

Artículo original

Utilidad del recuento de unidades formadoras de colonia de *Cryptococcus sp.* en líquido cefalorraquídeo de pacientes con criptococosis meníngea asociada al sida

María de las Mercedes Romero, Fernando Messina, Alicia Arechavala, Fernanda Juárez, Emmanuel Marin, Roxana Depardo, 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 Cassetti

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

Innovar para eliminar el VIH/sida en 2030 4
Omar Sued

La pandemia oculta: resistencia a antimicrobianos. Ley y desafíos 7
Pablo G. Scapellato y Wanda Cornistein

Artículo de revisión

Respuesta inmune contra SARS-CoV-2 en personas con VIH convalecientes de COVID-19..... 10
María Belén Vecchione, Denise Giannone, Gabriela Turk, Alejandro Czernikier, Natalia Laufer,
Yésica Longueira, María Florencia Quiroga

Artículo original

Utilidad del recuento de unidades formadoras de colonia de *Cryptococcus* sp. en líquido cefalorraquídeo de pacientes con criptococosis meníngea asociada al sida..... 20
María de las Mercedes Romero , Fernando Messina, Alicia Arechavala, Fernanda Juárez, Emmanuel Marin, Roxana Depardo, Gabriela Santiso

Reporte de caso

Bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a daptomicina 28
Patricia Vargas-Nieto, Mateo Rodríguez-Giraldo, Jose Gabriel Montenegro-Vargas; Sergio Alzate-Ricaurte, Felipe Hernández-Huertas, José Miguel Gnecco Giraldo

Imágenes en infectología

Presentación cutánea atípica de histoplasmosis diseminada en paciente con VIH/sida 33
Vanesa Dadon, Joaquín C. Cabral, Ezequiel Córdova, Emilia Mancuso, Claudia G. Rodríguez

Innovar para eliminar el VIH/sida en 2030

Vivimos una era de eventos acelerados. Las noticias, las nuevas infecciones y también la identificación de las soluciones se producen a una velocidad sin precedentes. La pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia que los sistemas de salud pueden cambiar y adaptarse rápidamente a nuevos desafíos, y podemos capitalizar algunos de estos cambios para eliminar el sida como un problema de salud pública para 2030.

Tenemos muchas herramientas disponibles, pero nos falta la sensación de urgencia para promover su implementación. La profilaxis pre exposición (PrEP), una intervención biomédica que forma parte del paquete de prevención combinada, tiene una efectividad del 99% cuando se usa adecuadamente, es segura, fácil de administrar y disponible a un muy bajo costo si se realizan compras unificadas (1). Su uso demostró una reducción consistente y a largo plazo de la incidencia de los casos de VIH en Australia (2), hallazgos que luego fueron reproducidos en Londres y en San Francisco. Sin embargo, en todo el mundo, y particularmente en la región de América Latina, el número de personas que cada año ingresa en PrEP está muy por debajo del número de personas con un riesgo sustancial de adquirir VIH, y es urgente ampliar estos programas para cumplir con el objetivo propuesto de 10.000.000 de personas recibiendo PrEP en el año 2025 (3). En Brasil, la prescripción por personal de enfermería y el seguimiento por telemedicina facilitó el seguimiento durante la pandemia de COVID-19. Los programas de PrEP no solo reducen el riesgo de adquirir VIH, también son esenciales para brindar información sobre salud sexual, dan la oportunidad de vacunarse para el virus de papiloma humano y las hepatitis virales y permiten identificar y tratar las infecciones de transmisión sexual (ITS) en los usuarios y en sus contactos. De hecho, modelos matemáticos y algunas experiencias locales muestran que el tamizaje y tratamiento sistemático de las ITS permiten reducir la prevalencia de infecciones, en particular por *Neisseria gonorrhoeae* (4, 5). La profilaxis post exposición (PEP) con doxiciclina puede reducir la incidencia de sífilis, aunque el posible impacto en la resistencia todavía no se conoce (6). Pero el mayor beneficio de los programas de PrEP ha sido la demostración de la importancia que tiene trabajar

con organizaciones no gubernamentales (ONG) y organizaciones de la sociedad civil (OSC) que prestan servicios para llegar mejor a las poblaciones más afectadas. Esta interacción ha permitido visibilizar y sensibilizar el trabajo de cada uno de nosotros, obligándonos a hablar de sexualidad para poder evaluar los riesgos, sin prejuicios, sin discriminación y aceptando la diversidad. La guía de la Organización Mundial de la Salud sobre prevención en poblaciones clave propone nuevas recomendaciones y guías para prevenir el VIH, ITS y hepatitis virales en hombres que tienen sexo con hombres, trans y personas de género diverso, trabajadores sexuales, usuarios de drogas inyectables y personas privadas de libertad o en otros espacios cerrados (7). La incorporación de inyectables de larga duración para PrEP puede facilitar la utilización de esta herramienta en el futuro.

El uso estratégico de recursos para diagnosticar los casos es clave. Un pequeño grupo de personas recién infectadas contribuyen a un tercio de las nuevas infecciones debido a la altísima carga viral durante la infección aguda (8), y una mitad se originan en personas que desconocen su estatus. Por tanto, cualquier esfuerzo en sensibilizar a las poblaciones clave sobre los síntomas de infección aguda y la necesidad realizarse la prueba y repetirla periódicamente tendrá un impacto significativo si el acceso a las pruebas es facilitado.

Finalmente, tratar rápidamente a todas las personas positivas con un esquema basado en inhibidores de integrasa permite reducir rápidamente la carga viral comunitaria (9, 10). La disponibilidad de combinaciones a dosis fija de genéricos de dolutegravir permite además que esta intervención sea altamente costoefectiva. La expansión del diagnóstico y el inicio rápido del tratamiento puede potencialmente disminuir el impacto del diagnóstico tardío en la mortalidad por VIH. Se calcula que el 86% de las muertes ocurridas durante el primer año del diagnóstico se debe a un diagnóstico tardío (11). Existen pruebas rápidas que permiten detectar los antígenos para histoplasmosis, tuberculosis y criptococosis. Su uso, en conjunto con las pruebas moleculares de tuberculosis para los pacientes que producen esputo, puede disminuir la mortalidad hasta en un 10% (12). Una revisión reciente recopiló 27 intervenciones digitales que pueden mejorar los resultados en el continuo de atención del VIH (13).

Entonces, si realmente queremos eliminar el VIH como un problema de salud pública para 2030, es importante focalizar nuestro trabajo en hacer algunos cambios importantes y aprovechar algunas de las innovaciones disponibles:

1. Incrementar en forma importante el volumen de pruebas de VIH realizadas, en particular en jóvenes de poblaciones clave y en personas con cualquier síntoma sugestivo de la infección, incluyendo la detección en los servicios de urgencias, los pacientes internados y en los programas de tuberculosis e ITS, hasta lograr una reducción significativa del diagnóstico tardío y de las personas que desconocen su diagnóstico.
2. Capacitar a las ONG, OSC, comunidades y a los servicios de atención primaria y de urgencia en la detección de los síntomas de infección aguda sobre cuándo sospechar infección crónica por VIH y en las herramientas diagnósticas.
3. Asegurar la disponibilidad y la expansión de la autoprueba de VIH, promover la PEP como una puerta de entrada a los programas de PrEP y expandir los programas de PrEP en base a estimaciones poblacionales actualizadas, disminuyendo las barreras en su implementación.
4. Mejorar la disponibilidad de los tratamientos a dosis fija basados en dolutegravir en todos los subsistemas de salud, y promover el inicio en el mismo día con este esquema.
5. Involucrar a las ONG y OSC que trabajan con poblaciones clave en las campañas de diseminación, en la realización de la prueba, en la provisión de la PrEP y en la vinculación inmediata del tratamiento antirretroviral (TARV). Explorar los procesos de descentralización del TARV o de inicio al menos durante el primer mes del tratamiento hasta lograr la vinculación con el servicio de seguimiento.
6. Promover que se realice la transición de los esquemas complejos (inhibidores de proteasa) o de mayor toxicidad (efavirenz) hacia dolutegravir, incluso en niños mayores de cuatro semanas o personas con tuberculosis.
7. Establecer plataformas de investigación clínica y social para la evaluación de nuevas intervenciones para reducir la incidencia, acelerar el tratamiento o mejorar la supresión viral.
8. Revisar periódicamente las metas, estableciendo mecanismos de mejora continua, priorizando la agenda de eliminación del VIH y proponiendo espacios de construcción colectiva para lograr llegar a aquellos que todavía no estamos llegando.

La implementación rápida y efectiva de un paquete integrado de estas actividades puede reposicionar a América Latina como un líder global en la respuesta al VIH y permite soñar con eliminar el VIH como un problema de salud pública hasta que la vacuna esté disponible.

Omar Sued

Asesor regional de tratamiento de VIH para Latam y Caribe en la Organización Panamericana de la Salud



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

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

Referencias

1. Murchu OO. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open* 2022; **12**: 48478.
1. Grulich AE, Jin F, Bavinton BR, et al. Long-term protection from HIV infection with oral HIV pre-exposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *Lancet HIV* 2021; **8**: e486–94.
2. UNAIDS. Ending inequalities and getting on track to end AIDS by 2030. 2021.
3. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, et al. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. *Infection* 2022. DOI:10.1007/S15010-022-01919-3.
4. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, et al. Incidence of Gonorrhea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study. *Clin Infect Dis* 2017; **65**: 712–8.
5. Tran J, Fairley CK, Bowesman H, Aung ET, Ong JJ, Chow EPF. Non-conventional interventions to prevent gonorrhea or syphilis among men who have sex with men: A scoping review. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 952476.
6. WHO. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052390> (accessed Nov 24, 2022).
7. Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007; **195**: 951–9.
8. Meireles MV, Pascom ARP, Duarte EC, McFarland W. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir. *AIDS* 2019; **33**: 1663–8.
9. Esber A, Dear N, Shah N, et al. Brief Report: Virologic Impact of the Dolutegravir Transition: Prospective Results From the Multinational African Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022; **91**: 285–9.
10. Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, et al. The Population Impact of Late Presentation With Advanced HIV Disease and Delayed Antiretroviral Therapy in Adults Receiving HIV Care in Latin America. *Am J Epidemiol* 2020; **189**: 564–72.
11. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Bonilla O, et al. A Rapid Screening Program for Histoplasmosis, Tuberculosis, and Cryptococcosis Reduces Mortality in HIV Patients from Guatemala. *J Fungi (Basel)* 2021; **7**. DOI:10.3390/JOF7040268.
12. Goldstein M, Archary M, Adong J, et al. Systematic Review of mHealth Interventions for Adolescent and Young Adult HIV Prevention and the Adolescent HIV Continuum of Care in Low to Middle Income Countries. *AIDS Behav* 2022. DOI:10.1007/S10461-022-03840-0.

Innovating to End HIV/AIDS by 2030

We are in times of accelerated events. News, novel infections, as well as the identification of solutions, occur at unprecedented speeds. As a result of the COVID-19 pandemics, it has become apparent that health care systems can rapidly change and adjust to new challenges, and some of these changes can be leveraged to end AIDS as a public health issue by 2030.

