manipulación de muestras dentro del laboratorio debe realizarse cumpliendo con los requisitos básicos de un laboratorio de bioseguridad nivel 2, aplicando medidas de control de acuerdo a la evaluación local del riesgo (OMS, Manual de bioseguridad). El personal del laboratorio deberá utilizar el equipo de protección personal (EPP) respectivo, que previo a la inactivación de la muestra deberá contar con: cofia, barbijo, guantes, antiparras, camisolín y cubrecalzado. Dicho EPP es el mismo que será requerido para la toma de muestra. Los desinfectantes efectivos incluyen compuestos de amonio cuaternario al 0,5% (o 200 ppm) o desinfectantes a base de cloro (0,5%) (47).

En lo que se refiere al transporte de muestra, se recomienda que el mismo se realice en triple envase, correctamente rotulado y con la documentación pertinente. Para el transporte internacional por vía aérea, las muestras de casos sospechosos probables o confirmados de MPXV deben transportarse como Categoría A, UN2814 "sustancia infecciosa, que afecta a los seres humanos" (51).

Tratamiento

Actualmente hay dos medicamentos antivirales que se pueden usar para las infecciones de viruela símica: tecovirimat y brincidofovir.

Tecovirimat

Es un medicamento antiviral indicado para el tratamiento de la viruela humana en pacientes adultos y pediátricos.

Actúa inhibiendo la VP37, una proteína presente en todos los orthopoxvirus, esto impide la formación y salida de

viriones envueltos, que son esenciales para la virulencia (55, 56). Inhibe a todos los orthopoxvirus probados in vitro, incluido el virus variólico. No tiene actividad contra otros virus (52). Tecovirimat se ha utilizado ocasionalmente para el tratamiento del eczema vaccinatum (53) o la vacunación accidental de un paciente inmunocomprometido (54).

Se administra por vía oral. En un estudio de fase I realizado en adultos de 18 a 79 años, permitió validar un régimen de dosis de 600 mg dos veces al día con un buen perfil de seguridad (57).

Fue evaluado en 359 adultos sanos en un ensayo clínico fase 3, donde al menos el 2% de los sujetos presentó reacciones adversas. Las más frecuentes notificadas fueron cefalea y náuseas. No es necesario alterar la dosis en los pacientes ≥ 65 años de edad (58).

En estudios de reproducción animal no se observó toxicidad en el desarrollo embrionario en ratones a exposiciones de tecovirimat (59). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática (60). En 2018, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) aprobó tecovirimat para el tratamiento de la enfermedad de la viruela en pacientes adultos y pediátricos que pesan ≥ 13 kg (61).

Brincidofovir

Es una prodroga que se convierte en el medio intracelular en cidofovir, también inhibe la ADN polimerasa. Aprobado por la FDA en 2021 para el tratamiento de viruela en humanos.

Durante las primeras dos semanas de terapia con brincidofovir en 392 sujetos se observó un 40% de episodios de diarrea, comparado con el 25% de sujetos en el grupo control placebo. El tratamiento fue discontinuado en 5% de los sujetos por diarrea, comparado con 1% en el grupo control con placebo. Otros efectos adversos incluyen: náuseas, vómitos, dolor abdominal; algunos requieren la discontinuación del fármaco (62).

Los estudios de fase II y III realizados en adultos inmunocomprometidos y niños con o en riesgo de infección por citomegalovirus o adenovirus mostraron los mismos eventos adversos. Estos resultados están a favor de su uso a 200 mg/semana durante tres semanas en adultos para el tratamiento de la viruela. Además, los perfiles de seguridad y tolerabilidad permiten su uso en inmunocomprometidos y niños (62).

Inmunoglobulina vaccinia

Vaccinia Immune Globulin Intravenous Human está indicada para el tratamiento de las siguientes afecciones relacionadas a la vacunación de viruela: eczema vaccinatum, vaccinia progresiva, vaccinia generalizada grave, infecciones por vaccinia en individuos que tienen afecciones cutáneas e infecciones atípicas por implante accidental (63).

Un único estudio en conejos ha demostrado un aumento de la cicatrización corneal tras la administración de CNJ-016 intramuscular en queratitis vaccinia (64). No se considera eficaz en el tratamiento de la encefalitis postvacunal. Debe administrarse 6000 U/kg tan pronto como aparezcan los síntomas graves por vaccinia. En los ensayos clínicos no se observaron reacciones alérgicas sistémicas agudas. El fármaco se ha evaluado principalmente en voluntarios sanos. Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento ($> 10\%$) incluyen cefalea, náuseas y mareos en los ensayos clínicos con inmunoglobulina.

Se desconoce actualmente si los pacientes con infección por viruela símica se beneficiarán del tratamiento con agentes antivirales o inmunoglobulina vaccinia (65).

Prevención

Las vacunas, junto al diagnóstico precoz, el aislamiento oportuno y el control de los contactos son medidas importantes para el control del brote de viruela que acontece (66).

Los datos previos de África sugieren que las antiguas vacunas contra la viruela tienen una efectividad mayor del 85% frente a la viruela símica. Con posterioridad a la erradicación de la viruela, la vacunación antivariólica se reservó para indicaciones especiales donde el riesgo de infección por otros orthopoxvirus existe, debido a la inmunidad cruzada descrita entre los virus del género, conferida por la infección natural o por la vacunación (67).

Vacunas

Las vacunas antivariólicas se basan en formulaciones que contienen virus vaccinia y se clasifican según el orden de desarrollo en generaciones. Actualmente se dispone de vacunas de segunda y tercera generación en algunos países (45).

ACAM2000 (Sanofi Pasteur):

Es una vacuna antivariólica de “segunda generación” que contiene el virus vivo *Vaccinia* con capacidad replicativa derivado de un clon purificado de la cepa usada en la vacuna Dryvax (Whyeth). Fue aprobada por la FDA de EE. UU. en 2015 para utilizarse en personas con riesgo de infección por viruela, como el personal militar. Se inocula por vía percutánea a través de la técnica de “escarificación”. En el sitio de inoculación se produce una lesión eritematosa, que evoluciona a una vesícula y luego a una costra dejando una escara como cicatriz. Esta lesión se presenta como signo de respuesta a la vacuna. La dosis es única y la protección se alcanza a los 28 días. Se requiere una dosis de refuerzo cada tres años para personas que trabajan con orthopoxvirus más virulentos. Presenta efectos adversos como infección por *Vaccinia* y eczema *vaccinatum*. El riesgo de miopericarditis es 5,7 cada 1000 vacunados. Está contraindicada en casos de inmunocompromiso, mujeres embarazadas y durante la lactancia, enfermedades exfoliativas de piel, enfermedades cardiovasculares y en menores de 1 año. La administración en menores de 18 años debería ser una precaución. Su uso está limitado actualmente por sus efectos adversos (68).

Vacuna MVA BN (Jynneos (R) en EE. UU.; IMVANEX (R) en Europa; INVAMUNE (R) en Canadá):

Es una vacuna de “tercera generación” a base de virus *Vaccinia* cepa Ankara modificada Bavarian Nordic, aprobada por la EMEA en 2013 para prevenir la viruela, y por la FDA en 2019 para prevenir la viruela y la viruela símica, en mayores de 18 años, en casos de riesgo de infección, en como personal militar y de salud.

Se administra por vía subcutánea, en dos dosis separadas por 28 días. La protección se alcanza a las dos semanas de la colocación, con la presencia de anticuerpos según estudios clínicos, aunque el nivel de anticuerpos neutralizantes no se ha establecido. Está contraindicada en personas con alergia grave a los componentes de la vacuna. No hay suficientes estudios en el embarazo y lactancia; sin embargo, no hubo daños reportados en estudios de animales. Se debe evaluar el balance entre riesgo-beneficio, ya que la viruela símica puede producir enfermedad grave en el tercer trimestre y se deben considerar los daños fetales en el primer trimestre. Se puede utilizar esta vacuna en pacientes inmunocomprometidos, aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor e infectados con VIH con bajo recuento de CD4. La dosis de refuerzo se deberá colocar cada dos años si la persona se expone a orthopoxvirus de alta

replicación y cada 10 años si se expone a aquellos de baja virulencia. En 2021, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) votó a favor de esta vacuna en reemplazo de ACAM2000 para primovacuna o dosis de refuerzo luego de dos dosis de la primera, por presentar menos efectos adversos. Esta vacuna está aprobada en Canadá, la Unión Europea y Estados Unidos (68).

Profilaxis posexposición:

Hay limitada evidencia que confirma si la vacunación puede modificar la enfermedad posexposición. La vacunación inmediata podría disminuir la severidad de los casos con incubación más larga. La ACIP de EE. UU. recomienda que se puede usar la vacuna MVA-BN posexposición en casos seleccionados, evaluados con autoridades del ministerio de salud (69).

Si se administra dentro de los cuatro días de exposición se podrá evitar la infección; si se administra dentro de los 14 días, se podrán atenuar las manifestaciones clínicas. Estas consideraciones son en base a la experiencia con ACAM2000.

Recomendaciones según el Comité de Inmunizaciones (ACIP) de Estados Unidos: JYNNEOS y ACAM2000 (al 2 junio de 2022)

Profilaxis preexposición:

1. Personal de laboratorio clínico y de investigación que trabaja con cultivos celulares, técnicas de biología molecular, animales potencialmente infectados con orthopoxvirus (incluye virus *vaccinia*, virus viruela simiana).
2. Personal de salud con riesgo ocupacional que determinen las autoridades de salud.
3. Personal de salud que administra vacuna ACAM2000 por el riesgo de autoinoculación o diseminación por contacto.

Profilaxis posexposición: se recomienda utilizar la vacuna dentro de los cuatro días de la exposición para evitar la infección y entre los días cuatro a 14 para reducir los síntomas pero no evita la infección.

Recomendaciones según la OMS:

Se plantea individualizar el uso de las vacunas disponibles (ACAM 2000, MVA BN y LC16 (en Japón) en base a la

evolución del brote como profilaxis preexposición en concordancia con el CDC y el uso de las mismas como profilaxis posexposición para aquellos con alto y mediano riesgo (70).

En Europa existen recomendaciones a favor de la profilaxis posexposición en caso de contactos estrechos confirmados y contactos con riesgo de complicaciones (España). La Comisión Permanente de Vacunación de Alemania (STIKO) recomienda la utilización de IMVANEX posexposición en el contexto de brote a los expuestos y en aquellos con riesgo de evolucionar a formas graves (personas con inmunodeficiencias, por ej.) (71, 72).

El Ministerio de Salud del Reino Unido recomendó para el brote que acontece en 2022 en Europa, la utilización de vacuna MVA BN preexposición en el personal de laboratorio que manipula el virus y personal de salud que atiende en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, dado que la mayor población afectada fueron HSH y del colectivo LGTBI+. Aquellos que recibieron ya una dosis de vacuna antivariólica deben completar el esquema con una sola dosis (no reiniciar esquema). La Comisión de Inmunizaciones JCVI propone ofrecer MVA BN tan pronto sea posible en población de alto riesgo de exposición a viruela símica en Gran Bretaña que pertenece al colectivo LGTBI+ y refiere conductas de riesgo (sexo con múltiples parejas, concurrencias a fiestas con actividad sexual, saunas, etc.) y al contacto ocupacional. Ante la situación de brote, la vacunación posexposición es ideal dentro de los cuatro días de la última exposición, pero puede extenderse hasta los 14 días posexposición en personas con alto riesgo de infección (73).

En la Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación no recomienda la vacunación de manera universal. La utilización está siendo evaluada en el contexto actual (17).

Conclusiones

Varios aspectos emergen en relación con el presente brote global de viruela símica.

En primer lugar, se trata del virus que mayor repercusión ha tenido, por el número de casos y por su rápida expansión, fuera de las áreas históricas de transmisión (30). Pone en evidencia una vez más la extraordinaria capacidad de los virus zoonóticos para causar infección en el ser humano

(8) y, en el caso de los orthopoxvirus, la transmisión interhumana.

Un segundo aspecto importante de esta situación emergente es que la transmisión viral parece haberse visto favorecida por dos situaciones: los viajes y las conductas humanas —hasta el momento de la publicación de esta revisión, las relaciones sexuales—. Un estudio reciente documentó, por una parte, que los viajes tienen también en muchas ocasiones el propósito explícito o velado de mantener encuentros sexuales con poca o sin ninguna protección y, por otra, que en los centros de asesoramiento a viajeros se abordan poco estos aspectos que también derivan en la adquisición de enfermedades relacionadas con los viajes (74).

En otro sentido, se ha enfatizado que no debe estigmatizarse a la hora del abordaje de una infección emergente desde la perspectiva de salud pública. Aún así, no puede soslayarse que la mayoría de los casos registrados se han presentado entre hombres que tienen sexo con hombres. Nos enfrentamos a una epidemia mundial de infecciones por este orthopoxvirus adquirida principalmente por el contacto entre hombres que tienen sexo con otros hombres que, si no se controla, amenaza con expandirse a otros segmentos de la población (75).

En relación con la transmisión humana, queda por aclararse cuál es el peso específico de cada posible vía de transmisión, es decir, el contacto estrecho, sea este a través de gotas de saliva; por contacto con mucosas o fluidos corporales en las que el virus está presente; con lesiones activas o con fómites u objetos que pudieran tener partículas conteniendo el virus. Cabe recordar que se ha sospechado la transmisión sexual de vacuna antivariólica de personas vacunadas a parejas sexuales (76). Al igual que lo que ha sucedido recientemente con los sarbecovirus —en tanto también se trata de virus zoonóticos emergentes con repercusión sobre la salud humana—, no debe descartarse la aerosolización de partículas en ciertos ambientes y bajo ciertas condiciones (por ejemplo, encierro), ya que se ha demostrado esta posibilidad en condiciones de experimentación (77).

Desde el punto de vista de la morbimortalidad del presente brote humano de viruela símica, llama la atención lo atípico de la presentación clínica, en cuanto a localización de lesiones, cantidad y la ausencia de pródromos (78). En este sentido, es necesario investigar la posibilidad de protección otorgada por los antirretrovirales

(especialmente los fosfonatos de nucleósidos acíclicos, como el tenofovir alafenamida) utilizados como profilaxis preexposición y como tratamiento antirretroviral, puesto que tales drogas podrían ser utilizadas como profilaxis posexposición o como tratamiento frente a formas moderadas o graves de la enfermedad.

Desde el punto de vista de la salud pública, la complejidad de los ciclos de transmisión zoonótica de las infecciones por orthopoxvirus (5) representa un gran desafío para el control de la infección humana causada por este género

de virus. En particular, la viruela símica tiene una historia fragmentaria en cuanto a la enfermedad humana, en parte por las dificultades que se ha tenido para su estudio en contextos de recursos limitados (79). Asimismo, resta por saber en qué contextos puede ser necesario adoptar estrategias de prevención específicas para detener o controlar la transmisión humana (hasta el presente parece poco probable la interrupción de la transmisión, si se tiene en cuenta la dinámica demostrada), esto es, mediante el uso de vacunas. En este caso, será necesario definir precisamente la población objetivo de tal intervención.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON392>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on monkeypox. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
- World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385#:~:text=Outbreak%20at%20glance,travel%20links%20to%20endemic%20areas>
- Reynolds MG, Guagliardo SAJ, Nakazawa YJ, Dotyeffrey JB, Mauldin MR. Understanding orthopoxvirus host range and evolution: from the enigmatic to the usual suspects. *Curr Opin Virol*. 2018 Feb;28: 108-115. doi: 10.1016/j.coviro.2017.11.012
- Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar; 20(3): 210-8. doi: 10.1111/1469-0691.12536. PMID: 24438205.
- Moss B. Poxvirus DNA Replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013 Sep; 5(9): a010199 doi: 10.1101/cshperspect.a010199
- Silva NIO, de Oliveira JS, Kroon EG, Trindade GS, Drumond BP. Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses. *Viruses* 2020 Dec 30;13(1): 43. doi: 10.3390/v13010043
- Kassa T.A Review on Human Orf: A Neglected Viral Zoonosis. *Res Rep Trop Med*. 2021; 12: 153–172. Published online 2021 Jul 8. doi: 10.2147/RRTM.S306446
- Tack DM, Reynolds MG. Zoonotic Poxviruses Associated with Companion Animals. *Animals (Basel)*. 2011 Nov 17;1(4):377-95. doi: 10.3390/ani1040377
- Katherine Laiton-Donato K, Ávila-Robayo P, Páez-Martínez A, Benjumea-Nieto P, Usme-Ciro JA, Pinzón-Nariño N, et al. Progressive Vaccinia Acquired through Zoonotic Transmission in a Patient with HIV/AIDS, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2020 Mar; 26(3): 601–605. doi: 10.3201/eid2603.191365
- da Silva Domingos IJ, Silva de Oliveira J, Soares Rocha KL, Bretas de Oliveira D, Geessien Kroon E, Barbosa Costa G, et al. Twenty Years after Bovine Vaccinia in Brazil: Where We Are and Where Are We Going? *Pathogens* 2021 Mar 31;10(4): 406. doi: 10.3390/pathogens10040406
- Styczynski A, Burgado J, Walteros D, Usme-Ciro J, Laiton K, Farias AP, et al. Seroprevalence and Risk Factors Possibly Associated with Emerging Zoonotic Vaccinia Virus in a Farming Community, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2019 Dec;25(12): 2169-76. doi: 10.3201/eid2512.181114
- Jaqueline Silva de Oliveira J, de Oliveira Figueiredo P, Barbosa Costa G, Lopes de Assis F, Paiva Drumond B, Guimarães da Fonseca F. Vaccinia Virus Natural Infections in Brazil: The Good, the Bad, and the Ugly. *Viruses* 2017 Nov 15;9(11):340. doi: 10.3390/v9110340
- Kamal H Eltom KH, Samy AM, El Wahed AA, Claus-Peter Czerny CP. Buffalopox Virus: An Emerging Virus in Livestock and Humans. *Pathogens* 2020 Aug 20;9(9): 676. doi: 10.3390/pathogens9090676
- Duraffour S, Meyer H, Andrei G, Snoeck R. Camelpox virus. *Antiviral Res* 2011 Nov;92(2):167-86. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.09.003
- Ministerio de Salud Argentina. Guía para el estudio y vigilancia epidemiológica de viruela símica en Argentina. Junio 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-el-estudio-y-vigilancia-epidemiologica-de-viruela-simica-en-argentina>
- World Health Organization. Monkeypox fact sheet. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/monkeypox>
- Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec; 33(4):1027-1043
- Diaz JH. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, Management, Prevention, and Control of Increasing Human Infections with Animal Orthopoxviruses. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2021; 32(4): 528-36.
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox – A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 16(2): e0010141
- Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front. Public Health*. 2018, 6:241.

23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Jul 11;52(27):642-6. PMID: 12855947.
24. Adler H, Gould S, Hine P, Snell L, Wong W, Houlihan C, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022. Published online May 24, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
25. Reynolds M, Yorita K, Kuehnert M, Davidson W, Huhn G, Holman R, et al. Clinical Manifestations of Human Monkeypox Influenced by Route of Infection. *JID* 2006; 194: 773-80.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox. Past U.S. Cases and Outbreaks. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fpoxvirus%2Fmonkeypox%2Foutbreak.html
27. Erez N, Achdout H, Milrot E, Schwartz Y, Wiener-Well Y, Paran N, et al. Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019; Vol 25, N°5: 980-83.
28. Oon Tek Ng, Vernon Lee, Kalisvar Marimuthu, Shawn Vasoo, Guan hao Chan, Raymond Tzer Pin Lin. A case of imported Monkeypox in Singapore. *Lancet Infect Dis.* 2019. Vol 19.
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Monkeypox outbreak. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/monkeypox-outbreak>
30. World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>
31. Ministerio de Salud Argentina. Salud confirma el sexto caso de viruela símica en Argentina. Comunicado de prensa. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/se-confirma-el-sexto-caso-de-viruela-simica-en-argentina>
32. Meyer H, Perrichot M, Stemmler M et al. Outbreaks of disease suspected of being due to human monkeypox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. *J Clin Microbiol.* 2002 Aug;40(8):2919-21. doi: 10.1128/JCM.40.8.2919-2921.2002. PMID: 12149352; PMCID: PMC120683
33. Doty JB, Malekani JM, Kalemba LSN, et al. Evaluación de la prevalencia del virus de la viruela del simio en pequeños mamíferos en la interfaz humano-animal en la República Democrática del Congo. *Virus.* 2017; 9 (10), 283
34. Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, et al. A Nosocomial Outbreak of Human Monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4): ofx168. Published 2017 Nov 3. doi:10.1093/ofid/ofx168
35. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW, Martin JW, Muyembe JT. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis.* 2017 Oct 17;216(7): 824-828. doi: 10.1093/infdis/jix260. PMID: 29029147
36. World Health Organization (WHO). Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
37. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(22):pii=2200422. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200422>
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox Virus Infection in the United States and Other Non-endemic Countries—2022. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00466.asp>. Published 2022.
39. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jun;22(6):1014-21. doi: 10.3201/eid2206.150579. Erratum in: *Emerg Infect Dis.* 2016 Oct; 22(10): PMID: 27191380; PMCID: PMC4880088
40. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005 Dec 15;41(12):1742-51. doi: 10.1086/498115. Epub 2005 Nov 11. PMID: 16288398
41. Parker S, Nuara A, Buller RML, Shultz DA: Human monkeypox: an emerging disease. *Future microbiol.* (2007) 2 (1), 17-34.
42. Mahendra Pal, Fisseha Mengstie, Venkataramana Kandi. Epidemiology, Diagnosis, and Control of Monkeypox Disease: A comprehensive Review. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology.* Vol. 5, No. 2, 2017, pp 94-99. <http://pubs.sciepub.com/ajidm/5/2/4>
43. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku K, and Mutombo M. Human Monkeypox: Clinical Features of 282 Patients. *J Infect Dis* 1987 Aug;156(2):293-8. doi: 10.1093/infdis/156.2.293.