There are plenty of tools available, but a sense of urgency is needed to seek their implementation. Pre-exposure prophylaxis (PrEP), a biomedical intervention that is part of the combination prevention package, is 99% effective when taken correctly, safe, easy to administrate, and available at very low cost if unified purchases are made (1). Its use showed a consistent long-term reduction of the incidence of AIDS cases in Australia (2), which findings were later repeated in London and San Francisco. However, throughout the world, and particularly in the Latin American region, the number of persons who initiate PrEP each year is well below the number of persons who are at significant risk of getting HIV, and extending these programs to meet the proposed target of 10,000,000 people receiving PrEP by 2025 is urgent (3). In Brazil, prescription by nurse staff and follow-up through telemedicine facilitated the follow-up during the COVID-19 pandemics. PrEP programs not only reduce the risk of getting HIV, but are also essential to provide sexual health information, afford an opportunity to get vaccinated against the human papillomavirus and viral hepatitis, and allow for the identification and treatment of sexually transmitted infections (STIs) among PrEP users and their contacts. In fact, mathematic models and certain local experiences show that, through systematic screening and treatment of STIs, it is possible to reduce the prevalence of infections, especially by *Neisseria gonorrhoeae* (4, 5). Post-exposure prophylaxis (PEP) with doxycycline can reduce the incidence of syphilis, although the potential impact on resistance is still unknown (6). But the greatest benefit of the PrEP programs has been proving the importance of working with Non-Governmental Organizations (NGOs) and Civil Society Organizations (CSOs) which provide services to better serve the most affected populations. As a result of such interaction, it has been possible to draw attention to and raise awareness of the individual work of each one of us, forcing conversation about sexuality in order to assess the risks, leaving

prejudice and discrimination aside, embracing diversity. The World Health Organization Guideline on prevention for key populations proposes new recommendations and guidelines for HIV, STI, and viral hepatitis prevention among men who have sex with men, trans and gender diverse people, sex workers, injecting drug users, and imprisoned or confined persons (7). Adding long-acting injectables to PrEP can facilitate the use of this tool in the future.

Strategic use of resources to diagnose cases is a key factor. A small group of recently infected people contribute to a third of the new infections due to extremely high viral load during acute infection (8), and half occur in people who are unaware of their status. Therefore, any efforts to raise awareness among key populations of the symptoms of acute infection and the need to submit to and periodically repeat tests will have a significant impact if access to tests is provided.

Finally, prompt treatment of all positive persons under an integrase-inhibitor based schedule leads to rapid reduction of community viral load (9, 10). Additionally, due to the availability of fixed-dose combinations of generic dolutegravir, this intervention is highly cost-effective. The expansion of diagnosis and the rapid initiation of treatment can potentially reduce the impact of late diagnosis on HIV mortality. It is estimated that 86% of deaths occurred within the first year from diagnosis are due to late diagnosis (11). There are rapid tests for the detection of histoplasmosis, tuberculosis and cryptococcosis antigens. Use of such tests, together with tuberculosis molecular tests for sputum-producing patients, can reduce mortality by up to 10% (12). A recent review collected 27 digital interventions which can improve results in the HIV care continuum (13).

Then, if we are determined to end HIV as a public health issue by 2030, it is important to focus our work on making certain major changes and to leverage on certain available innovations:

1. Significantly increasing the number of HIV tests performed, especially to key population youth and to people having any signs of infection, including detection by emergency services, among hospitalized patients, and in tuberculosis and STI programs, until a significant reduction of late diagnosis and the number of people unaware of their diagnosis is achieved.

2. Training NGOs, CSOs, communities, and primary and emergency care services on the detection of acute infection symptoms regarding criteria to suspect HIV chronic infection and on diagnostic tools.
3. Ensuring the availability and expansion of the HIV autotest, promoting PEP as a point of entry to PrEP programs, and expanding PrEP programs based on updated population estimates, reducing obstacles to their implementation.
4. Improving the availability of fixed-dose dolutegravir-based treatment across all health subsystems, and promoting same-day initiation of treatment under this schedule.
5. Involving NGOs and CSOs which work with key populations in dissemination campaigns, testing, providing PrEP, and immediate connection with antiretroviral treatment (ART). Exploring ART decentralization or initiation processes at least during the first month of treatment until connection with the follow-up service is achieved.
6. Promoting the transition from complex (protease inhibitors) or higher toxicity (efavirenz) schedules to dolutegravir, even in children older than four weeks or people with tuberculosis.
7. Establishing social and clinical research platforms for the assessment of new interventions to reduce incidence, accelerate treatment, or improve viral suppression.
8. Periodically reviewing targets, establishing continuous improvement mechanisms, prioritizing the HIV elimination agenda, and proposing collective construction spaces to get to those who are still out of reach.

Rapid and effective implementation of these activities through an integrated package may reposition Latin America as a global leader in HIV response and makes it possible to dream of putting an end to HIV as a public health issue until a vaccine becomes available.

Omar Sued

Regional Advisor for LAC, HIV Treatment and Care, Pan American Health Organization



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

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

References

1. Murchu OO. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open* 2022; **12**: 48478.
1. Grulich AE, Jin F, Bavinton BR, et al. Long-term protection from HIV infection with oral HIV pre-exposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *Lancet HIV* 2021; **8**: e486–94.
2. UNAIDS. Ending inequalities and getting on track to end AIDS by 2030. 2021.
3. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, et al. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. *Infection* 2022. DOI:10.1007/S15010-022-01919-3.
4. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, et al. Incidence of Gonorrhea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study. *Clin Infect Dis* 2017; **65**: 712–8.
5. Tran J, Fairley CK, Bowesman H, Aung ET, Ong JJ, Chow EPF. Non-conventional interventions to prevent gonorrhea or syphilis among men who have sex with men: A scoping review. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 952476.
6. WHO. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052390> (accessed Nov 24, 2022).
7. Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007; **195**: 951–9.
8. Meireles MV, Pascom ARP, Duarte EC, McFarland W. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir. *AIDS* 2019; **33**: 1663–8.
9. Esber A, Dear N, Shah N, et al. Brief Report: Virologic Impact of the Dolutegravir Transition: Prospective Results From the Multinational African Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022; **91**: 285–9.
10. Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, et al. The Population Impact of Late Presentation With Advanced HIV Disease and Delayed Antiretroviral Therapy in Adults Receiving HIV Care in Latin America. *Am J Epidemiol* 2020; **189**: 564–72.
11. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Bonilla O, et al. A Rapid Screening Program for Histoplasmosis, Tuberculosis, and Cryptococcosis Reduces Mortality in HIV Patients from Guatemala. *J Fungi (Basel)* 2021; **7**. DOI:10.3390/JOF7040268.
12. Goldstein M, Archary M, Adong J, et al. Systematic Review of mHealth Interventions for Adolescent and Young Adult HIV Prevention and the Adolescent HIV Continuum of Care in Low to Middle Income Countries. *AIDS Behav* 2022. DOI:10.1007/S10461-022-03840-0.

La pandemia oculta: resistencia a antimicrobianos. Ley y desafíos

La pandemia de COVID-19 produjo, entre tantas otras sus consecuencias, un marcado incremento en la frecuencia de infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), del mismo modo en que la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se ha visto acelerada a niveles insospechados (1, 2).

El problema, de trascendencia global, impacta con fuerza en la Argentina, donde algunas estimaciones indican que durante 2021 se alcanzaron tasas de RAM que especuláramos posibles recién hacia 2029 (2). Por otro lado, un estudio argentino reciente, efectuado sobre 466 cepas de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemes aislados de hemocultivos (*K. pneumoniae* 53%, *A. baumannii* 25%), mostró una mortalidad asociada a los episodios del 50%. El 25% de estas bacteriemias había recibido un tratamiento empírico inicial inadecuado, así como también se mostró que las metalo- β -lactamasas emergían como mecanismo de resistencia preocupante (3).

Esto muestra la magnitud del problema, su crecimiento inusitado y las consecuencias en la salud humana, en términos de morbilidad y mortalidad. A su vez, este incremento implica un aumento del uso de antimicrobianos de alto costo, días de internación y complicaciones que redundan en el impacto económico que el fenómeno RAM tiene en el mundo.

Hace pocas semanas, la Argentina sancionó la Ley 27.680 de Prevención y Control de Resistencia a los Antimicrobianos (4). Esta ley, la primera en la materia, llena un vacío que nuestro país tenía con su salud pública.

El antecedente regulatorio más cercano que puede observarse respecto a la prescripción y dispensa de antibióticos nos remonta a la Resolución Ministerial 3835, de 1969. Pasaron más de 50 años desde entonces. La organización federal de nuestro país permitió que la regulación fuera desigualmente aplicada y finalmente los controles se fueron esfumando en muchas jurisdicciones. Por otro lado, en las mismas cinco décadas la

sociedad ha sufrido cambios enormes, sus procesos comerciales se han modificado, la publicidad ha ingresado en el ámbito de la industria farmacéutica con una gran potencia, al tiempo en que —como dijimos antes— el problema de la RAM se ha tornado acuciante y de una complejidad que no se tuvo presente sino hasta fines de los años 90.

En 2014, el Ministerio de Salud de la Argentina, junto a otros organismos, instituciones y sociedades científicas como SADI, inició una estrategia nacional para el control de la RAM (5). Del mismo modo, existieron gestos regulatorios locales en algunas provincias y municipios, así como también esfuerzos particulares como aquellos vinculados a la ganadería y al uso de algunos antimicrobianos en sus prácticas. Estas acciones son coordinadas por la Comisión Nacional Contra la Resistencia (CONACRA), que intenta llevar a cabo el programa más allá de los vaivenes políticos temporales y las políticas cambiantes.

La Ley 27.680 pone un marco normativo a través de las siguientes disposiciones:

- venta de antimicrobianos sistémicos bajo receta archivada,
- prohibición de la publicidad de medicamentos que contengan antimicrobianos,
- adecuación de las presentaciones farmacéuticas a las dosis y tiempos de tratamiento usuales,
- eliminación del uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento en ganadería,
- fortalecimiento de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana a nivel nacional,
- promoción de la implementación de programas de control de infecciones en todas las instituciones de salud, con vigilancia de las IACS,
- concientización, promoción y educación sobre el impacto de las IACS y de la RAM en la salud humana, animal y ambiental,
- promoción de la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos con actividad antimicrobiana así como de métodos rápidos y eficientes para el diagnóstico microbiológico.

En su artículo 2, la ley declara “de interés público nacional la prevención y el control de la resistencia a los antimicrobianos”, dando de este modo un marco nacional que limita la posibilidad de que las jurisdicciones provinciales se aparten de su cumplimiento. Fue sancionada en un trámite parlamentario en el que se obtuvo una casi unanimidad en ambas cámaras, luego de varios años de trabajo conjunto de legisladores, organismos como SENASA¹, Anlis-Malbrán² e INE³ y asociaciones científicas como SADI, ADECI⁴ y SATI⁵.

La ley no es suficiente, pero resulta necesaria.

Hay por delante un futuro de reglamentación y ejecución, trabajoso y arduo, en el que la aplicación de cada punto encontrará su forma. Debemos trabajar en la educación en todos los niveles como instrumento fundamental del cambio: la problemática debe ser abordada desde los niveles iniciales de la educación formal y debe ser incluida en las agendas de la sociedad toda, del mismo modo que problemas como la crisis energética, el calentamiento global o las catástrofes ecológicas son reconocidos como temas centrales para un futuro que llegó hace rato.

Resulta necesario señalar que tanto las prácticas de prevención y control de infecciones como el uso responsable de los antimicrobianos podría enlentecer la emergencia y diseminación de RAM y, por ende, salvar vidas. En ese sentido, en los hospitales debemos centrarnos en mejorar nuestras prácticas de higiene de manos, higiene hospitalaria y optimización del uso de antimicrobianos, medidas que según un informe del Overseas Cooperative Development Council (OCDC) reducirían el 85% de la carga de resistencia antimicrobiana (6).

Hacia fines de los años 30, Ortega y Gasset pronunciaba, en una conferencia en Buenos Aires, su célebre frase “¡Argentinos, a las cosas!” que luego aparecería en su libro *Meditación del pueblo joven*. El filósofo alentaba a los argentinos a “dejarse de cuestiones previas personales, de suspicacias, de narcisismos...” y nos interpelaba: “No presumen ustedes el brinco magnífico que dará este país el día que sus hombres se resuelvan de una

vez, bravamente, a abrirse el pecho a las cosas, a ocuparse y preocuparse de ellas directamente y sin más...”.

En épocas de crisis, frecuentemente la dirigencia prioriza sus esfuerzos hacia el abordaje de las situaciones coyunturales; en esta oportunidad la dirigencia se concentró en un tema central que excede el corto plazo y sus esfuerzos tuvieron forma de una ley que reclamábamos y celebramos. Debemos alegrarnos, del mismo modo en que debemos ser conscientes de que la tarea recién comenzó.

Pablo G. Scapellato

Jefe de la Unidad Infectología del Hospital D. F. Santojanni, CABA, Argentina.

Coordinador del Grupo Resistencia Antimicrobiana de la Sociedad Argentina de Infectología.

Wanda Cornistein

Jefa del Servicio de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Coordinadora del Grupo Resistencia Antimicrobiana de la Sociedad Argentina de Infectología.

- 1 Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria.
- 2 Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud.
- 3 Instituto Nacional de Epidemiología.
- 4 Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones.
- 5 Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.



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

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

Referencias

1. Impacto de la primera ola de Covid-19 en RAM en Argentina: epidemiología e IACS. Webinar SADI. <https://www.youtube.com/watch?v=Y91WYozh814&t=42s>
2. Canton R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the Covid-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26: 433-41. DOI:10.1097/MCC.0000000000000755.
3. Balbuena JP, Cordova E y col. Estudio Multicéntrico de Bacteriemias por Bacilos Gram-negativos Resistentes a Carbapenemes en Argentina (EMBARCAR). Resultados preliminares. En XXII Congreso SADI 2022. Buenos Aires, 15-17 septiembre 2022. Resumen 0627
4. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/270118/20220824>
5. Lazovski J, Corso A y col. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2017; 41:1-7.
6. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos. Manual práctico de la OMS 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947>

The hidden pandemic: Antimicrobial resistance. Law and challenges

The COVID-19 pandemic produced, among many other consequences, a marked increase in the frequency of healthcare-associated infections (HAIs), just as antimicrobial resistance (AMR) has accelerated to unprecedented levels (1, 2).

This problem, of global significance, has a strong impact on Argentina, where some estimates indicate that AMR rates reached during 2021 seemed only possible by 2029, according to previous speculations (2). On the other hand, a recent Argentine study, carried out on 466 strains of carbapenem-resistant gram-negative bacilli isolated from blood cultures (*K. pneumoniae* 53%, *A. baumannii* 25%), showed a mortality associated with the episodes of 50%. Of these bacteremias, 25% had received inadequate initial empirical treatment, and metallo- β -lactamases were shown to emerge as a worrisome resistance mechanism (3).

This shows the magnitude of the problem, its unusual growth and the consequences on human health, in terms of morbidity and mortality. In turn, this growth implies an increase in the use of high-cost antimicrobials, days of hospitalization and complications that result in the economic impact that the AMR phenomenon has on the world.

A few weeks ago, Argentina passed Law 27,680 on the Prevention and Control of Antimicrobial Resistance (4). This law, the first in the field, fills a gap that our country had with its public health.

The closest regulatory precedent that can be found with respect to the prescription and dispensing of antibiotics dates back to Ministerial Resolution 3835 of 1969. More than 50 years have passed since then. The federal organization of our country allowed the regulation to be unevenly applied and eventually the controls faded away in many jurisdictions. On the other hand, in the same five decades, society has undergone enormous changes, its commercial processes have been modified, advertising

has entered the pharmaceutical industry with great power, and at the same time -as we mentioned before- the problem of AMR has become pressing and of a complexity that was not present until the end of the 1990s.

In 2014, the Ministry of Health of Argentina, together with other agencies, institutions and scientific societies such as SADI, initiated a national strategy for the control of AMR (5). Similarly, there were local regulatory gestures in some provinces and municipalities, as well as particular efforts such as those linked to livestock farming and the use of some antimicrobials in their practices. These actions are coordinated by the National Commission Against Antimicrobial Resistance (CONACRA), which tries to carry out the program beyond temporary political ups and downs and changing policies.

Law 27,680 establishes a regulatory framework through the following resolutions:

- sale of systemic antimicrobials under filed prescription,
- ban on the advertising of antimicrobial-containing medicines,
- adequacy of drug presentations to the usual dosages and treatment times,
- elimination of the use of antimicrobials as growth promoters in livestock farming,
- strengthening antimicrobial resistance surveillance at the national level,
- promotion on the implementation of infection control programs in all healthcare institutions, with surveillance of HAIs,
- awareness raising, advocacy and education on the impact of HAIs and AMR on human, animal and environmental health,
- promotion of research and development of new drugs with antimicrobial activity, as well as of rapid and efficient methods for microbiological diagnostics.

In its Article 2, the law declares “the prevention and control of antimicrobial resistance of national public interest,” thus providing a national framework that limits

the possibility for provincial jurisdictions to deviate from its compliance. It was sanctioned through a parliamentary process almost unanimously in both Houses, after several years of joint work by legislators, organizations such as SENASA¹, Anlis-Malbrán² and INE³, and scientific associations such as SADI, ADECI⁴ and SATI⁵.

The law is not enough, but it is necessary.

A future of regulation and implementation lies ahead, laborious and arduous, in which the implementation of each point will find its way. We must work on education at all levels as a fundamental instrument of change: the problem must be addressed from the initial levels of formal education and must be included in the agendas of society as a whole, just as problems such as the energy crisis, global warming or ecological catastrophes are recognized as central issues for a future that has long since arrived.

It is necessary to point out that both infection prevention and control practices and the responsible use of antimicrobials could slow the emergence and spread of AMR and, therefore, save lives. In this sense, we in hospitals should focus on improving our hand hygiene practices, hospital hygiene and optimizing the use of antimicrobials, measures that according to a report by the Overseas Cooperative Development Council (OCDC) would reduce 85% of the burden of antimicrobial resistance (6).

Towards the end of the 1930s, at a conference in Buenos Aires, Ortega y Gasset pronounced his famous phrase "Argentines, get to it!" which would later appear in his book "*Meditación del pueblo joven*" (Meditation of the Young People). The philosopher encouraged Argentines to "leave aside previous personal questions, suspicions, narcissism..." and challenged us: "Don't you presume what a magnificent leap this country will take the day its men resolve once and for all, bravely, to face things, care about them and deal with them directly and without further ado...".

1 Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria National - Agrifood Health and Quality Service.

2 Administración Nacional de Laboratorios e Insititutos de Salud - National Administration of Laboratories and Health Institutes.

3 Instituto Nacional de Epidemiología - National Institute of Epidemiology.

4 Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones - Argentine Association of Infection Control Nurses.

5 Sociedad Argentina de Terapia Intensiva - Argentine Society of Intensive Care.

In times of crisis, the leadership often prioritizes its efforts to deal with short-term situations. On this occasion, the leadership focused on a central issue that exceeds the short term and its efforts took the form of a law that we had demanded and now celebrate. We should rejoice, just as we should be aware that the task has just begun.

Pablo G. Scapellato

Head of the Infectious Diseases Unit, Hospital D. F. Santojanni, CABA, Argentina.

Coordinator of the Antimicrobial Resistance Group of Sociedad Argentina de Infectología.

Wanda Cornistein

Head of the Infection Prevention and Control Service, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Coordinator of the Antimicrobial Resistance Group of Sociedad Argentina de Infectología



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

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

References

1. Impacto de la primera ola de Covid-19 en RAM en Argentina: epidemiología e IACS. Webinar SADI. <https://www.youtube.com/watch?v=Y91WYozh814&t=42s>
2. Canton R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the Covid-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26: 433-41. DOI:10.1097/MCC.0000000000000755.
3. Balbuena JP, Cordova E y col. Estudio Multicéntrico de Bacteriemias por Bacilos Gram-negativos Resistentes a Carbapenemes en Argentina (EMBARCAR). Resultados preliminares. En XXII Congreso SADI 2022. Buenos Aires, 15-17 septiembre 2022. Resumen 0627
4. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/270118/20220824>
5. Lazovski J, Corso A y col. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2017; 41:1-7.
6. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos. Manual práctico de la OMS 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Respuesta inmune contra SARS-CoV-2 en personas con VIH convalecientes de COVID-19

Recibido: 15/7/22 Aceptado: 29/9/22

María Belén Vecchione*^{1,2}, Denise Giannone*^{1,2}, Alejandro Czernikier^{1,2}, Yésica Longueira^{1,2}, Gabriela Turk^{2,3}, Natalia Laufer^{2,3}, María Florencia Quiroga^{2,3}

RESUMEN

Desde principios de la pandemia de SARS-CoV-2 se ha debatido el curso de la enfermedad COVID-19 en personas con VIH. Por un lado, la inmunodeficiencia derivada de la infección por VIH y la mayor prevalencia de comorbilidades estarían asociadas al desarrollo de enfermedad grave. Por otro lado, la disfunción inmunológica podría evitar una respuesta inflamatoria exacerbada.

En este trabajo de revisión analizamos la evidencia disponible en cuanto a la relación entre la manifestación clínica de COVID-19 y la respuesta inmune humoral y celular contra SARS-CoV-2 en el contexto de la coinfección con VIH. La bibliografía sugiere que las personas con VIH que reciben tratamiento antirretroviral logran respuestas eficaces contra SARS-CoV-2, a pesar de presentar algunas de las funciones celulares alteradas. Esto sugiere un impacto significativo de la terapia antirretroviral, no solo en el control del VIH sino en potenciar la inmunidad para restringir otras infecciones.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, VIH, inmunidad humoral, respuesta celular, respuestas de anticuerpos.

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS). Paraguay 2155, Piso 11, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Ambas autoras contribuyeron equitativamente.

Autora para correspondencia: María Florencia Quiroga. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA INBIRS. Universidad de Buenos Aires - CONICET Paraguay 2155, Piso 11 - fquiroga@fmed.uba.ar

Fuentes de apoyo: Este trabajo fue financiado por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) de Argentina a través de un llamado extraordinario de financiamiento para mejorar la respuesta nacional al COVID-19 (Proyecto COVID N° 11, IP 285).

Introducción

La diseminación masiva del coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha generado preocupación en todo el mundo. Desde el inicio de la pandemia se puso en debate la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad en las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta preocupación cobra más relevancia debido al gran número de infecciones por VIH a nivel mundial (1), lo que podría acarrear que exista un número significativo de personas seropositivas que se coinfecten con SARS-CoV-2. El curso natural de la infección por VIH resulta en una pérdida progresiva de linfocitos T CD4+, con una consecuente alteración en la respuesta inmune, que puede conducir al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (2, 3). Debido al inmunocompromiso de estas personas y a la vulnerabilidad frente a diversos patógenos e infecciones oportunistas, podría esperarse un mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 y desarrollar formas severas de la enfermedad COVID-19. Sin embargo, la administración de terapia antirretroviral (TAR) con adherencia óptima es altamente efectiva para tratar la infección por VIH, ya que la supresión de la replicación viral es acompañada por una mejora del recuento de linfocitos T CD4+ y de la función inmune (2, 4). Así, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de las alteraciones que ocasiona el VIH sobre el curso de la infección por SARS-CoV-2 en personas que estén o no recibiendo TAR, incluyendo resultados generados previamente por nuestro grupo de investigación.

Desarrollo

Curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en personas con VIH

En la literatura existen diversos estudios sobre el curso de la infección por SARS-CoV-2 en personas con VIH (PCV), pero sus hallazgos son controversiales. Algunas publicaciones indican que la presentación clínica y la resolución de COVID-19 son similares entre PCV con infección crónica controlada (recuento de CD4 > 200 células/ μ L y carga viral indetectable) y la población seronegativa (5–11). Por el contrario, otros reportes describen

que las PCV tienen un mayor riesgo de padecer manifestaciones graves en el curso de COVID-19 (12-16). En términos generales, las personas con inmunosupresión severa a causa de la infección por VIH y una carga viral alta tienen un riesgo aumentado de padecer complicaciones durante las infecciones virales y bacterianas (2, 3). Es más, los recuentos más bajos de células T CD4+ se correlacionaron con un mayor riesgo de complicaciones durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 (9, 13, 17), aunque también otros autores han sugerido que el estado de inmunocompromiso no está asociado a un peor pronóstico de COVID-19 (17-25).