44. Minhaj F, Ogale Y, Whitehill F, Schultz J, Foote M, Davidson W, et al. Monkeypox Outbreak - Nine States, May 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022. Vol 71.
45. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(2):260-7
46. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan;4(1):15-25. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00856-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2004 Apr;4(4):251. PMID: 14720564
47. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus de la viruela del mono. 23 de mayo de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-por-virus-viruela-mono>
48. Scaramozzino N, Ferrier-Rembert A, Favier AL, Rothlisberger C, Richard S, Crance JM, et al. Real-time PCR to identify variola virus or other human pathogenic orthopoxviruses. *Clin Chem*. 2007 Apr;53 (4):606-13. doi: 10.1373/clinchem.2006.068635. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17332145
49. Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, et al. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *J Med Virol*. 2009 Jun;81(6):1102-8. doi: 10.1002/jmv.21494. PMID: 19382264
50. Li D, Wilkins K, McCollum AM, Osadebe L, Kabamba J, Nguete B, et al. Evaluation of the GeneXpert for Human Monkeypox Diagnosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Feb 8;96(2):405-410
51. Organización Mundial de la Salud. Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2021-2022 [Internet] (en inglés). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720>
52. Yang G, Pevear DC, Davies MH, Collett MS, Bailey T, Rippen S, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus Challenge. *J Virol* 2005;79(20):13139-49. doi: 10.1128/JVI.79.20.13139-13149.2005.
53. Vora S, Damon I, Fulginiti V, Weber SG, Kahana M, Stein SL, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis*, 2008; 46:1555–1561. doi: 10.1086/587668
54. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Progressive vaccinia in a military smallpox vaccinee—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:532–536
55. Gurt I, Abdalrhman I, Katz E. Pathogenicity and immunogenicity in mice of vaccinia viruses mutated in the viral envelope proteins A33R and B5R. *Antiviral Res* 2006;69(3):158-64. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.11.006. Epub 2005 Dec 19
56. Payne LG. Significance of extracellular enveloped virus in the in vitro and in vivo dissemination of vaccinia. *J Gen Virol* 1980;50(1):89-100. doi: 10.1099/0022-1317-50-1-89
57. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. 2018. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*, 2018; 379:44–53. doi: 10.1056/NEJMoa1705688
58. Chinsangaram J, Honeychurch K, Tyavanagimatt S, Leeds J, Bolken T, Jones K, et al. Safety and Pharmacokinetics of the Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246 following a Single Daily Oral Dose for 14 Days in Human Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(9):4900-5. doi: 10.1128/AAC.00904-12. Epub 2012 Jul 9
59. Grosenbach D, Honeychurch K, Rose E, Chinsangaram J, Frimm A, Maitii B, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med* 2018;379(1):44-53. doi: 10.1056/NEJMoa1705688.
60. Jordan R, Chinsangaram J, Bolken T, Tyavanagimatt S, Tien D, Jones K, et al. Safety and pharmacokinetics of the antiorthopoxvirus compound ST-246 following repeat oral dosing in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2560-6. doi: 10.1128/AAC.01689-09. Epub 2010 Apr 12.
61. Hoy SM. Tecovirimat: first global approval. *Drugs*, 2018;78:1377–1382. doi: 10.1007/s40265-018-0967-6
62. Chittick G, Morrison M, Brundage T, Nichols WG. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res* 2017;143:269-277. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.009
63. Feery BJ. Adverse reactions after smallpox vaccination. *Med J* 1977; 2 (6): 180-3. doi: 10.5694/j.1326-5377.1977.tb114544.x.
64. Fulginiti VA, Winograd LA, Jackson M, Ellis P. Therapy of experimental vaccinal keratitis: Effect of idoxuridine and VIG. *Arch Ophthalmol* 1965; 74 (4): 539-44. doi: 10.1001/archophth.1965.00970040541019
65. Guarner J, del Río C, Malani P. Monkeypox in 2022—What Clinicians Need to Know. *JAMA* 2022 Jun 13. doi: 10.1001/jama.2022.10802
66. Considerations for contact tracing during the monkeypox outbreak in Europe, 2022. Technical report. ECDC, 28 junio 2022.

67. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html>
68. Rao A, et al. MMWR, CDC. Vol 71, 27 May, 2022.
69. UK Health Security Agent. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incidence. Updated 6 June 2022 v8.
70. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 14 June 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1>
71. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono. Aprobado por la Comisión de Salud Pública en la reunión mantenida el 9 de junio de 2022, Ministerio de Sanidad, España. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Propuesta_vacunacion_Monkeypox.pdf.
72. Beschluss der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen Affenpocken mit Imvanex (MVA-Impfstoff), Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut, am 21.06.2022 online
73. Guidance: Monkeypox outbreak: vaccination strategy. UK Health Security Agency, Published 21 June 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>
74. Gareau E, Phillips KP. Key informant perspectives on sexual health services for travelling young adults: a qualitative study. BMC Health Serv Res 2022 Feb 4;22(1):145. doi: 10.1186/s12913-022-07542-0
75. Ramchandani MS, Golden MR. Confronting Rising STIs in the Era of PrEP and Treatment as Prevention. Curr HIV/AIDS Rep 2019 Jun;16(3):244-256. doi: 10.1007/s11904-019-00446-5
76. Lane JM, Fulginiti VA. Transmission of vaccinia virus and rationale for measures for prevention. Clin Infect Dis 2003 Jul 15;37(2):281-4. doi: 10.1086/377236
77. Verreault D, Killeen SK, Redmann RK, Roy CJ. Susceptibility of monkeypox virus aerosol suspensions in a rotating chamber. J Virol Methods 2013 Feb;187(2):333-7. doi: 10.1016/j.jviromet.2012.10.009
78. Otu A, Ebenso B, Walley J, Barceló JM, Ochu CL. Global human monkeypox outbreak: atypical presentation demanding urgent public health action. Lancet Microbe. 2022 Jun 7;S2666-5247(22)00153-7. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00153-7
79. Heymann DL, Simpson K. The Evolving Epidemiology of Human Monkeypox: Questions Still to Be Answered. J Infect Dis, 2021 Jun 4;223(11):1839-1841. doi: 10.1093/infdis/jiab135

Monkeypox: emerging zoonosis with unprecedented global impact

Monkeypox virus is an orthopoxvirus with zoonotic characteristics endemic in Central and West Africa regions, where it has caused outbreaks since 1970. An exponential increase in cases has been registered in the last decades, probably associated with a decrease in the immunity conferred by the smallpox vaccine, discontinued after smallpox eradication. In recent years, sporadic cases have been reported outside the African continent, always epidemiologically related to permanence in endemic areas or contact with infected animals. Since May 13, 2022, the largest monkeypox outbreak ever reported outside Africa endemic areas, with cases on the five continents, is unfolding. The extent, impact and duration of this outbreak still remain uncertain..

Keywords: Monkeypox, *Poxvirus*, *Orthopoxvirus*, emerging infectious diseases, zoonosis, Smallpox, One Health



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

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

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto del aislamiento por la pandemia de COVID-19 en la realización de pruebas rápidas de VIH en un hospital general de agudos de CABA

Recibido: 13/5/22 Aceptado: 31/7/22

Florencia Scarnato¹, Jéniffer Hernández¹, Joaquín Cabral¹, Ángeles Tisné¹, Franco Garibaldi¹, Fabiola Nieto¹, Marcela Badia², Ezequiel Córdova¹, Diego Cecchini¹, Claudia Rodríguez¹.

RESUMEN

Introducción: La infección por VIH continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Las restricciones tomadas durante la pandemia por COVID-19 podrían afectar el alcance de las metas 95-95-95 propuestas por ONUSIDA. El objetivo de este trabajo fue determinar el impacto de la pandemia por COVID-19 en la realización de pruebas rápidas de VIH en un hospital general de agudos.

Métodos: Análisis retrospectivo de los datos de pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos, que se realizaron una prueba rápida de VIH durante la pandemia por COVID-19 vs. el período previo.

Resultados: De 611 tests, 473 (77,4%) corresponden al período pre-pandémico y 138 (22,6%) al pandémico. La mediana de edad (rango intercuartílico) fue 32 años (24-40); sexo masculino 386 (63,2%), sin diferencias significativas. Durante el período pre-pandémico los motivos de testeo fueron control de salud 47,6% (n=225) y situaciones de riesgo/síntomas 52,4% (n=248), mientras que en el período pandémico fueron control de salud 27,5% (n=38) y situaciones de riesgo/síntomas 72,5% (n=100) respectivamente, p=0.0001. Tests positivos: 5,7% (n=27) vs. 8,7% (n=12), p=0.28. Las medianas de recuento de linfocitos T CD4+ y carga viral fueron: 327 cel/uL (135-718) y 66300 copias/mL (5260-192000), sin diferencias significativas.

Conclusiones: La cantidad de testeos realizados durante la pandemia corresponde a un tercio de los realizados durante el período previo, con un descenso en aquellos motivados por controles de salud, evidenciando el impacto de la pandemia en el diagnóstico de VIH.

Palabras clave: VIH, COVID-19, pandemias, diagnóstico.

¹ Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina.

² Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina.

Autora para correspondencia: Dra. Florencia Scarnato
Hospital Cosme Argerich, Almirante Brown 240,
Buenos Aires 1155AHD, Argentina.
Tel: (+54) 11-4121-0828. Fax: (+54) 11-4307-5952.
E-mail: florscarnato@hotmail.com.

Conflictos de intereses. Los autores no presentan conflictos de intereses que declarar.

Introducción

A fines de 2019, China comunicó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la detección de una serie de casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan. El 9 de enero se detectó un nuevo coronavirus como causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). En pocas semanas, el virus se propagó por diferentes países asiáticos, europeos y americanos (1, 2, 3).

Debido a su rápida expansión, la OMS decretó una emergencia de salud pública, declarándose como pandemia el 11 de marzo de 2020 tras comprometer los seis continentes, afectando alrededor de 120.000 personas y produciendo más de 4000 muertes (3).

En nuestro país, el 3 de marzo se realizó el primer diagnóstico de SARS-CoV-2 en un viajero proveniente de Europa, el cual fue notificado por un establecimiento de salud privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). A los cuatro días de la detección del primer caso, un hombre de 64 años con múltiples factores de riesgo, residente de CABA, viajero proveniente de Francia, se convirtió en la primera víctima mortal a nivel de América Latina (4-5).

El Estado Nacional decretó el inicio del aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) el 20 de marzo, el cual se extendió durante 234 días. Inicialmente se vio afectada el área metropolitana de Buenos Aires, pero rápidamente se extendió a todo el país (6).

En respuesta a la pandemia, el sistema de salud se focalizó en destinar recursos a la organización sanitaria para tal fin, lo que en consecuencia generó una disminución en la oferta de la atención médica, afectando el control de salud de múltiples patologías de carácter crónico, entre ellas el VIH. Por otra parte, se observó una caída en la demanda por temor al contagio y debido a la restricción en el movimiento de la población, bajo las medidas del ASPO establecidas por las autoridades gubernamentales, con el objetivo de controlar la propagación del virus y evitar la saturación de los sistemas de salud. Esto puede tener impacto en el acceso al diagnóstico de VIH.

Así también, a nivel mundial, pacientes que ya se encontraban con diagnóstico de VIH interrumpieron su seguimiento y muchos de ellos descontinuaron durante algunos meses su tratamiento. Según datos de la OMS, algunos países han declarado haber experimentado reducciones de hasta

un 20% en el suministro de medicamentos, así como hay múltiples denuncias por parte de las personas que viven con VIH por no disponer de antirretrovirales para un confinamiento mayor a 60 días (7).

En consecuencia, esta situación podría comprometer el logro del objetivo de 95% de población diagnosticada propuesto por ONUSIDA y, por ende, del 95% de personas bajo tratamiento con 95% de carga viral (CV) indetectable.

Según estimaciones de la OMS y ONUSIDA, 2,4 millones de personas viven con VIH en América Latina y el Caribe, encontrándose el 81% de las personas estimadas diagnosticadas, el 65% bajo tratamiento y el 60% con CV suprimida. Resulta fundamental acelerar la detección de nuevas infecciones y la introducción de nuevos métodos de prevención y tratamiento, aun en el contexto del desafío que plantea la pandemia por COVID-19 (8).

En la Argentina, se estima que 136.000 personas viven con VIH, aunque un 17% desconocería su diagnóstico. De estas, un 67% se atiende en el subsistema público y 60.000 se encuentran en tratamiento. En cuanto a la oportunidad del diagnóstico, el 30,2% se realiza en una etapa avanzada de la infección, correspondiendo un 26% a mujeres y un 32,1% a varones. Un 98% adquiere la infección por vía sexual (9-10).

A pesar de los progresos alcanzados, el VIH continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial. La actual pandemia por COVID-19 podría afectar el acceso a la realización de pruebas diagnósticas, demorando por consiguiente la detección de nuevos casos y el inicio oportuno del tratamiento, siendo estos dos pilares fundamentales para lograr rápidamente el control virológico de la infección, con sus consiguientes impactos en la salud individual y colectiva. Por ende, esta situación plantea nuevos desafíos para asegurar la continuidad en los servicios de prevención, pruebas diagnósticas, tratamiento y seguimiento del VIH y de otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

El objetivo principal de este trabajo fue describir el impacto de la cuarentena por la pandemia por COVID-19 en un centro de testeo de VIH de la Unidad de Infectología de un hospital general de agudos (HGA) de CABA. En segundo lugar, comparar las características de la población que acudió a realizarse la prueba rápida de VIH previo a la cuarentena con aquellos que la realizaron una vez iniciada la misma.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo en la Unidad de Infectología de un hospital general de agudos de tercer nivel de complejidad de CABA, basado en datos agregados de fichas epidemiológicas de consentimiento informado para el testeo voluntario de VIH.

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años de ambos sexos que acudieron al consultorio de demanda espontánea para realización de test rápido de VIH.

Los motivos por los cuales acudieron a la consulta fueron categorizados de la siguiente manera: controles de salud; presencia de síntomas, incluyendo manifestaciones de ITS; o exposiciones de riesgo.

A los fines de este trabajo definimos el período previo a la cuarentena como "prepandémico" y a la cuarentena como período "pandémico", aunque no coincidan de manera estricta cronológicamente. Se consideró, entonces, período prepandémico del 25/03/2019 al 24/03/2020 y período de cuarentena por pandemia de COVID-19 (con diferentes niveles de aislamiento) del 25/03/2020 al 24/03/2021, más allá de que la pandemia continúe hasta el momento de la escritura de este artículo.

Durante el período pandémico, los horarios de atención del consultorio de demanda espontánea no fueron modificados, continuando con la realización de los testeos. No obstante, además de las restricciones en la circulación, el ingreso hospitalario se fue reduciendo de manera progresiva a pacientes con síntomas sospechosos de COVID-19 y a las urgencias. El Ministerio de Salud de CABA diseñó una estrategia en red para organizar la atención de pacientes con COVID-19, formando parte nuestro hospital del anillo rojo, recibiendo pacientes críticos y derivando a aquellos de menor complejidad a los hospitales que componían el anillo verde o amarillo. Todo esto fue dificultando el acceso de los pacientes a nuestro servicio.

La prueba rápida de VIH se realizó mediante inmunoanálisis cualitativo de lectura visual, de flujo lateral, para la detección de anticuerpos Anti VIH1/2 (Alere ®) por punción digital. Esta presenta una sensibilidad y especificidad del 100% para VIH 1/2; para enfermedades no causadas por VIH potencialmente interferentes presenta una especificidad del 98,86% (15).

Previo a su realización se solicitó consentimiento informado por escrito.

En todos los casos se realizó interrogatorio a fin de conocer el motivo del testeo, se otorgó información respecto al VIH y a otras ITS, sus vías de transmisión y medidas de prevención. Además, se brindó información sobre la existencia de la profilaxis postexposición al VIH (PEP) y se inició en caso de encontrarse dentro de las 72 horas de una exposición de riesgo.

El test demora entre 15 a 60 minutos, obteniendo resultados positivos en un lapso de 5 a 10 minutos en muchas oportunidades. La institución realiza un control interno de calidad en forma mensual, a cargo del Laboratorio Central.

Los resultados son de estricto valor confidencial, entregándose una constancia codificada por escrito al paciente.

En caso de resultado negativo se evaluó la necesidad de repetir la prueba a 30 días de existir riesgo de encontrarse en período de ventana y se brindó consejería sobre medidas de protección sexual y sobre otras formas de contagio.

Ante un resultado positivo se solicitó de forma inmediata extracción de sangre para una segunda muestra de ELISA, carga viral (CV) y recuento de linfocitos T CD4+ para confirmar el diagnóstico y determinar el status inmunológico inicial. Esto demora alrededor de una semana, tras lo cual se cita al paciente para informar los resultados e iniciar de forma temprana el tratamiento.

Resultados

Se realizaron un total de 611 test rápidos, de los cuales el 77,4% (n=473) correspondió al período prepandémico y el 22,6% (n=138) al período de pandemia.

La mediana (rango intercuartílico) de edad fue de 32 años (24-40), predominando el sexo masculino 63,2% (n=386), sin diferencias significativas entre ambos períodos.

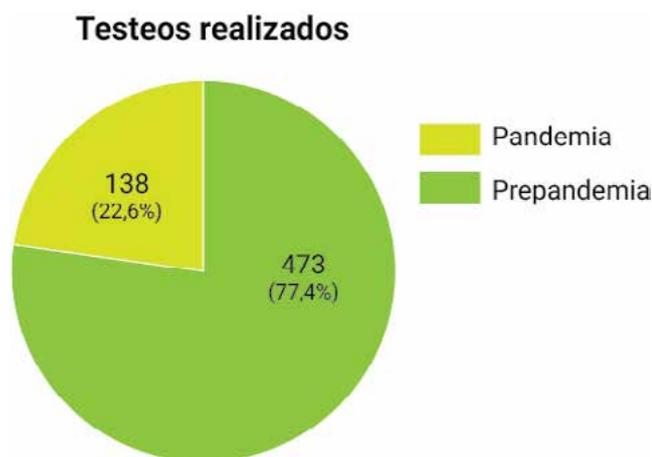
Del total de pacientes incluidos entre ambos períodos, el 32% (n=196) acudió motivado por haber presentado exposición a una situación de riesgo, el 43% (n=263) por control de salud y el 25% (n=152) por presentar

algún síntoma compatible o no con infección por VIH o enfermedad asociada al mismo.

El 74,6% (n=456) de los pacientes evaluados no manifestó síntomas al momento del testeo, el 0,8% (n=5) presentó síntomas compatibles con alguna infección oportunista atribuible al VIH, el 15,2% (n=93) a alguna ITS, el 1% (n=6) a otras enfermedades asociadas al VIH (ej. dermatitis seborreica, episodio agudo de psoriasis, entre otras) y un 8,35% (n=51) a otras enfermedades no asociadas al VIH.

Durante el periodo previo a la pandemia los testeos por controles de salud ocurrieron en un 47,6% (n=225) vs. lo observado durante la pandemia, con un 27,5% (n=38), como se ilustra en la Figura 1. Por otro lado, aquellos testeos realizados por situaciones de riesgo o síntomas ocurrieron en un 52,4% (n=248) en el primer período vs. 72,5% (n=100) en el segundo (p=0.0001), como se expresa en la Figura 2. Durante la pandemia se observó una disminución en el número de testeos realizados, siendo el motivo más frecuente de consulta las situaciones de riesgo o síntomas con un descenso en aquellos motivados por controles de salud.

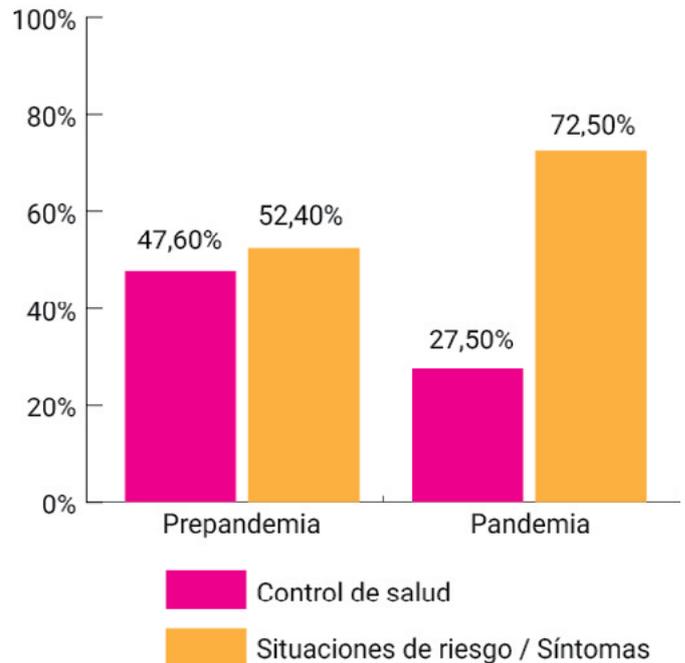
Figura 1. Distribución de la cantidad total de testeos rápidos de VIH (número, porcentaje) realizados durante los períodos pre-pandémico y pandémico



El porcentaje de test positivos fue del 5,7% (n=27) previo a la pandemia y 8,7% (n=12) durante la misma (p=0.28).