De la misma manera, la edad de la persona afectada parece ser determinante sobre la gravedad de las manifestaciones clínicas durante el curso de COVID-19. En general, las personas mayores de 60 años con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad respiratoria grave que requiera hospitalización, mientras que la mayoría de los jóvenes y niños presentan cuadros leves o asintomáticos (26). Las comorbilidades subyacentes a la edad como diabetes, cardiopatías y obesidad, entre otras, condicionan la respuesta inmunitaria del huésped frente al SARS-CoV-2 y predisponen al desarrollo de una enfermedad grave por COVID-19 (27). En particular, las PCV experimentan un número mayor de manifestaciones asociadas con el envejecimiento prematuro (2), por lo que podría esperarse un peor pronóstico de COVID-19.

Nuestro grupo de trabajo ha realizado un estudio sobre parámetros de la respuesta inmune humoral y celular anti-SARS-CoV-2 en una cohorte de PCV convalecientes de COVID-19 con carga viral para VIH indetectable, comparando los hallazgos con individuos VIH negativos. Tanto las personas seronegativas como aquellas con VIH en TAR mostraron una frecuencia y variedad similar de síntomas (23), en coincidencia con reportes previos en los que la fiebre, la tos, la fatiga y la disnea fueron los más reiterados (11, 28-30). Los datos existentes en la literatura indican que las personas con VIH con recuentos conservados de células T CD4+ y viremia controlada no presentan una mayor gravedad de COVID-19, sino que la probabilidad de desarrollar un cuadro clínico severo aumenta con la edad y las comorbilidades preexistentes, al igual que en la población general (28-31). Los resultados aparentemente contradictorios encontrados en la literatura podrían atribuirse a diversos factores confundidores, tales como el estrato socioeconómico, el nivel educativo y la etnia, que podrían interferir en la posibilidad

de acceso al sistema de salud y en la predisposición a determinadas complicaciones, impactando de esta manera en los diferentes análisis (31-33).

Linfopenia e inflamación sistémica en el curso de COVID-19 e impacto de la infección por VIH en estos procesos

Es sabido que el daño al tejido pulmonar asociado a la infección por SARS-CoV-2 se produce en gran medida debido a una respuesta inmunitaria desregulada del huésped. La producción excesiva de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α , IL-6, IL-8 y CXCL10 puede conducir a la llamada "tormenta de citoquinas", con hiperpermeabilidad vascular, falla multiorgánica y muerte (34-36). Entre las diferentes poblaciones celulares que intervienen en el desarrollo de esta respuesta inflamatoria exacerbada se encontró que los macrófagos derivados de monocitos CD14+CD16+ productores de IL-6 se hallaban expandidos en pacientes con COVID-19 internados en terapia intensiva, en comparación con individuos que no requirieron hospitalización (36, 37). Enmarcándonos en la coinfección VIH/SARS-CoV-2, al estudiar dicha población celular en pacientes convalecientes de COVID-19 no observamos diferencias significativas entre individuos VIH positivos y VIH negativos, aunque se detectaron porcentajes aumentados de monocitos clásicos CD14++CD16- en personas con VIH (38). Estos hallazgos reflejan diferencias en la distribución dentro de este compartimento celular, aunque aún no está dilucidado el significado del aumento de monocitos clásicos en circulación periférica y su papel en el sostenimiento de una respuesta inflamatoria.

Como se mencionó previamente, la fase aguda de la infección por VIH se caracteriza por una disminución importante del recuento de células T CD4+, que puede persistir durante la fase crónica si no se instaura el TAR (2). Estos linfocitos tienen un rol importante en el desencadenamiento de la respuesta inmune humoral y celular, ya que interactúan con células B y T CD8+ (39). Una colaboración deficiente por parte de los linfocitos T CD4+ podría retardar la eliminación de SARS-CoV-2 en personas con VIH, conduciendo a la sobreestimulación celular y a la consecuente "tormenta de citoquinas", promoviendo la progresión de la enfermedad. Sin embargo, las células T CD4+ participan tanto del proceso inflamatorio (ej. Th1, Th17) como del mecanismo de regulación de la inmunidad innata (células T regulatorias), por lo que su depleción debido a la infección por VIH podría causar tanto una disminución como un incremento en

la secreción de dichas citoquinas en respuesta a un segundo patógeno (es decir, frente a la infección por SARS-CoV-2) (18, 27).

En el transcurso de la infección crónica por VIH diversos factores solubles desempeñan un papel importante en la activación inmunitaria inducida por el virus, entre ellos las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ciertas quemoquinas como CXCL10, así como los interferones del tipo I (IFN- α) y II (IFN- γ) (40-42). Estos mediadores también se producen durante la infección aguda por SARS-CoV-2 en personas VIH negativas, y aumentan en plasma de forma rápida pero transitoria, aunque algunos de ellos se mantienen en niveles elevados durante la etapa de convalecencia (21, 43, 44). Sin embargo, ha sido propuesto por otros autores que la inflamación crónica que surge como consecuencia de la infección por VIH (2, 45) podría estar relacionada con el desarrollo de síntomas prolongados de COVID-19 (15).

Un trabajo retrospectivo analizó muestras provenientes de PCV bajo TAR durante la etapa aguda de COVID-19. De esta manera, se encontraron niveles más altos de marcadores de activación inmunitaria e inflamación en los individuos que fallecieron a causa de la infección por SARS-CoV-2, comparado con aquellos que se recuperaron de COVID-19 (15). Esto sugiere que la infección por VIH podría predisponer a los individuos a cursar manifestaciones graves de COVID-19, con un riesgo aumentado en aquellos individuos con marcadores elevados de inflamación y desregulación inmunitaria. No obstante, en una cohorte de estudio que se encontraba en TAR, nosotros observamos que PCV convalecientes de COVID-19 presentaron niveles sistémicos significativamente disminuidos de IL-8, IFN- γ , TNF- α , IL-17A e IL-6 en comparación con los individuos VIH negativos, lo que sugiere una respuesta proinflamatoria reducida tanto en el compartimento monocito/macrófago como en la población de linfocitos T (23). Por último, en dicha cohorte detectamos niveles más altos de CXCL10 en personas con infección por VIH. Hipotetizamos que el incremento en esta quemoquina podría deberse a un desbalance previo al desarrollo de COVID-19, originado en la infección preexistente por VIH (46).

En conclusión, aunque no se ha esclarecido aún si la coinfección con SARS-CoV-2 exagera las vías inflamatorias en PCV, nuestros hallazgos señalan el desarrollo de una respuesta de citoquinas con un menor perfil proinflamatorio en individuos recibiendo TAR, lo que podría prevenir

la aparición de formas graves de COVID-19. Esta hipótesis también se ha postulado en el caso de personas bajo inmunosupresión farmacológica para el tratamiento de otras patologías (18).

Producción de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en el contexto de la infección por VIH-1

La infección por SARS-CoV-2 gatilla la generación de una respuesta inmune coordinada que involucra tanto la producción de anticuerpos neutralizantes como el desarrollo de la inmunidad celular. En las personas con VIH, la frecuencia y funcionalidad de poblaciones celulares responsables de generar las respuestas de anticuerpos, como los linfocitos B y T cooperadores foliculares (Tfh, por sus siglas en inglés), se encuentran alterados (47-49). Por esta razón, algunos autores han hipotetizado que la respuesta serológica a la infección natural por SARS-CoV-2 podría estar atenuada en las PCV. En esta línea, ciertos reportes informaron que los títulos de anticuerpos neutralizantes y las concentraciones de IgG específicos para SARS-CoV-2 se encontraban más bajos en PCV en comparación con individuos VIH negativos (12). Sin embargo, en otros trabajos se ha encontrado que la tasa de seroconversión luego de la infección natural por SARS-CoV-2, la concentración y la duración de anticuerpos en suero son similares (23, 28, 50).

En consonancia con estos hallazgos, nuestro grupo ha descrito que en PCV en TAR recuperados de COVID-19, la proporción de linfocitos B y la magnitud de la secreción de anticuerpos IgG totales y neutralizantes anti-SARS-CoV-2 fue similar a la observada en individuos VIH negativos, aunque mostraban una menor frecuencia de células productoras de anticuerpos (23).

Por otro lado, se ha descrito que durante la infección por VIH, las células Tfh se encuentran expandidas y exhiben un estado disfuncional que, en muchos casos, persiste incluso después de un tratamiento antirretroviral exitoso (48, 51). Esta población celular de linfocitos T que expresa CD4 y CXCR5 colabora con las células B para la producción de anticuerpos (52). Resultados de nuestro grupo de trabajo indican que las PCV convalecientes de COVID-19 presentaban mayores porcentajes de células Tfh con respecto a individuos VIH negativos. Sin embargo, la proporción del subconjunto que expresa el marcador CXCR3, previamente asociado al desarrollo de una

respuesta protectora de anticuerpos en otras infecciones virales (52–54) y probablemente relevante en la infección por SARS-CoV-2, fue similar entre ambos grupos (23).

Apoyando esta teoría, otros autores han reportado que la frecuencia de células Tfh CXCR3+ se correlaciona de manera directa con los títulos de anticuerpos neutralizantes en individuos convalecientes de COVID-19 (55). Sin embargo, en la cohorte de personas VIH positivas reclutadas por nuestro grupo de trabajo, no observamos esta correlación positiva. En este contexto, hipotetizamos que las diferencias en la frecuencia de Tfh circulantes podría ser un rasgo preexistente debido a la infección crónica por VIH, tal como fue reportado por otros autores (48, 51). Nuestras observaciones, junto a otras publicaciones, sugieren que las personas VIH positivas bajo TAR pueden montar respuestas humorales eficientes contra patógenos nuevos, a pesar de exhibir un fenotipo y funcionalidad alterado en ciertas poblaciones celulares que participan de la producción de anticuerpos.

Inmunidad celular durante la convalecencia de COVID-19 en PCV: fenotipo de poblaciones linfocitarias involucradas en la respuesta inmune a SARS-CoV-2

Una de las características de la infección por VIH es la activación inmunitaria crónica, junto con la aparición de células T y B específicas que muestran signos de agotamiento o senescencia (56). Por ello, se ha propuesto que la activación y agotamiento de estas poblaciones celulares podría demorar la eliminación de SARS-CoV-2 y promover la progresión de la enfermedad a formas graves (2, 39, 57).

Nuestro grupo ha reportado que PCV convalecientes de COVID-19 exhiben mayores proporciones de células T CD4+ que exhibían y expresaban el marcador PD-1, comparado con la población VIH seronegativa (38). Esta misma observación fue reportada por otros autores (21). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre individuos VIH positivos y VIH negativos en cuanto a la frecuencia de linfocitos T CD4+ que expresaban CD57 (otro marcador utilizado para identificar a las células con signos de agotamiento), en la coexpresión de PD-1/CD57, ni en los marcadores de activación HLA-DR y CD38 (38). Estos resultados podrían interpretarse como rasgos de una activación celular prolongada y sostenida de esta

subpoblación linfocitaria en convalecientes de COVID-19, debido a la infección por el VIH, como se encuentra ampliamente descrito en la literatura (40, 45).

Por otro lado, se ha reportado que en los casos graves de COVID-19 se observa una disminución de las células T CD4+ de memoria (CD45RO+) (58) y un aumento en la subpoblación proinflamatoria Th17 (CD4+CCR6+) circulantes durante la fase aguda, (59) sugiriendo entonces que estas variaciones en las subpoblaciones linfocitarias podrían estar asociadas a la patogenia durante la infección por SARS-CoV-2.