De los casos positivos, durante ambos períodos, el 56,4% (n=22) refería estar asintomático, el 12,8% (n=5) presentaba algún síntoma compatible con una infección oportunista, el 15,4% (n=6) presentaba síntomas de ITS,

Figura 2. Distribución de los motivos de realización de pruebas rápidas de VIH (porcentaje) en un centro de testeo de un HGA de CABA durante los períodos pre-pandémico y pandémico



el 12,8% (n=5) de otras enfermedades asociadas al VIH y el 2,5% (n=1) a otras enfermedades no asociadas al VIH.

Las medianas de linfocitos T CD4+ y CV fueron de 327 (135-718) cel/uL y 66.300 (5260-192.000) copias/mL respectivamente, sin diferencias entre ambos períodos.

Al analizar el estado inmunológico de los pacientes con diagnóstico de VIH de ambos períodos, el 53,8% (n=21) de ellos tenían un valor de CD4 de inicio mayor a 200 células/ml, mientras que el 30,7% (n=12) tenían un valor inicial menor o igual a 200 células/ml.

Del total de pacientes positivos (n=39), el 84,6% (n=33) volvieron a la consulta para recibir la devolución de los resultados confirmatorios. Al estudiar la CV de estos pacientes se encontró que el 41% (n=16) presentaba una CV de inicio mayor o igual a 100.000 copias/ml, mientras que el 43,6% (n=17) presentaban una CV inicial menor a 100.000 copias/ml.

Cabe remarcar que seis pacientes testeados positivos (15,4%) no volvieron al seguimiento, por lo que no se dispone de datos de CD4 ni CV en estos casos. Se los intentó localizar telefónicamente y a través de búsqueda por el área programática sin éxito.

Discusión

La pandemia por COVID-19 y sus consecuentes restricciones a la circulación han impactado drásticamente a nivel mundial, tanto en los sistemas económicos y sociales como en el acceso a los sistemas de salud para la atención de patologías agudas y crónicas, como lo es, entre otras, el VIH (13).

La estrategia de mitigación de una pandemia causada por un virus respiratorio requiere de la acción temprana y coordinada de los sistemas de salud pública y privada, que incluya restricciones a la circulación (tales como la cuarentena, medidas de distanciamiento social), la utilización de máscaras faciales, así como la implementación de pruebas diagnósticas a gran escala para detectar casos infectados y sus contactos e indicar los aislamientos correspondientes (5-13).

Debido a factores socioeconómicos, América Latina ha tenido dificultades para enfrentar la pandemia. La inestabilidad política que enfrentan algunos de estos países ha dificultado el liderazgo necesario para tomar acciones responsables y oportunas. La estructura deficitaria de los sistemas de salud y la histórica baja inversión en los mismos, como así también la capacidad subóptima de las unidades de cuidados intensivos, presentaron un contexto difícil a la hora de enfrentar la pandemia (5-13).

Argentina resultó ser uno de los países más afectados. Si bien cuenta con uno de los sistemas de salud más robustos de América Latina, el gobierno decidió actuar de forma temprana imponiendo un período de cuarentena obligatoria, un cierre casi total de los espacios públicos y la proscripción de eventos masivos, para fortalecer así la capacidad de los servicios hospitalarios y evitar su saturación (5-13). Esto se realizó en concordancia con medidas tomadas por otros países a nivel mundial.

En consecuencia, debido a las dificultades en el acceso a los sistemas de salud y a la interrupción de la prestación de servicios, patologías crónicas como el VIH se vieron afectadas.

Por tal motivo, se implementaron medidas como la atención a distancia mediante telemedicina, la entrega de antirretrovirales por períodos prolongados (2-3 meses) con reducción en la burocracia para la prescripción y renovación del tratamiento, con el fin de garantizar la continuidad de la atención del VIH y su tratamiento (16).

Una encuesta mundial realizada por la OMS, durante el período comprendido entre marzo y junio de 2020, basada en información proporcionada por 105 países (de todas las regiones excepto de las Américas), reflejó que el 90% de estos han sufrido interrupciones en los servicios de salud esenciales desde el inicio de la pandemia, siendo los países de ingresos bajos y medios los que enfrentaron mayores dificultades. En los países de ingresos bajos, la suspensión de servicios críticos, como son la detección y el tratamiento del cáncer y el diagnóstico y tratamiento contra el VIH, se consideraron interrupciones de alto riesgo. Se notificó una reducción en la continuidad del tratamiento antirretroviral ya establecido en un 32% (14).

Según datos de OPS/OMS y ONUSIDA, la realización de pruebas de VIH durante el período de pandemia del año 2020 cayó 34% respecto al de 2019, y junto con ello el inicio oportuno del tratamiento antirretroviral en infecciones recientes (8).

La OPS advirtió que en el primer semestre de 2020 se realizaron en ocho países de América Latina y el Caribe (Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Jamaica, Perú, República Dominicana y Santa Lucía) aproximadamente 4000 diagnósticos menos respecto al primer semestre de 2019 (11).

El Fondo Mundial de Lucha contra SIDA, TBC y Malaria, según datos de 502 establecimientos de salud en 32 países africanos y asiáticos, entre abril y septiembre 2020, reportó una reducción del 41% en el número de tests de VIH durante la pandemia por COVID-19, con un consecuente descenso del 37% de admisiones para diagnóstico y tratamiento (12).

Nuestra experiencia local sugiere un gran impacto de la pandemia en la realización de pruebas diagnósticas de VIH, lo que concuerda con los datos reportados por ONUSIDA y el Fondo Mundial de lucha contra SIDA, TBC y Malaria. Pudimos evidenciar que la cantidad de tests realizados durante la pandemia corresponden a un tercio de los realizados durante el período previo, con un descenso en aquellos motivados por controles de salud.

En caso de replicarse este resultado en otras instituciones, esto advierte un potencial riesgo en el alcance de las metas 95-95-95 establecidas por ONUSIDA con el objetivo de contribuir al fin de la epidemia de VIH.

A pesar de los avances alcanzados en la región, el VIH continúa siendo un importante problema de salud pública, lo que refleja la necesidad de reforzar las acciones destinadas al diagnóstico temprano, para así iniciar el tratamiento de forma oportuna, logrando un adecuado control virológico, lo que supone una disminución en la morbilidad y mortalidad a largo plazo, así como también en la propagación de los contagios, con un impacto positivo en la salud individual y colectiva.

Contribución de los autores

FS, JH, JC, AT fueron responsables de la extracción de datos, análisis, redacción y diseño. DC, EC, CR, FN, MB contribuyeron al diseño, análisis final de datos, interpretación y redacción de primeros borradores del artículo. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Bibliografía

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–207.
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20.
3. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Abril 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline--covid-19>. Acceso el 9 de marzo de 2022.
4. Rearte A, Baldani A, Barcena Barbeira P, Domínguez C, Laurora M, Pesce M, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de Covid-19 en Argentina, 2020. *Rev Argentina Salud Pública.* 2020;1–9.
5. The Lancet. COVID-19 in Latin America: a humanitarian crisis. *Lancet.* 2020;396:1463.
6. Boletín Oficial de la República Argentina. AISLAMIENTO SOCIAL PREVENTIVO Y OBLIGATORIO 2020. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>. Acceso el 9 de marzo de 2022.
7. ONUSIDA. 90-90-90: Tratamiento para todos. Septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/90-90-90>. Acceso el 10 de marzo de 2022.
8. Organización Panamericana de Salud - Organización Mundial de Salud y ONUSIDA. Pandemia por COVID-19 y VIH: alcance de las metas en riesgo. Noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2021-opsoms-onusida-istan-poner-fin-desigualdades-para-eliminar-sida>. Acceso el 10 de marzo de 2022.
9. Ministerio de Salud. Respuesta al VIH y las ITS en Argentina. Año XXII. Diciembre de 2020. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-37>. Acceso el 9 de marzo de 2022.
10. Ministerio de Salud, Ciudad de Buenos Aires. Situación Epidemiológica del VIH en la ciudad de Buenos Aires Mayo 2021. Disponible en <https://www.buenosaires.gob.ar/salud/coordinaci%C3%B3n-salud-sexual-vih-infecciones-de-transmisi%C3%B3n-sexual/noticias/situacion>. Acceso el 9 de marzo de 2022.
11. Organización Panamericana de Salud - Organización Mundial de Salud y ONUSIDA. Cae la cantidad de diagnósticos de VIH en el primer semestre de 2020. Noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada#:~:text=En%20el%20primer%20semestre%20del,primeros%20seis%20meses%20del%202019>. Acceso el 10 de marzo de 2022.
12. The Global Fund. The impact of COVID-19 on health services and systems related to HIV, tuberculosis and malaria: a snapshot of 502 health facilities in Africa and Asia. Abril 2021. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/impact-covid-19-hiv-tb-and-malaria-services-and-systems-health-snapshot-502-health>. Acceso el 10 de marzo de 2022.
13. García PJ, Alarcón A, Bayer A, Buss P, Guerra G, Ribeiro H, et al. COVID-19 Response in Latin America. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:1765-1772.
14. Evaluación rápida de la continuidad de los servicios de salud esenciales durante la pandemia de COVID-19. Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/31-08-2020-in-who-global-pulse-survey-90-of-countries-report-disruptions-to-essential-health-services-since-covid-19-pandemic>. Acceso el 20/03/2022.
15. ALERE DETERMINE™ HIV-1/2. Mayo 2018. Disponible en: <https://www.globalpointofcare.abbott/es/product-details/determine-hiv-1-2.html>. Acceso el 28/04/2022.
16. Simões D, Stengaard AR, Combs L, Raben D; EuroTEST COVID-19 impact assessment consortium of partners. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. *Euro Surveill.* 2020 Nov;25(47):2001943.

Impact of isolation measures due to the COVID-19 pandemic on rapid HIV tests in an Acute General Hospital in Buenos Aires City

INTRODUCTION: HIV infection remains as a public health worldwide problem. The restrictions taken during the COVID-19 pandemic could have affected the scope of the 95-95-95 goals proposed by UNAIDS. The aim of this work is to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the performance of rapid HIV tests in an Acute General Hospital.

METHODS: Retrospective analysis of data from patients over 16 years old, of both sexes, who underwent a rapid HIV test during the COVID-19 pandemic vs. the previous period.

RESULTS: Of 611 tests, 473 (77.4%) correspond to the pre-pandemic period and 138 (22.6%) to the pandemic. The median age (interquartile range) was 32 years old (24-40); male sex 386 (63.2%), without significant differences. During the pre-pandemic vs pandemic period, the reasons for testing were: health control 47.6% (n=225) and risk situations/symptoms 52.4% (n=248), vs 27.5% (n= 38) and 72.5% (n=100) respectively, p=0.0001. Positive tests: 5.7% (n=27) vs 8.7% (n=12), p=0.28. The median CD4+ T lymphocyte count and viral load were: 327 cells/uL (135-718) and 66,300 copies/mL (5,260-192,000), with no significant differences.