En nuestra cohorte de PCV convalecientes de COVID-19 encontramos un aumento significativo de las células de memoria central (CD4+CD27+CD45RA-CD62L+) y de linfocitos con fenotipo Th1 (CD4+CXCR3+), en comparación con los individuos VIH negativos. Ambos grupos presentaron proporciones similares de las subpoblaciones Th17 y Th1* (CD4+CCR6+CXCR3+, una subpoblación de linfocitos Th1 con capacidad de secretar IL-17, expandida en la tuberculosis humana) (38, 60). En otro trabajo se reportó una disminución de células T CD4+ vírgenes en la fase de convalecencia de COVID-19 en PCV, cuando se compara con una cohorte VIH negativa (5). Previamente se informó que en PCV la activación crónica altera la distribución de células memoria/efectora debido a una disminución de células vírgenes por apoptosis o diferenciación hacia un fenotipo de memoria (49). Estas observaciones evidencian que la infección por VIH tendría un impacto tanto sobre la respuesta de memoria contra el SARS-CoV-2 como en el fenotipo de linfocitos T helper (Th) en pacientes convalecientes de COVID-19. Asimismo, se ha sugerido que la escasa disponibilidad de células T CD4+ vírgenes podría influir en el alcance y/o magnitud de la respuesta de las células T a la infección por SARS-CoV-2 (50). Apoyando esta hipótesis, datos recientemente publicados han demostrado un vínculo entre las células T CD4+ vírgenes, la edad y la gravedad de la enfermedad de COVID-19 en personas mayores (61). Aún queda por dilucidar si estos cambios en el compartimento de las células T CD4+ podrían exacerbar el resultado clínico de COVID-19.

Durante la infección por VIH se observa una disfuncionalidad de linfocitos T CD8+ y células asesinas naturales (*natural killer*, NK), lo que repercute en sus funciones citotóxicas y en la producción de citoquinas, afectando la inmunidad antiviral (62, 63). La desregulación de las células NK además involucra un incremento en la renova-

ción celular, activación y diferenciación de esta población (64). En particular, un reporte informa una mayor frecuencia de receptores de activación en células NK de PCV que presentaban inmunocompromiso más severo durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 (10). Conjuntamente, las células NK activadas podrían promover el reclutamiento y la activación de macrófagos con perfil inflamatorio a través de la producción de GM-CSF, TNF- α e IFN- γ (36), por lo que un fenotipo de hiperactividad podría desempeñar un papel deletéreo en la lesión pulmonar durante la infección por SARS-CoV-2.

Por otra parte, el recuento de células T CD8+ periféricas se encuentra incrementado durante la infección por VIH no tratada y, en menor grado, en individuos con TAR. De hecho, una proporción mayor de células T CD8+ por sobre los niveles de linfocitos T CD4+ (menor relación CD4/CD8) es considerado un indicador de mal pronóstico (2). Estas observaciones, sumado al hecho de que aproximadamente un 80% de los pacientes que cursaron infección aguda por SARS-CoV-2 presentaron linfopenia (65, 66), reafirman la asociación de la supresión/disfunción inmune causados por el VIH con un curso clínico de COVID-19 desfavorable (36, 49, 57). Por el contrario, aquellos pacientes que cursaron la enfermedad de forma más leve mostraron un recuento elevado de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos de SARS-CoV-2, demostrando la importancia del balance de estas poblaciones en la presentación clínica de la enfermedad (61).

En nuestro reporte, así como en otros informes, se ha observado que la infección por VIH durante el curso de COVID-19 parece inducir en células NK y linfocitos T CD8+ un marcado estado de activación (10, 13, 38, 67). No obstante, a pesar de que nosotros detectamos un incremento en la expresión de PD-1 en células NK en el grupo de PCV convalecientes de COVID-19 comparado con dadores VIH negativos (38), otros autores no observaron diferencias en el perfil de agotamiento/senescencia asociados a la progresión de COVID-19 en PCV (44, 68). Nuestros datos sugieren, entonces, que la activación de estas poblaciones celulares, cuyas funciones son esenciales en la respuesta antiviral, podría compensar las alteraciones en la inmunidad adaptativa derivadas de la infección crónica por VIH, de manera tal de sostener una respuesta efectiva contra SARS-CoV-2.

Inmunidad celular durante la convalecencia de

COVID-19 en PCV: análisis de la respuesta celular de memoria contra SARS-CoV-2

Conjuntamente con una adecuada producción de anticuerpos, una respuesta robusta mediada por células T es importante para un control eficiente de SARS-CoV-2. De acuerdo con la literatura publicada, existen respuestas de magnitud variable en la producción de IFN- γ *in vitro* evaluada mediante ensayos de ELISPOT frente a antígenos de SARS-CoV-2 en la mayoría de los donantes VIH positivos y negativos, remarcando el hecho de la existencia de una respuesta inmune celular mensurable en todos los individuos estudiados, independientemente de su status serológico para SARS-CoV-2 (38, 50). Nosotros observamos que la respuesta contra las proteínas Spike (S), Nucleocápside (N) y el dominio RBD de la proteína S se encuentra disminuida en personas con VIH. Sin embargo, no se observaron discrepancias en el número de células productoras de IFN- γ cuando se estimularon células mononucleares de PCV con diferentes conjuntos de péptidos de SARS-CoV-2, en comparación con los resultados observados en donantes VIH negativos (38).

Otros autores han observado una correlación positiva entre la magnitud de la respuesta de las células T en personas con VIH y los valores de la proporción CD4/CD8, lo que podría indicar que una reconstitución inmune incompleta luego del TAR generaría respuestas de memoria celulares subóptimas (50). La bibliografía analizada, conjuntamente con los datos generados por nuestro grupo de trabajo, sugieren que sería posible alcanzar una inmunidad celular eficiente contra el SARS-CoV-2, incluso en un entorno de inmunocompromiso derivado de la infección por VIH acompañado de TAR.

Conclusiones

Los datos disponibles hasta el momento indican que la infección por VIH en personas bajo tratamiento antirretroviral no implicaría un mayor riesgo de gravedad de COVID-19. Sin embargo, una viremia no controlada, los recuentos bajos de células T CD4+ (<200 células/ μ L) y las comorbilidades asociadas con el VIH se corresponden con peores resultados clínicos en el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Estos datos señalan la importancia del tratamiento antirretroviral no solo en el control del VIH sino para potenciar la inmunidad con la consiguiente mejora en la capacidad

de restringir nuevas infecciones. De todas maneras, se requieren más estudios para comprender cómo las alteraciones relacionadas con el VIH influyen en la inmunidad luego de cursar COVID-19, y cómo se verá afectada la respuesta inmune frente a la vacunación en las PCV. Globalmente, los hallazgos reportados en el contexto de la infección por VIH podrían sugerir una inmunidad celular y humoral alternativa al SARS-CoV-2, en lugar de una respuesta desregulada. Asimismo, nuestras observaciones aportan herramientas para el diseño de estrategias vacunales personalizadas en las PCV, para así lograr una inmunidad anti-SARS-CoV-2 protectora a largo plazo.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a los donantes de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas (BBEI) que participaron de nuestro estudio de la respuesta inmune contra SARS-CoV-2 en PCV, a Melina Salvatori y Sabrina Azzolina por el procesamiento de las muestras, al Dr. Horacio Salomón por el apoyo continuo y a la Dra. Silvia Balinotti del Hospital "Prof. Dr. Luis Güemes" por su colaboración.

Referencias

- World Health Organisation (2021) Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021
- Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S (2015) HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* 1:15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- Vaillant AAJ, Gulick PG (2021) HIV Disease Current Practice.
- McCune JM (2001) The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 410:974–979. <https://doi.org/10.1038/35073648>
- Byrd KM, Beckwith CG, Garland JM, et al (2020) SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. *J Int AIDS Soc* 23:. <https://doi.org/10.1002/jia2.25573>
- Cooper T, Woodward B, Alom S, Harky A (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med* 21:567–577. <https://doi.org/10.1111/hiv.12911>
- Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al (2020) Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 85:6–10. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002423>
- Venturas J, Zamparini J, Shaddock E, et al (2021) Comparison of outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with COVID-19. *J Infect* 83:217–227. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.020>
- Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al (2020) Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV* 7:e554–e564. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)
- Mondi A, Cimini E, Colavita F, et al (2021) COVID-19 in people living with HIV: Clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2. *J Med Virol* 93:1796–1804. <https://doi.org/10.1002/jmv.26556>
- Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, et al (2020) COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis* 7:1–7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa327>
- Spinelli MA, Lynch KL, Yun C, et al (2021) SARS-CoV-2 seroprevalence, and IgG concentration and pseudovirus neutralising antibody titres after infection, compared by HIV status: a matched case-control observational study. *Lancet HIV* 8:e334–e341. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00072-2)
- Karim F, Gazy I, Cele S, et al (2021) HIV status alters disease severity and immune cell responses in Beta variant SARS-CoV-2 infection wave. *Elife* 10:1–19. <https://doi.org/10.7554/eLife.67397>
- Mellor MM, Bast AC, Jones NR, et al (2021) Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *AIDS* 35:F1–F10. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002836>
- Ho H, Peluso MJ, Margus C, et al (2021) Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* 223:403–408. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa380>
- Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al (2021) HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 8:e24–e32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30305-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30305-2)
- Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, et al (2021) Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet HIV* 8:e701–e710. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00240-X)
- Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, et al (2020) How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* 81:e61–e66. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026>
- Kanwugu ON, Adadi P (2021) HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol* 93:726–732. <https://doi.org/10.1002/jmv.26321>
- Maggiolo F, Zoboli F, Arosio M, et al (2021) SARS-CoV-2 infection in persons living with HIV: A single center prospective cohort. *J Med Virol* 93:1145–1149. <https://doi.org/10.1002/jmv.26352>
- Sharov KS (2021) HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes. *Int J Infect Dis* 102:163–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.049>
- Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al (2021) Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med* 22:372–378. <https://doi.org/10.1111/hiv.13037>
- Giannone D, Vecchione MB, Czernikier A, et al (2022) SARS-CoV-2 humoral and cellular immune responses in COVID-19 convalescent individuals with HIV. *J Infect* 1:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.026>

24. Venturas J, Zamparini J, Shaddock E, et al (2021) Comparison of outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with COVID-19. *J Infect* 83:217–227. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.020>
25. SeyedAlinaghi S, Karimi A, MohsseniPour M, et al (2021) The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of current evidence. *Immunity, Inflamm Dis* 9:1160–1185. <https://doi.org/10.1002/iid3.497>
26. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L (2021) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19:141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
27. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al (2020) COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:782–792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
28. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, et al (2021) Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV* 8:e294–e305. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00070-9)
29. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS (2021) COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 18:3554. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073554>
30. Massarvva T (2021) Clinical outcomes of COVID-19 amongst HIV patients: a systematic literature review. *Epidemiol Health* 43:e2021036. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021036>
31. del Amo J, Polo R, Moreno S, et al (2022) SARS-CoV-2 infection and coronavirus disease 2019 severity in persons with HIV on antiretroviral treatment. *AIDS* 36:161–168. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003132>
32. Waters LJ, Pozniak AL (2021) COVID-19 death in people with HIV: interpret cautiously. *Lancet HIV* 8:e2–e3. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30332-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30332-5)
33. Lee MJ, Snell LB, Douthwaite ST, et al (2022) Clinical outcomes of patients with and without HIV hospitalized with COVID-19 in England during the early stages of the pandemic: a matched retrospective multi-centre analysis (RECEDE-C19 study). *HIV Med* 23:121–133. <https://doi.org/10.1111/hiv.13174>
34. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395:1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
35. Liu Z, Long W, Tu M, et al (2020) Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect* 81:318–356. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.054>
36. Merad M, Martin JC (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 20:355–362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
37. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al (2020) Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 7:998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
38. Giannone D, Vecchione MB, Czernikier A, et al (2022) SARS-CoV-2 humoral and cellular immune responses in COVID-19 convalescent individuals with HIV. Prepr (Version 1) available Res Sq. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1229520/v1>
39. Gatechompol S, Avihingsanon A, Puthcharoen O, et al (2021) COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. *AIDS Res Ther* 18:28. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00335-1>
40. Moir S, Chun TW, Fauci AS (2011) Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 6:223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
41. Li Q, Estes JD, Schlievert PM, et al (2009) Glycerol monolaurate prevents mucosal SIV transmission. *Nature* 458:1034–1038. <https://doi.org/10.1038/nature07831>
42. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12:1365–1371. <https://doi.org/10.1038/nm1511>
43. Zhou F (2020) Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res* 3:01–02. <https://doi.org/10.24966/MSR-5657/100015>
44. Li M, Guo W, Dong Y, et al (2020) Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8+ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Front Immunol* 11:1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580237>
45. Paiardini M, Müller-Trutwin M (2013) HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev* 254:78–101. <https://doi.org/10.1111/imr.12079>
46. Lei J, Yin X, Shang H, Jiang Y (2019) IP-10 is highly involved in HIV infection. *Cytokine* 115:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.018>

47. Moir S, Fauci AS (2017) B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev* 275:33–48. <https://doi.org/10.1111/imr.12502>
48. Lindqvist M, van Lunzen J, Soghoian DZ, et al (2012) Expansion of HIV-specific T follicular helper cells in chronic HIV infection. *J Clin Invest* 122:3271–3280. <https://doi.org/10.1172/JCI64314>
49. Peng X, Ouyang J, Isnard S, et al (2020) Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System. *Front Immunol* 11:1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596631>
50. Alrubayyi A, Gea-Mallorquí E, Touizer E, et al (2021) Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV. *Nat Commun* 12:5839. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26137-7>
51. Phetsouphanh C, Xu Y, Zaunders J (2015) CD4 T Cells Mediate Both Positive and Negative Regulation of the Immune Response to HIV Infection: Complex Role of T Follicular Helper Cells and Regulatory T Cells in Pathogenesis. *Front Immunol* 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00681>
52. Zhang J, Liu W, Wen B, et al (2019) Circulating CXCR3+ Tfh cells positively correlate with neutralizing antibody responses in HCV-infected patients. *Sci Rep* 9:10090. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46533-w>
53. Bentebibel S-E, Lopez S, Obermoser G, et al (2013) Induction of ICOS + CXCR3 + CXCR5 + T H Cells Correlates with Antibody Responses to Influenza Vaccination. *Sci Transl Med* 5:1–11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005191>
54. Martin-Gayo E, Cronin J, Hickman T, et al (2017) Circulating CXCR5+CXCR3+PD-1^{lo} Tfh-like cells in HIV-1 controllers with neutralizing antibody breadth. *JCI Insight* 2. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89574>
55. Zhang J, Wu Q, Liu Z, et al (2021) Spike-specific circulating T follicular helper cell and cross-neutralizing antibody responses in COVID-19-convalescent individuals. *Nat Microbiol* 6:51–58. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00824-5>
56. Moir S, Fauci AS (2009) B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol* 9:235–245. <https://doi.org/10.1038/nri2524>
57. González-Domenech CM, Pérez-Hernández I, Gómez-Ayerbe C, et al (2021) A Pandemic within Other Pandemics. When a Multiple Infection of a Host Occurs: SARS-CoV-2, HIV and Mycobacterium tuberculosis. *Viruses* 13:931. <https://doi.org/10.3390/v13050931>
58. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al (2020) Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 75:1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
59. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
60. Sallusto F (2016) Heterogeneity of Human CD4 + T Cells Against Microbes. *Annu Rev Immunol* 34:317–334. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112056>
61. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al (2020) Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* 183:996–1012.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
62. Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT (2019) CD8+ T-Cell Response to HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy. *Front Immunol* 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01896>
63. Mikulak J, Oriolo F, Zaghi E, et al (2017) Natural killer cells in HIV-1 infection and therapy. *AIDS* 31:2317–2330. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001645>
64. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, et al (2010) The immune response during acute HIV-1 infection: Clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 10:11–23. <https://doi.org/10.1038/nri2674>
65. Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* 323:1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
66. Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S (2020) Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Cardiothorac Surg* 9:428–436. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.03.26>
67. Mondini A, Cimini E, Colavita F, et al (2021) COVID-19 in people living with HIV: Clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2. *J Med Virol* 93:1796–1804. <https://doi.org/10.1002/jmv.26556>
68. Ghasemzadeh M, Ghasemzadeh A, Hosseini E (2022) Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: Whether NK cell therapy could be a therapeutic choice. *Hum Immunol* 83:86–98. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.09.004>

SARS-CoV-2 immunity in PWH

Since the beginning of SARS-CoV-2 pandemic, the course of COVID-19 in people with HIV has been debated. On the one hand, the immunodeficiency derived from HIV infection and the higher prevalence of comorbidities would be associated with severe disease. On the other hand, due to its immunological dysfunction, an exacerbated inflammatory response might be avoided.

In this review, we analyzed the evidence regarding the clinical manifestation of COVID-19 and the humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 during HIV coinfection. The literature suggests that people with HIV on antiretroviral treatment achieved effective responses against SARS-CoV-2, despite having altered cell functions. This indicates a remarkable impact of antiretroviral therapy, not only in controlling HIV but also in boosting immunity to restrict other infections.

Keywords: HIV/SARS-CoV-2 coinfection, COVID-19, SARS-CoV-2, HIV, humoral immunity, cellular responses, antibody responses.



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

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

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del recuento de unidades formadoras de colonia de *Cryptococcus* sp. en líquido cefalorraquídeo de pacientes con criptococosis meníngea asociada al sida

Recibido: 10/8/22 Aceptado: 28/11/22

María de las Mercedes Romero , Fernando Messina, Alicia Arechavala, Fernanda Juárez, Emmanuel Marin, Roxana Depardo, Gabriela Santiso .

RESUMEN

Antecedentes: El recuento de unidades formadoras de colonia (UFC) de *Cryptococcus* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sería un marcador fiable para el pronóstico del paciente y una herramienta simple y económica.

Objetivo: Evaluar la utilidad del recuento de UFC de *Cryptococcus* spp. y compararlo con las variaciones de antígeno capsular de *Cryptococcus* (AgCr) en LCR.

Materiales y métodos: Se realizó la revisión de historias clínicas de pacientes con meningoencefalitis por *Cryptococcus* asociada con el sida en nuestro centro, entre febrero de 2016 y julio de 2020. Se evaluaron los valores de UFC y AgCr en LCR durante la evolución de la micosis.

Resultados y discusión: Se analizaron datos de 94 episodios clínicos de 85 pacientes, con un total de 297 observaciones de muestras de LCR. Se evidenció el valor del recuento de UFC por ser un marcador de viabilidad y de carga fúngica. El recuento de UFC bajo no necesariamente coexistió con un nivel bajo de AgCr.

Con respecto a la evolución en el tiempo, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con una alta carga fúngica y su descenso ocurrió más rápido que el del AgCr, por lo que reflejaría la mejora del paciente, permitiendo tomar conductas al respecto.

Palabras clave: Criptococosis, carga fúngica, ufc/mL.

Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz, Uspallata 2272, CABA, Argentina.

Autor para correspondencia: Fernando Messina.
Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz, Uspallata 2272, CABA, Argentina.
fmessina35@gmail.com

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

No se ha recibido financiación para el presente trabajo.

Introducción

La criptococosis es una micosis grave de distribución universal que afecta principalmente a huéspedes inmunocomprometidos. Representa la tercera micosis en frecuencia después de la candidiasis orofaríngea y la neumocistosis pulmonar en pacientes con sida y es la principal micosis diseminada que amenaza la vida de este grupo de pacientes.

El agente etiológico de esta afección son las levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*. Existen alrededor de 70 especies, pero solo dos de ellas son patógenas para el hombre (complejo *C. neoformans* y *C. gattii*). En los últimos años se ha postulado la clasificación del complejo en más especies, aunque esta separación todavía es controversial (1, 2).

A nivel global, la especie *C. neoformans* es la que se encuentra fundamentalmente ligada al sida y en nuestro medio en especial *C. neoformans* var. *grubii*.

La forma clínica de presentación más frecuente es la meningoencefalitis, con una incidencia mundial superior al millón de casos por año, en especial en los países con escasa accesibilidad a los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) (1).

Se estima que en Latinoamérica es responsable de alrededor de 50.000 casos y 2400 muertes al año (3). La letalidad por la criptococosis meníngea en estudios de la Argentina y Brasil en pacientes con sida muestra valores que van desde el 26% hasta el 63% (2, 4).

A pesar de los avances en materia de diagnóstico y tratamiento, en el Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de la ciudad de Buenos Aires la cantidad de casos se ha mantenido estable, con un promedio de 57 (47-71) casos al año en el último quinquenio.

El tratamiento de la criptococosis meníngea consta de tres fases: inducción, mantenimiento y consolidación. El tratamiento de inducción tiene como objetivo la esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR). Para esta fase, el esquema recomendado para países que no cuentan con acceso a 5-fluorocitocina es la combinación de anfotericina B y fluconazol a altas dosis (de 800 a 1200 mg/día) durante dos semanas (2, 3). Sin embargo, este período estandarizado de inducción aconsejado por las normas internacionales no siempre es suficiente para alcanzar la negativización del cultivo.

En la actualidad, los marcadores utilizados en nuestro hospital para el seguimiento del paciente son: nivel de presión intracraneal, exámenes micológicos de LCR (examen con tinta china y cultivo) y nivel de antígeno polisacárido capsular (AgCr) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

El recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) en el LCR podría ser un marcador fiable para el pronóstico del paciente y una herramienta simple y económica en centros con escasos recursos. Esto ya ha sido usado para evaluar la respuesta y sensibilidad a algunos antifúngicos (5, 6).

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del recuento de UFC de levaduras en LCR de pacientes con criptococosis meníngea asociada con el sida y comparar este parámetro con las variaciones de AgCr en LCR durante la evolución de esta micosis.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional longitudinal por revisión de las historias clínicas de pacientes diagnosticados y asistidos con meningoencefalitis por *Cryptococcus* asociada con el sida en la Unidad Micología del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, entre febrero de 2016 y julio de 2020.

Se estudiaron muestras seriadas de LCR con tinta china positiva (al menos dos por episodio clínico) separadas por cuatro días o más, de pacientes con criptococosis meníngea asociada con el sida. Se consideraron episodios clínicos diferentes aquellos que ocurrieron en diferentes pacientes o cuando se presentaron en un mismo paciente separados por un lapso de dos o más meses, siempre que se haya constatado la negativización del cultivo para considerar finalizado el primer episodio.

Se incluyeron para el análisis datos de 94 episodios clínicos correspondientes a 85 pacientes, con un total de 297 observaciones de muestras de LCR con tinta china positiva. De ellas, uno no tuvo resultado de recuento de UFC, pero se mantuvo para analizar la antigenorraquia

inicial, y en 42 (cinco en el momento del diagnóstico y 37 durante los controles) no alcanzó la muestra de LCR para realizar la antigenorraquia, pero se conservaron para evaluar el recuento de UFC en función del tiempo.

En 254 muestras de LCR se pudo realizar el recuento de colonias y la titulación de AgCr simultáneamente.

Las muestras de LCR se procesaron de acuerdo a metodologías tradicionales que incluyen centrifugación y posterior observación microscópica con tinta china y cultivo en agar Sabouraud y agar semillas de girasol a 37 °C y 28 °C durante 7-15 días (7).

Para realizar el recuento de UFC se sembraron 100 µL de LCR sin centrifugar en placas de agar de semillas de girasol que se incubaron a 28 °C durante siete días. Las colonias se contaron por visualización directa y se identificaron por pruebas fenotípicas para comprobar que se trataba de *Cryptococcus neoformans/gattii*.

Cuando no se obtuvo crecimiento en la placa de recuento y el cultivo de LCR resultó negativo se le adjudicó el valor de 0 UFC/mL. Cuando en la misma situación el cultivo en tubos resultó positivo, se consideró que la siembra de 100 µl para recuento tenía menos de 10 unidades formadoras de colonias por mL de LCR.

Los recuentos de UFC/mL se categorizaron en: 0; <10; 10 a 100, 101 a 1000, 1001 a 10000 y >10000 cuando las colonias fueron incontables.

sin dilución), ≤10, 1:100; 1:1000; 1:5000 y 1:10000. Cuando no hubo aglutinación con LCR sin diluir se evaluó la dilución 1/10 para descartar efecto prozona y con ambas negativas la reacción se informó como negativa (0).

Se tuvo en cuenta la cantidad de días transcurridos entre las muestras del mismo episodio clínico para observar la evolución a través del tiempo, tanto del recuento de UFC como del AgCr, una vez iniciado el tratamiento luego de la primera punción con tinta china positiva considerada como día "uno". La cantidad de días entre punciones lumbares no fue preestablecida y fue heterogénea dado que su realización dependía del estado clínico de cada paciente, en particular por la necesidad de disminuir la presión intracraneal o de comprobar la presencia y viabilidad del hongo.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de la ciudad de Buenos Aires.