CONCLUSIONS: The number of tests carried out during the pandemic equals to a third of those performed during the previous period, with a decrease in those motivated by health controls; evidencing the impact of the pandemic on the diagnosis of HIV.

Key words: HIV. COVID-19. Pandemics. Diagnosis.



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

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

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas, métodos diagnósticos y evolución de la criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH

Recibido: 29/5/22 Aceptado: 5/8/22

Fernando Messina¹, María de las Mercedes Romero², Emmanuel Marin³, Andrés Benchetrit⁴, Alicia Arechavala⁵, Roxana Depardo⁶, Ricardo Negroni⁷, Gabriela María Santiso⁸.

RESUMEN

La criptococosis es una micosis grave que se manifiesta, en el 90% de los casos, como una meningoencefalitis, especialmente en las personas con VIH.

El objetivo de este estudio es describir los casos de criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH y conocer cuántas de estas padecen compromiso meníngeo concomitante. Además, determinar la relación con el título de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* en suero.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron personas viviendo con VIH cuyo diagnóstico inicial de criptococosis se había realizado a partir de muestras extrameningeas en el período comprendido entre 2012 y 2019. Los pacientes se dividieron en dos grupos. **Grupo 1**, pacientes sin compromiso meníngeo; **Grupo 2**, aquellos que finalmente tenían compromiso del SNC.

De un total de 531 criptococosis registradas en ese período, se incluyeron 113 pacientes (21%), de los cuales en 58 se comprobó el compromiso meníngeo. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos.

Ninguno de los pacientes con antigenemia por LFA (antígeno capsular en suero por inmunocromatografía) positiva, pero con antigenemia por aglutinación de partículas de látex (AL) negativa, tuvo compromiso meníngeo.

Se observó que títulos de antígeno para *Cryptococcus* en suero por AL mayor o igual a 1/100 se correlacionaron con un aumento de 30 veces en la posibilidad de padecer meningitis.

¹ Médico Infectólogo. Magíster en micología médica. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

² Bioquímica. Magíster en micología médica. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

³ Bioquímico. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁴ Médico infectólogo. Sala 21, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁵ Bioquímica. Consultora, exjefa de la Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁶ Bioquímica. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁷ Médico consultor, jefe de la Unidad Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁸ Bioquímica. Jefa de la Unidad de Micología. Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

No se recibió ninguna fuente de apoyo ni financiación.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

En todos los casos se debe descartar el compromiso del SNC. La AL sigue siendo una prueba útil y complementaria, debido a que en los casos con AL negativa no se observó compromiso meníngeo.

Palabras clave: criptococosis antigenemia; criptococosis extrameningea, criptococcemia, criptococosis pulmonar, *Cryptococcus*.

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal ocasionada por levaduras del género *Cryptococcus* (1). Este microorganismo afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos (2). La principal puerta de entrada para la infección es la vía respiratoria. La mayoría de las primo-infecciones son autolimitadas y como resultado de la respuesta inmunológica se generan granulomas que contienen levaduras dentro de los macrófagos (3). Este estado es conocido como infección latente, es asintomático y solo puede diagnosticarse en la autopsia o en estudios por imágenes pulmonares donde se observan nódulos, generalmente subpleurales (3). A partir de esta infección latente puede producirse un cuadro de enfermedad diseminada por reactivación secundaria en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con tratamientos quimioterápicos, inmunomoduladores, con corticoides o en individuos con infección por VIH y con bajo recuento de linfocitos TCD4+ (4). Actualmente, es la segunda micosis más frecuente en trasplantados renales, incluso más frecuente que la debida a *Aspergillus* spp. (5) y tercera en frecuencia en personas con sida, solo superada por la neumocistosis y la candidiasis orofaríngea.

Clínicamente, la criptococosis puede comprometer diversos órganos, el aparato respiratorio, los ganglios periféricos, la médula ósea y la piel, entre otros. Sin embargo, la meningoencefalitis (CM) es la principal manifestación clínica producida por esta micosis (4) debido a la especial afinidad de *Cryptococcus* por el sistema nervioso central. En inmunocomprometidos, el síndrome neurológico se presenta como una meningoencefalitis con menor signo-sintomatología que la observada en otras meningitis (6). Por todo lo descripto, el diagnóstico rápido es muy importante para evitar cuadros graves, los cuales tienen un muy mal pronóstico.

Objetivos

Primarios:

- Describir los casos de criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH en un hospital de enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- Conocer la proporción de estos casos que posteriormente evolucionan o padecen

concomitantemente una afección del sistema nervioso central (SNC) debida a *Cryptococcus*.

- Determinar la relación entre el título de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* (APC) en suero y el compromiso meníngeo.
- Analizar las características clínicas y la evolución de dichos pacientes.

Secundarios:

- Evaluar la sensibilidad y genotipo de las distintas cepas estudiadas.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal. Se analizaron las historias clínicas de 531 pacientes con criptococosis diagnosticados en la Unidad Micología del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, entre enero de 2012 y diciembre de 2019.

Se incluyeron todos los pacientes que cursaron su primer episodio de criptococosis y cuyo diagnóstico se había realizado a partir de muestras clínicas diferentes a LCR (muestras respiratorias, escarificaciones de lesiones cutáneo-mucosas, hemocultivos, detección de APC en suero o biopsias de distintas localizaciones). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de criptococosis mediante observación de levaduras capsuladas en preparación en fresco con tinta china o detección de APC o aislamiento de *Cryptococcus* spp. en cultivo de LCR, así como también a los pacientes con criptococosis VIH negativos.

Pacientes

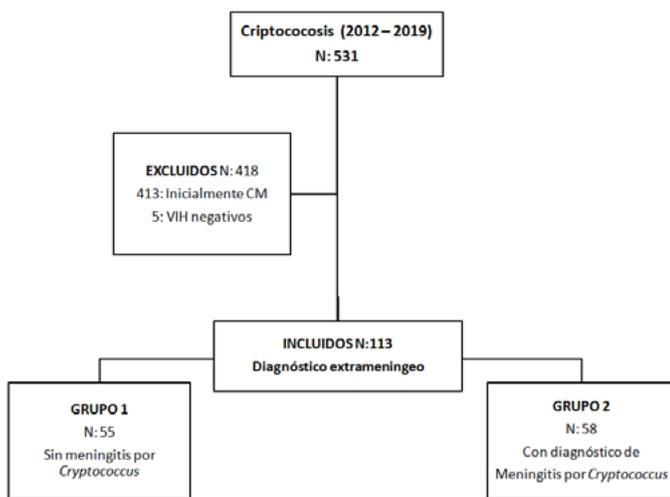
Se consignaron los datos de edad, sexo, signo-sintomatología, comorbilidades, tratamiento antirretroviral, estudio fisicoquímico del LCR, presión de apertura, recuento de subpoblaciones linfocitarias y factores de riesgo para la infección por VIH.

Se evaluaron los resultados de los estudios por imágenes realizados a todos los pacientes.

A todas las personas con VIH que cumplían los criterios de inclusión se les efectuó una punción lumbar para

determinar si padecían compromiso meningoencefálico. Luego fueron divididas en dos grupos, en el **Grupo 1** se incluyeron aquellas que luego de la punción lumbar no tenían compromiso meníngeo (LCR con directo y cultivo negativo) y en el **Grupo 2** a quienes tenían compromiso de SNC (LCR con directo o cultivo positivo) (Figura 1).

Fig 1. Diagrama de flujo considerando criterios de inclusión, exclusión y división por grupos



Muestras

LCR: todas las muestras fueron procesadas en la Unidad de Micología de acuerdo con su manual de procedimientos (7, 8).

Hemocultivo: se tomaron muestras de sangre para hemocultivos por el método de lisis-centrifugación de acuerdo con la técnica desarrollada en la Unidad de Micología (9).

Otros materiales: en los pacientes que tenían compromiso respiratorio se tomaron muestras de lavado broncoalveolar (BAL) o esputo. En los casos que presentaron lesiones cutáneas se realizaron escarificaciones (10) o biopsias de piel. También se analizaron otros materiales como líquido ascítico y punción aspiración de médula ósea. Todas estas muestras se procesaron con la metodología habitual para el diagnóstico micológico (11).

Detección de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus*: se realizó la detección semicuantitativa de APC de *Cryptococcus* en suero y LCR, por la técnica

de aglutinación de partículas de látex (AL) (CryptoLatex, Immy, Norman Kew Surrey, Ok, EE. UU.) Para determinar el título se utilizaron las muestras sin diluir y en diluciones de 1:10; 1:100; 1:1000; 1:5000 y 1:10000 (4, 7).

Desde enero de 2017 comenzó a realizarse la antigenemia por inmunocromatografía (ICF) para *Cryptococcus* (lateral flow assay IMMY, Norman Kew Surrey, Ok, EE. UU.) (12, 13, 14) como metodología de tamizaje en pacientes con LTCD4+ < 200 cél/μl; luego de obtener un resultado positivo con esta técnica se realiza la titulación con AL. En nuestro hospital se realiza esta determinación a individuos que ingresan a sala de internación con ese valor de LTCD4+ o con alguna enfermedad oportunista.

Pruebas de sensibilidad antifúngica: se utilizó la metodología recomendada por el CLSI (Documentos M27 4th Ed y M59 2nd Ed.) (15, 16).

Genotipificación: se realizó la genotipificación de los aislados mediante una PCR-RFLP del gen *URA5* seguida de una doble digestión con enzimas *Sau96I* y *HhaI*. Los patrones de RFLP fueron asignados por comparación con los patrones obtenidos de cepas de referencia (*C. neoformans* var. *grubii*: CBS 10085 VNI y CBS 10084 VNII; *C. neoformans* híbrido AD: CBS 10080 VNIII; *C. neoformans* var. *neoformans*: CBS 10079 VNIV; y *C. gattii*: CBS 10078 VGI; CBS 10082 VGII; CBS 10081 VGIII y CBS 10101 VGIV) (17, 18, 19).

Se compararon los esquemas terapéuticos, la mortalidad de los pacientes, el genotipo y la sensibilidad antifúngica de los aislados de estos dos grupos.

Análisis estadístico de los datos

Los datos de las variables continuas se expresaron como promedio o como mediana cuando correspondía y se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para evaluar las diferencias estadísticas. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes; y se empleó la prueba exacta de Fisher para evidenciar diferencias estadísticas entre grupos. Se realizó una regresión logística y una curva ROC para determinar a partir de qué valor de dilución de APC de *Cryptococcus neoformans* constituye un factor de riesgo para que el paciente desarrollara meningitis, y elegir el valor de corte más adecuado de la titulación sérica para predecir esta patología. Finalmente, con este valor de corte evaluamos si tener un título de antígeno capsular superior a 100 era un

factor de riesgo para desarrollar CM. Se utilizó regresión univariada y multivariada para evaluar la significación estadística de las diferentes características clínicas. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de p fue <0,05 y se utilizó el software Statistix® 8.0 para el análisis.