Resultados

En la Tabla 1 se presenta la distribución del total de recuentos y de los títulos de AgCr en los distintos controles (296 recuentos de colonia y 255 determinaciones de AgCr).

La cantidad de muestras de LCR con tinta china positiva que se analizaron en cada episodio clínico fue variable. La mediana de la cantidad de muestras fue 3 (rango: 2-10).

Tabla 1. Distribución del total de recuentos y de los títulos de AgCr en el tiempo

Control de Semanas	Recuento de Colonias (UFC/ml)							Título de AgCr						
	0	<10	10-100	101-1000	1001-10000	>10000	Total	0	≤1:10	1:100	1:1000	1:5000	1:10000	Total
Inicial		3	5	7	9	69	93	3	4	13	36	15	17	88
Semana 1		3	1	4	2	11	21		2	5	6		1	14
Semana 2	8	1	9	12	5	3	38		4	17	7	1	6	35
Semana 3	10	7	3	13	1	3	37	1	6	10	4	3	5	29
Semana 4	8	13	7	5	1	2	36		6	10	6	4	3	29
Semana >=5	54	6	4	1	3	3	71	2	12	30	11	3	1	59
TOTAL	80	33	29	42	21	91	296	6	34	85	70	26	33	254

La determinación semicuantitativa de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* (AgCr) se realizó en las mismas muestras mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex (Crypto Latex Immy; Immuno-Mycologics Inc, Norman Ok. EE. UU.). También se categorizaron las diluciones utilizadas para efectuar la titulación: 1 (LCR

Cuarenta episodios tuvieron dos muestras, 29 tenían tres, 14 tuvieron cuatro, cinco tuvieron cinco, uno tuvo seis, una tuvo siete, una tuvo ocho, dos tuvieron nueve y uno diez.

Como se mencionó, las muestras consideradas estuvieron separadas por cuatro días o más; el promedio de días entre las muestras fue de 17 (4-62) y la mediana 14 días.

Con respecto a la relación entre recuento de colonias y concentración de AgCr, se encontraron tres casos con recuento positivo y AgCr negativo.

En 71 muestras (28%) de las 254 en las que se estudió el recuento de colonias y el título de AgCr simultáneamente no se aisló *Cryptococcus* (0 UFC/mL). Sin embargo, en 68 de ellas (95,8%) presentaban AgCr positivo con títulos que variaron entre 1:10 y 1:1000 (86%), de los cuales la mayor frecuencia correspondió al título 1:100 en 33/71 casos (46%).

La matriz de coincidencia de la Tabla 2 muestra la cantidad de observaciones para cada combinación de recuento de colonias y título de AgCr.

Para simplificar se los agrupó en tres niveles para los recuentos: bajo (≤ 100 UFC/mL), medio (101-10000 UFC/mL) y alto (>10000 UFC/mL), en tanto que los títulos de AgCr se categorizaron como: bajo (≤ 10), medio (100-1000) y alto (≥ 5000).

Con respecto a la correspondencia entre recuento de colonias y título de antigenorraquia según estos tres niveles, se observó que para recuentos bajos (≤ 100 UFC/mL) el 86,8% presentó títulos bajos o intermedios ($\leq 1:1000$) de AgCr, aunque casi el 60% mostró títulos medios; los recuentos intermedios (101-10000 UFC/mL) se correspondieron con títulos intermedios de antigenorraquia (73%); en tanto que para los recuentos >10000 UFC/mL el 97,6% de los casos los títulos fueron medios o altos, pero la mayor contribución (57%) fue de los títulos de nivel medio.

Para evaluar el impacto del valor de UFC y de AgCr en la evolución de los pacientes se consideraron los datos a

Tabla 2. Cantidad de observaciones para cada combinación de valores de UFC/mL y título de AgCr

Título de AgCr	UFC/ml						Total general
	0	<10	10-100	101-1000	1001-10000	>10000	
0	3			1	1	1	6
$\leq 1:10$	21	7	2	1	2	1	34
1:100	33	11	11	15	4	11	85
1:1000	10	5	3	9	7	36	70
1:5000	4	3	2		1	16	26
1:10000		3	4	5	2	19	33
Total general	71	29	22	31	17	84	254

Con respecto a la relación entre título de AgCr y recuento de colonias, se observó que la mayor coincidencia existe cuando hay niveles altos de UFC/mL. Cuando el recuento de colonias es >10.000 , el 84% de los casos mostró AgCr de 1:1000 o mayor.

En los recuentos bajos, <10 UFC/ml, aun el 55,2% de los casos tuvieron AgCr entre 1:100 y 1:1000. Esto demostró el lento descenso del nivel de AgCr, lo que se observó mejor cuando el recuento de colonias fue cero y en 95,8% el AgCr positivo, con un 66,2% de títulos de 1:100 o mayores.

Desde el punto de vista de la antigenorraquia, el 90% de los títulos de $\leq 1:10$ tuvieron recuentos negativos o menores a 10 ufc/mL.

través del tiempo desde el momento del diagnóstico. Se analizaron los valores según las semanas transcurridas desde la muestra inicial.

En más del 80% de los 94 episodios clínicos, el recuento de colonias y el título de AgCr mostraron valores descendentes a través de los días, pero en cinco casos el recuento y en 17 el AgCr tuvieron valores fluctuantes en el transcurso de esta infección.

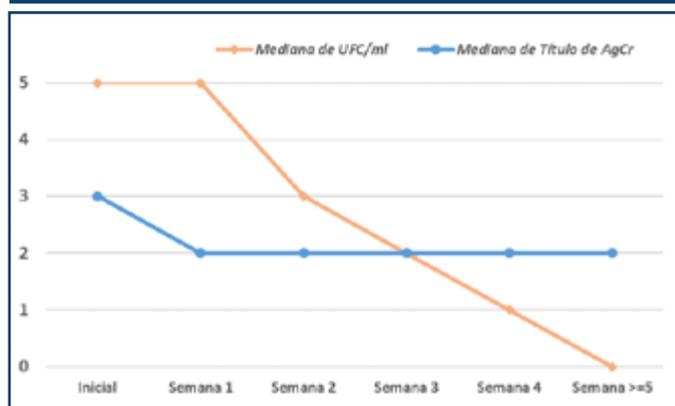
En 55 episodios clínicos se obtuvieron observaciones de LCR con tinta china positiva y recuentos de 0 UFC/mL. Lo hicieron en promedio a los 35 días (11-77) desde la punción inicial, con mediana de 35 días.

A través de la realización de los recuentos seriados se comprobó que 69 episodios clínicos (73,4%) tuvieron recuentos iniciales >10.000 UFC/mL y se logró la negativización de los cultivos en 36 (52,2%) en 38 días promedio. Otros 5/9 (55,6%) con recuentos entre 1001 y 10.000 UFC/mL lo hicieron en 33 días de promedio. En la misma cantidad de días el 100% de los siete que comenzaron con carga fúngica entre 101-1000 UFC/mL y 4/5 (80%) de los que tenían recuentos de 10-100 UFC/mL demoraron 14 días en negativizarse, al igual que uno de los tres casos con cargas fúngicas <10 UFC/mL. Otro de estos tres también alcanzó el valor de 0 UFC/mL, pero demoró 40 días, quizás debido a que los recuentos fueron fluctuantes a través del tiempo. En un caso no se obtuvo el valor del día 1, al día 14 presentó 1500 UFC/mL y 23 días después cero.

En la Figura 1 se muestra la evolución de ambos parámetros a través del tiempo. Para ello se utilizaron las medianas de los datos agrupados en las seis categorías ya mencionadas para las respectivas variables.

En el momento del diagnóstico, cerca del 84% de los episodios mostraban recuentos muy elevados (>1000 - ≥ 10.000) y se observó el descenso evidente con el transcurso de las semanas. Por su parte, los títulos de AgCr en LCR mostraron valores $\geq 1:1000$ en el 77,5% de las muestras analizadas y estos valores fueron descendiendo, aunque mucho más lentamente.

Figura 1. Evolución de los niveles de títulos de AgCr y recuento de colonias representados por sus medianas a través de las semanas



*Nivel para recuentos de colonia: 0: sin desarrollo; 1: ≤ 10 UFC/mL; 2: 10-100 UFC/mL; 3: 101-1000 UFC/mL; 4: 1001-10.000 UFC/mL; 5: >10.000 UFC/mL

Nivel título de AgCr: 0: Negativo; 1: ≤ 10 ; 2: 1:100; 3: 1:1000; 4: 1:5000; 5: 1:10.000

Discusión

La criptococosis asociada con el sida presenta desafíos importantes debido a su prevalencia en todo el mundo y el número elevado de decesos que se producen por esta afección. A través de los años se han mejorado los métodos de diagnóstico, los esquemas terapéuticos, la combinación con los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia y el momento en que deben iniciarse, el manejo de la presión intracraneal.

Para evaluar la gravedad y la posible evolución de esta enfermedad, es necesario contar con marcadores biológicos confiables en el momento del diagnóstico y el seguimiento.

Del estudio realizado surge el valor del uso del recuento de UFC de *Cryptococcus* en LCR ya que es un marcador no solamente de viabilidad del hongo, a diferencia de lo que sucede con la determinación de antígeno capsular, sino que además habla de carga fúngica, y esto se relaciona con el tiempo necesario para esterilizar el LCR. Este parámetro ha sido utilizado en diversos estudios para evaluar la gravedad, seguir la evolución, así como para estudiar la sensibilidad frente a los antifúngicos (8, 9). También para evaluar el efecto de γ -interferón (10). En ensayos de investigación estos recuentos seriados muestran que la depuración se produce en \log_{10} , por lo que sirve para medir la actividad fungicida temprana y permiten definir el punto final de la fase II (4). Esta metodología permite medir la depuración de levaduras (tasa de disminución de UFC/mL) y encontrar el punto final cuando se obtienen cultivos negativos en lugar de medir la proporción de casos con cultivos negativos al cabo de dos semanas (11). La mortalidad de los pacientes sería mayor cuando la depuración es inferior a $0,2 \log_{10}$ UFC/mL (9, 12).

La carga fúngica puede alcanzar niveles $>1 \times 10^6$ UFC/mL y niveles de AgCr muy elevados (Franco), y los recuentos $>10^5$ UFC/mL se asocian con mayor mortalidad, por lo que los cultivos cuantitativos y seriados en el tiempo brindan una información muy valiosa (13, 14, 15).

Dyal comparó tres métodos para realizar estos recuentos: uno que realiza la siembra de 100 μ L de LCR y cinco diluciones en agua (1:10); otro donde el mismo investigador utiliza tres volúmenes de siembra diferentes (1000, 100 y 10 μ l) con diluciones secuenciales de cada una y, por último, un método simplificado donde se siembra

una ansada de 10 μ L de LCR y una dilución 1:100 de la misma y encontró que aunque los resultados no son totalmente equivalentes entre métodos tienen una excelente correlación $r^2 \geq 0,88$. El método simplificado puede dar recuentos negativos si la carga fúngica es baja. En este trabajo se sembraron 100 μ L de LCR pero no se utilizaron diluciones.

En su relación con la titulación de AgCr es importante destacar que un recuento de UFC bajo no necesariamente coexistirá con un nivel bajo de AgCr. Por el contrario, cuando el AgCr muestra títulos bajos (≤ 10) seguramente la carga fúngica también lo sea. Por lo tanto, la titulación de Ag es un dato fiable cuando es bajo, pero cuando es alto no refleja de forma fidedigna la actividad de la infección ya que, como se sabe, en las levaduras muertas el antígeno capsular está presente. En esta situación sería de mucha utilidad acompañar este parámetro utilizado habitualmente en el seguimiento de pacientes con criptococosis con el recuento de UFC/mL en LCR.