Resultados

De las 531 historias clínicas analizadas se excluyeron 413 individuos (77,7%) por presentar diagnóstico de criptococosis inicialmente por examen micológico de LCR con tinta china positiva, antigenorraquia o cultivo positivo. De los ciento dieciocho pacientes restantes se excluyeron cinco porque eran VIH negativos; con lo cual 113 cumplieron los criterios de inclusión (21,3%).

Sesenta y nueve pacientes (61,1%) eran de sexo masculino, la mediana de la edad fue 37,9 años (rango 20 - 64 años). Solo 13 se encontraban en tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico, aunque todos tenían menos de tres meses de tratamiento. La mediana de linfocitos T CD4+ de los 113 individuos VIH+ fue 43 células/ μ l (rango 0 - 283 cél/ μ l).

En la Tabla 1 se presenta la signo-sintomatología de los pacientes VIH positivos en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Síntomas y signos de los 113 pacientes incluidos al momento del diagnóstico

Síntomas y/o signos	Número de pacientes n: 113 (%)
Fiebre	111 (98,2)
Síntomas respiratorios	57 (50,4)
Vómitos	39 (34,5)
cefalea	17 (15,0)
diarrea	14 (12,4)
Deterioro del sensorio	4 (3,5)
Compromiso de pares craneales	1 (0,9)
Convulsiones	0
Fotofobia	0

Veintiocho pacientes (24,7%) presentaron coinfección con tuberculosis; 10 (8,8%) con candidiasis oral; 10 (8,8%) con neumonía bacteriana; 7 (6,2%) con neumocistosis;

7 (6,2%) con herpes simple mucocutáneo; 6 (5,3%) con sepsis por *Staphylococcus aureus*; 6 (5,3%) con sífilis latente de tiempo indeterminado; 6 (5,3%) con toxoplasmosis cerebral y 5 (4,4%) con histoplasmosis. Además, hubo casos de herpes zoster, cáncer de cuello uterino, hepatitis C, esofagitis por citomegalovirus (CMV) y retinitis por CMV.

En la Tabla 2 se comparan los datos demográficos, sintomatología y las diferentes pruebas micológicas que determinaron el diagnóstico de criptococosis [pruebas diagnósticas (PD)].

Tabla 2. Comparación entre pacientes VIH positivos sin compromiso meníngeo final (Grupo 1) vs. los VIH positivos con compromiso de SNC (Grupo 2)

	Grupo 1 (n: 55)	Grupo 2 (n: 58)	p
Datos demográficos y nivel de LTCD4+			
Edad (media)	39,3	36,6	0,2236
Sexo (masculino)	32	37	0,5678
LTCD4+ (mediana)	45	42	0,8429
Signo-sintomatología			
Cefalea	2	15	0,0011
Rigidez nuca	0	1	1
Deterioro sensorio	1	3	0,6188
Fiebre	53	58	0,2347
Vómitos	15	24	0,1655
Síntomas respiratorios	31	26	0,2607
Compromiso de piel y/o mucosa	2	9	0,0949
Prueba que permitió el diagnóstico			
Hemocultivo	16	28	0,0532
BAL	6	6	1
Antigenemia por ICF	30	16	0,0043
Líquido ascítico	1	0	0,4867
Escarificación cutánea	2	8	0,0949
Mortalidad			
Fallecidos	4	9	0,24

Previo a cada punción lumbar se realizaron tomografías de cerebro sin contraste para descartar lesiones cerebrales que pudieran complicar el procedimiento. De las 113 tomografías realizadas solo 12 eran patológicas:

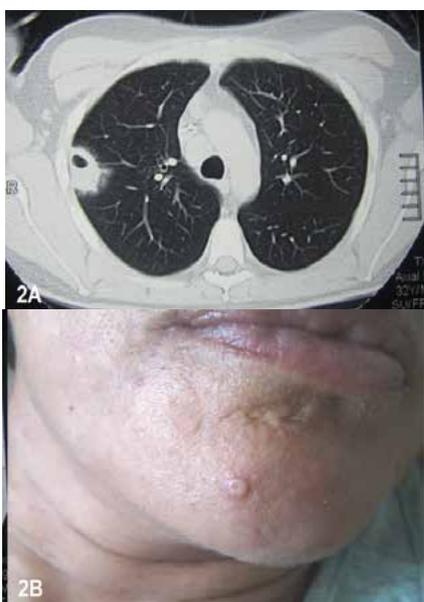
seis tenían lesiones focales (todas eran por *Toxoplasma gondii*), cuatro dilatación de los ventrículos laterales y dos atrofia cortical.

Tres de los cuatro pacientes que presentaron deterioro del sensorio tenían concomitantemente toxoplasmosis cerebral.

Veintiún individuos tuvieron compromiso pulmonar probado por examen micológico de material respiratorio. De estos, 11 tenían un patrón radiológico intersticial, seis nódulos pulmonares (Figura 2A), dos cavidades pequeñas, un paciente patrón miliar y uno tenía radiografía de tórax normal, pero bronquiectasias basales en la tomografía de tórax. De estos 21 pacientes, ocho tuvieron solo compromiso pulmonar (cinco presentaron nódulos y tres patrón intersticial) y los 13 restantes fueron en el contexto de una criptococosis diseminada.

La afección cutáneo-mucosa facilitó el diagnóstico rápido en 10/11 pacientes con este compromiso. Es importante destacar que 10 de ellos tenían compromiso de piel, las lesiones elementales eran pápulas (Figura 2B), siete las tenían en el rostro, dos en el cuello y uno en el tronco. Solo uno presentó una úlcera lingual.

Figura 2A. Nódulo subpleural con cavitación central // Figura 2B. Pápula en rostro con umbilicación central



Se genotipificaron nueve cepas del Grupo 1: siete eran VNI, una VNII y una VNIII. Del Grupo 2: 19 cepas eran VNI y 1 VNIII.

Se realizaron pruebas de sensibilidad a 15 cepas del Grupo 1 y a 13 cepas del Grupo 2. En el primer grupo, la CIM 90 de fluconazol fue 4 µg/ml y la de anfotericina B 0,25 µg/ml; para el segundo grupo fueron 4 µg/ml y 1 µg/ml respectivamente.

Solo seis pacientes del Grupo 1 recibieron de inicio anfotericina B desoxicolato (dc) más fluconazol 800 mg/día; a dos se les administró anfotericina B dc sola (ambos con tuberculosis diseminada); dos con criptococosis pulmonar recibieron itraconazol 400 mg/día y al resto se les prescribió fluconazol 800 mg/día.

Un solo paciente del Grupo 2 recibió monoterapia con anfotericina B liposomal por insuficiencia hepática, el resto recibió terapia combinada de anfotericina B dc + fluconazol 800 mg/día en la inducción. En veinte casos se tuvo que cambiar por anfotericina B liposomal o complejo lipídico por efectos adversos, en ocho por anemia grave, en seis por insuficiencia renal más diarrea crónica, en cinco por hipokalemia refractaria al tratamiento, y en uno por agenesia renal.

Fallecieron cuatro pacientes del Grupo 1 y nueve del Grupo 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos ($p = 0,2400$). Todos fallecieron en las primeras 10 semanas de tratamiento.

A partir de 2017, la prueba diagnóstica más efectiva fue la ICF en sangre periférica, ya que determinó el 85,2% de los diagnósticos (46 pacientes), pero de todos estos pacientes, 15 tuvieron la antigenemia por AL negativa y ninguno de ellos tuvo otra determinación positiva (hemocultivo, material respiratorio y LCR negativos). La titulación de dichas muestras por ICF fue de 1:5 en un tercio de los casos. En el resto solo dio positivo con suero sin diluir. De estos 15 pacientes, cuatro padecieron tuberculosis pulmonar, dos neumocistosis, dos micobacteriosis atípica, dos histoplasmosis, uno tuberculosis diseminada, uno candidemia, uno neumonía bacteriana y en dos casos no se diagnosticó ninguna infección oportunista.

Diez pacientes tuvieron ICF positiva con antigenemia por AL con suero puro. De ellos, solo uno tuvo compromiso del SNC y otro padeció compromiso pulmonar y de

mucosa oral; los restantes no tuvieron ningún examen microbiológico positivo.

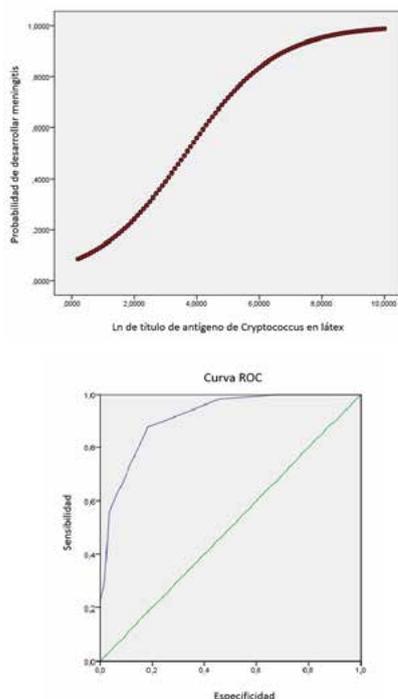
Los pacientes con antigenemia por ICF positiva realizaron terapia anticipada con fluconazol 800 mg/día hasta descartar fungemia, compromiso pulmonar o de SNC. Luego, si estos materiales procesados eran negativos (dos semanas) pasaron a profilaxis con fluconazol 200 mg/día.

Un solo caso con hemocultivo positivo tuvo la ICF y la prueba de látex negativas.

Relación entre los títulos séricos de APC y compromiso meníngeo

Utilizando la regresión logística pudimos determinar que los títulos séricos de CrAg APC, analizados con la variable Ln (logaritmo neperiano), se asociaron significativamente con la probabilidad de desarrollar meningitis ($p < 0,0001$). A mayor concentración en sangre, mayor probabilidad de desarrollar esta manifestación ($b = 0,69$), por lo tanto, es un factor de riesgo significativo (OR = 1,99; IC 95: 1,52; 2,60). Esta asociación se puede ver en la Figura 3A.

Figura 3A. Regresión logística: Ln de la titulación del suero vs. probabilidad de compromiso meníngeo // Figura 3B. Curva Roc del título de antígeno en relación con el diagnóstico de meningitis (Área = 0,914)



Comparación de factores de riesgo

Se observaron diferencias significativas en cuanto al título del antígeno capsular de *Cryptococcus* entre los grupos de pacientes con y sin meningitis ($W = 4727$; $p < 0,0001$) mediante una curva ROC.

El área de la curva ROC del título de antígeno fue de 0,914 y se pudo determinar que títulos mayores a 100 permitieron el diagnóstico de meningitis con una sensibilidad de 87,72 (IC = 78,32 - 97,12) y una especificidad de 81,36 (IC = 70,57- 92,14)). El Odds ratio fue de 31,17 (IC = 11,46 - 84,79), por lo que el riesgo de desarrollar meningitis en pacientes con títulos de antígeno capsular de *Cryptococcus* superiores a 100 fue 31 veces mayor que aquellos con títulos inferiores.

Mediante un análisis estadístico univariado se encontró que las variables presencia de comorbilidades, cefalea y vómitos fueron estadísticamente significativas a nivel individual ($p < 0,0001$). Sin embargo, el poder explicativo individual de estas variables resultó relativamente bajo ($r^2 < 35\%$ en todos los casos). La variable fiebre no fue estadísticamente significativa.

Al introducir la variable título de antigenemia mayor de 100 en el análisis multivariado, tanto los vómitos como la presencia de comorbilidades perdieron significación estadística; y la combinación de título de antigenemia superior a 100 y cefalea adquirió un alto valor predictivo para el desarrollo de afectación del SNC ($r = 273\%$)

Discusión

En pacientes inmunodeprimidos con criptococosis pulmonar u otra localización, la meningitis debe descartarse mediante punción lumbar; dado que la presencia de enfermedad del SNC altera la dosis y la duración de la terapia de inducción y la necesidad de monitorear la presión intracraneal (20). Cuando se diagnostica una criptococosis meníngea el inicio del tratamiento antirretroviral se debe evitar en las primeras cuatro a seis semanas (14,21). En nuestra experiencia observamos que en pacientes con títulos de antigenorraquia inicial mayor o igual a 1/5000 debe evitarse el inicio de terapia antirretroviral antes de las ocho semanas, porque la posibilidad de síndrome de reconstitución inmune es elevada (datos no publicados). En caso de tener que iniciarlo antes por otra enfermedad

oportunista, por ejemplo, sarcoma de Kaposi, debe hacerse con el paciente internado para controlar la presión intracraneal.

En esta serie se pudo observar que, en pacientes con diagnóstico de criptococosis a partir de muestras respiratorias, cutáneas o de sangre, el compromiso meníngeo superaba el 50% de los casos (51,3%), pero de estos, solo el 25% tenía cefalea (15 individuos). En estos pacientes, pese a la cefalea, las escarificaciones de lesiones cutáneo-mucosas y/o la antigenemia se adelantaron al diagnóstico de la meningoencefalitis. Las lesiones de piel fueron más frecuentes en el Grupo 2.

La criptococosis es una infección fúngica que requiere un diagnóstico rápido y adecuado para poder acortar los tiempos de internación y lograr una evolución favorable. En los casos en los cuales el diagnóstico se realiza a través de una antigenemia positiva por ICF sin compromiso de órgano blanco se emplea una terapia preventiva y posterior profilaxis secundaria a fin de evitar una reconstitución inmunológica o desenmascaramiento cuando se indique la terapia antirretroviral. Respecto de la mortalidad global, no se observaron diferencias entre los pacientes con o sin compromiso meníngeo.

El hemocultivo era la determinación con mayor rendimiento en pacientes sin síntomas meníngeos hasta la utilización de la ICF (4). Esta última, que es una determinación con una sensibilidad y especificidad mayor a 99% (22), no reemplaza al resto de los exámenes micológicos, que continúan siendo el estándar oro, dado que los distintos tratamientos y sus duraciones dependen de los hallazgos en los distintos materiales procesados.

Teniendo en cuenta a la ICF como prueba diagnóstica se observó una diferencia significativa (0,0043) comparando el Grupo 1 (30 individuos) con el Grupo 2 (16 pacientes), esto se debe a que esta prueba en muchos casos permite un diagnóstico precoz y muchos de estos pacientes no tienen al momento de la determinación otro hallazgo. Esto puede deberse a que una ICF positiva anticipa el diagnóstico de enfermedad diseminada.

En el LCR, la tinta china tiene una sensibilidad cercana al 85%, por esta razón se suele utilizar la ICF en LCR para aumentar la sensibilidad, pero es importante destacar que la especificidad de esta prueba no alcanza el 100% (22). Los casos con tinta china negativa y antigenorraquia por ICF positiva deben ser validados con antigenemia por

ICF (23). En el período estudiado, un individuo con mal de Pott presentó antigenorraquia por ICF positiva con posterior cultivo de LCR negativo y antigenemia negativa en el período evaluado.

Asimismo, el valor predictivo negativo de la ICF en suero para el diagnóstico de criptococosis meníngeo es de un 100% (22).

La genotipificación realizada tanto en el Grupo 1 como en el 2 demostró que más del 75% de los aislamientos fueron VNI. En cuanto al tratamiento, no hay datos de ensayos clínicos que hayan evaluado el tratamiento óptimo de la enfermedad no meníngeo (14). En los casos sin compromiso meníngeo descritos anteriormente, se utilizó en la mayoría de ellos fluconazol como monoterapia. Justamente, en relación con el tratamiento empleado, poder determinar la probabilidad de compromiso meníngeo a través de los títulos de antigenemia puede ser relevante en pacientes en los cuales está contraindicada la punción lumbar (plaquetopenia, tumores cerebrales que desplazan la línea media, etc.)

Conclusiones

Ante el diagnóstico de criptococosis pulmonar, diseminada o antigenemia positiva, siempre debe realizarse la punción lumbar para descartar el compromiso meníngeo. En los casos en que la punción lumbar esté contraindicada los títulos de antigenemia pueden ayudar a decidir si conviene emplear un solo antifúngico o terapia combinada.

La prueba de ICF permite un diagnóstico temprano por su alta sensibilidad. La AL es una prueba útil y complementaria; en nuestra experiencia en los pacientes con antigenemia negativa por esta técnica e ICF positiva no se evidenció compromiso meníngeo.

Se observó que títulos de antígeno para *Cryptococcus* en suero por AL mayor o igual a 1/100 aumentaba 30 veces la posibilidad de meningitis.

Bibliografía

1. Firacative C, Meyer W, Castañeda E. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Species Complexes in Latin America: A Map of Molecular Types, Genotypic Diversity, and Antifungal Susceptibility as Reported by the Latin American Cryptococcal Study Group. *J Fungi (Basel)*. 2021 Apr 9;7(4):282. doi: 10.3390/jof7040282. PMID: 33918572; PMCID: PMC8069395.
2. Seagle EE, Williams SL, Chiller TM. Recent Trends in the Epidemiology of Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):237-60.
3. Negroni R, Arechavala A. Pathogenesis of cryptococcosis in humans. En: *Human emerging and re-emerging infections: Bacterial & Mycotic Infections*. Vol. II. First Ed. Singh S (Editor). John Wiley & Sons. Ch. 49: p. 915-927; 2016.
4. Arechavala A, Negroni R, Messina F, Romero M, Marin R, Depardo R, Walker L, Santiso G. Cryptococcosis in an Infectious diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: diagnosis, clinical features, and therapeutics. *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35:1-10.
5. Fishman J A. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 856-79.
6. Messina F, Maiolo E, Negroni R, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea. *Actualizaciones en sida e infectología*. 2015; 23: 88:25-32.
7. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Tabora A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al sida. *Rev Inst Med trop S Paulo*, 1993; 35: 163-9.
8. Guelfand L, Cataldi S, Arechavala A, Perrone M. Manual práctico de Micología Médica. *Acta Bioquim Clín Latinoam*, 2015; Supl. 1.
9. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol*. 2000; 38: 77-80.
10. Bianchi MH, Santiso G, Lehmann E, Walker L, Arechavala A, Maiolo E, et al. Utilidad del citodiagnóstico de Tzanck en un hospital de enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires. *Dermatol Argent*, 2012; 18: 42-6.
11. Negroni R, Arechavala A. Métodos de laboratorio de diagnóstico micológico e interpretación de los resultados. En: *Lecciones de clínica micológica*. 2da ed. Editorial Ascune 2019; 150-174. [e-book disponible www.editorialascune.com/ebook-detalle/4-lecciones-de-clinica-micologica]
12. Mpoza E, Mukaremera L, Kundura DA, Akampurira A, Luggya T, Tadeo KK, et al. Evaluation of a point-of-care immunoassay test kit StrongStep for cryptococcal antigen detection. *PLoS ONE* 2018;13(1): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190652>.
13. Immy CrAg lateral flow assay REF CR2003 – www.immy.com
14. WHO - World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. March 2018. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/>
15. CLSI. Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 2nd ed. CLSI supplement M59. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
16. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4th ed. CLSI standard M27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
17. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E, Iberoamerican Cryptococcal Study Group. Molecular typing of Ibero-American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Em Infect Dis*. 2003; 9:189-95.
18. Meyer W, Trilles L. Genotyping of the *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* species complex. *Aust Biochem*. 2010; 41:11-5.
19. Hagen F, Illnait-Zaragoza MT, Meis JF, Chew WH, Curfs-Breuker I, Mouton JW, et al. Extensive genetic diversity within the Dutch clinical *Cryptococcus neoformans* population. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:1918-26.
20. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:291-322.
21. Eshun Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Jul 24; 7. Art. No.: CD009012. doi: 10.1002/14651858.CD009012.pub3.
22. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan 2;57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18. PMID: 30257903; PMCID: PMC6322457.

23. Dubbels M, Granger D, Theel ES. Low *Cryptococcus* antigen titers as determined by lateral flow assay should be interpreted cautiously in patients without prior diagnosis of cryptococcal infection. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:2472-79.

Clinical features, diagnosis methods and evolution in non meningeal cryptococcosis in people living with VIH

Cryptococcosis is a serious mycosis that manifests itself, in 90% of cases, as meningoencephalitis, especially in AIDS patients. The objective of this study is to describe the extra-meningeal cases of cryptococcosis in people living with HIV and to know how many of them suffer from concomitant meningeal involvement. Also, to determine its relationship with the *Cryptococcus* capsular polysaccharide antigen titer in serum.

A retrospective, observational and analytical study was carried out. HIV-positive patients whose initial diagnosis had been made from extrameningeal samples in the period between 2012 and 2019 were included. The patients were divided into 2 groups. Group 1: patients without meningeal involvement; group 2: those who finally had CNS involvement.

Of a total of 531 cryptococcosis registered in this period, 113 patients (21%) were included, of whom meningeal involvement was confirmed in 58. No significant differences were observed in terms of mortality in both groups.

None of the patients with positive LFA antigenemia (Capsular antigen detection by lateral Flow assay) but negative latex particle agglutination (LA) antigenemia had meningeal involvement. LFA was found to be highly sensitive and allows early diagnosis, but it does not replace other diagnostic procedures.

Serum *Cryptococcus* antigen titers for by LA greater than or equal to 1/100 were found to correlate with a 30-fold increase in the likelihood of meningitis.

In all cases, CNS involvement must be ruled out. LA continues to be a useful and complementary test, because in cases with negative LA, no meningeal involvement was observed.

Key words: cryptococcal antigenemia, extrameningeal cryptococcosis, cryptococcemia, pulmonary cryptococcosis.



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

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