Por otro lado, recuentos altos de UFC (>10000 UFC/mL) se acompañan en proporciones similares de títulos de AgCr de 1:1000 o de títulos $\geq 1:5000$, con lo cual podemos asumir que son elementos complementarios.

En su relación con la evolución del paciente en el tiempo, dos cuestiones son de marcada importancia. Por un lado, que la mayoría de los pacientes son diagnosticados con una alta carga fúngica y, por otro lado, que el descenso de la misma ocurre más velozmente que el de la carga antigénica, por lo que reflejaría la mejora del paciente de forma concreta, permitiendo tomar conductas sobre su seguimiento y el tiempo de cada fase de tratamiento. Como se ve en la Figura 1 y se mencionó anteriormente, los pacientes continúan presentando antígenos positivos en la mayoría de los casos a lo largo de varias semanas, aun cuando el cultivo de LCR ya es negativo.

En un alto porcentaje de casos, el cultivo de LCR persiste positivo luego de dos semanas de tratamiento de inducción. Justamente, y es lo paradójico del caso, el objetivo de esta primera parte del tratamiento es lograr negativizar el cultivo de LCR, porque luego de esta etapa el enfermo quedará bajo un solo antifúngico para la etapa siguiente.

Prolongar por demás la terapia combinada también puede ser contraproducente debido a la toxicidad que

acompaña al uso prolongado de anfotericina B, aún con formulaciones lipídicas. El uso de la antigenorraquia inicial es sumamente útil, ya que además en esta situación en que el paciente aún no ha recibido tratamiento no existiría el riesgo de que los valores estén afectados por la presencia de levaduras no viables, por tanto, títulos altos permiten así establecer una inducción más prolongada que la indicada en las guías. A su vez, por lo observado, el seguimiento posterior podría realizarse con el recuento de colonias. Con un recuento igual o menor a 1/100 se podría establecer un corte de inducción en el corto plazo. Siempre con punciones lumbares de control hasta obtener el cultivo negativo y la resolución clínica del paciente.

Por lo observado, es de utilidad realizar el recuento de colonias y el AgCr de forma conjunta, porque no se demostró una correlación directa, pero en regiones o centros de bajos recursos económicos sin acceso a técnicas de detección de AgCr, la utilización del recuento de colonias constituye un parámetro útil para el seguimiento y pronóstico de la criptococosis meníngea. La ventaja del AgCr es que puede medirse en suero, con lo cual permite acompañar al paciente en su evolución aun de forma ambulatoria.

Sería importante continuar este estudio con un número mayor de pacientes y observaciones de forma prospectiva para contar con una muestra más homogénea de la variable tiempo.

Referencias

- Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, Falk R, Parnmen S, Lumbsch HT, Boekhout T. 2015. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015; 78: 16–48. DOI: 10.1016/j.fgb.2015.02.009
- Farrer RA, Chang M, Davis MJ, et al. A New Lineage of *Cryptococcus gattii* (VGV) Discovered in the Central Zambezi Miombo Woodlands. *mBio.* 2019;10(6):e02306-19. Published 2019 Nov 12. doi:10.1128/mBio.02306-19
- Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozı MT, Castañeda E; Latin American Cryptococcal Study Group. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(7):e170554. doi:10.1590/0074-02760170554
- Bicanic T, Muzoora C, Brouwer A, Meintjes G, Longley N, Taseera K, Rebe K, Loyse A, Jarvis J, Bekker LG, Wood R, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Stepniewska K, White NJ, Jaffar S, Harrison TS. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 702-709. doi: 10.1086/604716
- Dyal J, Akampurira A, Rhein J, Morawski BM, Kiggundu R, Nabeta HW, Musubire AK, Bahr NC, Williams DA, Bicanic T, Larsen RA, Meya DB, Boulware DR. Reproducibility of CSF quantitative culture methods for estimating rate of clearance in cryptococcal meningitis. *Med Mycol.* 2016; 54: 361-369. DOI: 10.1093/mmy/myv104
- Concha-Velasco F, González-Lagos E, Seas C, Bustamante B. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS ONE* 2017; 12(3):e0174459; doi.org/10.1371/journal.pone.0174459
- Negrone 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
- Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brower A, Loyse A, Bekker LG, Jaffar S, Harrison T. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 123-130. DOI: 10.1086/588792
- Larsen RA, Bauer M, Pitisuttithum P, Sanchez A, Tansuphaswadikul S, Wuthiekanun V, Peacock SJ, Simpson AJH, Fothergill AW, Rinaldi MG, Bustamante B, Thomas AM, Altomstone R, Day NPJ, White NJ. Correlation of susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B with clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 5624-5630. doi: 10.1128/AAC.00034-11
- Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, Williams GN, Bicanic T, Williams A, Schutz C, Bekker LG, Wood R, Harrison TS. Adjunctive interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS,* 2012; 26: 1105-1113. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283536a93
- Perfect, Dismukes, Dromer, Goldman, Graybill, Hamill, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291–322. <https://doi.org/10.1086/649858>
- Montezuma-Rusca JM, Powers JH, Follmann D, Wang J, Sullivan B, Williamson PR. Early fungicidal activity as a candidate surrogate endpoint for all-cause mortality in cryptococcal meningitis: A systematic review of the evidence. *PLoS ONE* 2016; 11, e0159727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159727>
- Siddiqui AA, Brouwer AE, Wuthiekanun V, Jaffar S, Shattock R, Irving D, Sheldon J, Chierakul W, Peacock S, Day N, White NJ, Harrison T. INF- γ at the site of infection determines rate of clearance of infection in cryptococcal meningitis. *J Immunol.* 2005; 174: 1746-1750. DOI: 10.4049/jimmunol.174.3.1746
- Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. *Curr Trop Med Rep.* 2015; 2: 90-99. DOI: 10.1007/s40475-015-0046-y
- Skipper C, Abassi M, Boulware DR. Diagnosis and management of central nervous system cryptococcal infections in HIV-infected adults. *J Fungi* 2019; 5, 65; doi:10.3390/jof5030065.

***Cryptococcus*' colony forming unit count usefulness**

Background. The *Cryptococcus*' colony-forming unit (CFU) count in cerebrospinal fluid (CSF) would be a reliable marker for patient prognosis and a simple and inexpensive tool. Objectives: To evaluate the usefulness of the CFU count of *Cryptococcus* spp. And to compare it with the variations of *Cryptococcus*' capsular antigen (CrAg) in CSF.

Materials and methods. Clinical records of patients with aids-related meningoencephalitis caused by *Cryptococcus* assisted in our center between February 2016 and July 2020 were reviewed. CFU count and CrAg values in CSF were evaluated during the evolution of the mycosis.

Results and Discussion. Data from 94 clinical episodes of 85 patients with a total of 297 observations of CSF samples were analyzed.

The importance of using the CFU count was evidenced as it is a viability and fungal load marker.

Low CFU count did not necessarily coexist with low CrAg.

Regarding the evolution over time, most of the patients were diagnosed with a high fungal load and its decrease occurred faster than that the one of AgCr. This would reflect the improvement of the patient, allowing behaviors to be taken in this regard.

Keywords: Criptococcosis, fungal load, ufc/mL



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

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

REPORTE DE CASO

Bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a daptomicina

Recibido: 2/12/21 Aceptado: 9/9/22

Lina Patricia Vargas-Nieto, Mateo Rodríguez-Giraldo, Jose Gabriel Montenegro-Vargas; Sergio Alzate-Ricaurte, Felipe Hernández-Huertas, José Miguel Gnecco Giraldo.

RESUMEN

La aparición de cepas de enterococos resistentes a daptomicina es un tema de preocupación clínica y epidemiológica en años recientes. Se presenta el caso de un paciente de 50 años con antecedente de artritis reumatoide e inmunosupresión crónica hospitalizado en contexto de neumonía viral por COVID-19, con sobreinfección bacteriana y choque séptico, en quien se documentó en tres oportunidades diferentes aislamientos de *Enterococcus faecium* vancomicino-resistente VAN A y B con falla terapéutica a daptomicina, por deterioro clínico y persistencia de hemocultivos positivos. Se inició manejo con linezolid con control de la infección, negativización de hemocultivos y evolución clínica satisfactoria. Se realiza reporte del presente caso para dar a conocer la aparición de enterococos resistentes a daptomicina, la cual es una creciente preocupación epidemiológica, con el fin de realizar identificación temprana, prevenir falla terapéutica y poder conocer la epidemiología local.

Palabras clave: *Enterococcus*, *Enterococcus faecium*, resistencia a los antibióticos, resistencia a la daptomicina.

Fundación Cardioinfantil, Calle 163A # 13B - 60
Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia: Mateo Rodríguez-Giraldo,
mateo.rodriguezg@urosario.edu.co

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

Introducción

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico con una acción bactericida frente a los microorganismos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativa (ECN) resistentes a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina y estreptococos y neumococos resistentes a la penicilina y a la eritromicina. Es un compuesto polar lipofílico de elevado peso molecular cuya actividad se relaciona con la despolarización de la membrana citoplasmática de los microorganismos grampositivos aerobios y anaerobios. Su rápida acción bactericida depende de la concentración, así como de su significativo efecto postantibiótico. La daptomicina no presenta resistencia cruzada con otras familias de antimicrobianos por su mecanismo único de acción. La tasa de mutantes resistentes espontáneas *in vitro* a la daptomicina es baja, pero se han encontrado algunos aislados clínicos de *S. aureus* y *Enterococcus* con sensibilidad disminuida y resistencia a este compuesto (1, 2).

Los microorganismos del género *Enterococcus* sp. se encuentran entre los principales patógenos nosocomiales debido a la dificultad de tratamiento condicionada por su resistencia intrínseca a la mayoría de los antibióticos. Los enterococos presentan una moderada sensibilidad a las penicilinas y son resistentes intrínsecamente a todas las cefalosporinas, a trimetoprim/sulfametoxazol, y a concentraciones terapéuticas de aminoglucósidos y clindamicina. Asimismo, a lo largo de los años han adquirido resistencia a múltiples antibióticos, bien por la adquisición de genes de resistencia en plásmidos, transposones, o por mutaciones espontáneas que aumentan el nivel de resistencia a algunos antibióticos. La importancia clínica es mayor en el caso de los beta-lactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos por constituir el tratamiento de elección de las infecciones enterocócicas graves.

La mayoría de las infecciones producidas por enterococos están causadas por *Enterococcus faecalis* (80%), sin embargo, la especie *Enterococcus faecium* se asocia con mayor frecuencia a patrones de multiresistencia. En las últimas dos décadas, *E. faecium* ha surgido como un importante patógeno nosocomial debido, principalmente, a la expansión del complejo clonal 17 (CC17), adaptado a dicho medio y con mayor facilidad para diseminarse, sumado al aumento de su resistencia transferible a glucopéptidos y de la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos. Sin embargo, la resistencia a daptomicina en los enterococos parece estar ligada a mecanismos genéticos y mutaciones

en los genes implicados, lo que codifica una cardiolipina sintetasa (el gen *cls*), que conduce a alteraciones en la permeabilidad de la membrana y generando resistencia, especialmente en el paciente con uso previo de múltiples antimicrobianos en el medio hospitalario (2, 3, 4).

Descripción del caso

Masculino de 50 años con antecedente de artritis reumatoide e inmunosupresión crónica, quien acude a nuestra institución en junio de 2021 por sintomatología respiratoria, documentando con el ingreso prueba PCR para Sars-Cov-2 positiva, y progresa a falla respiratoria por neumonía multilobar con requerimiento de ingreso a unidad de cuidado intensivo para ventilación mecánica invasiva. A los 13 días de ingreso, el paciente presentó deterioro clínico por choque séptico con indicación de manejo con aminopenicilina y glucopéptido como terapia empírica en contexto de sepsis. En los cultivos realizados se obtuvo crecimiento de *E. faecium* resistente a la vancomicina VAN A, por lo cual se indica daptomicina por diez días con respuesta favorable.

En el día 36 presentó deterioro de cuadro clínico dado por taquicardia, taquipnea e hipertermia. En los hemocultivos obtenidos se rescató *E. faecium* con resistencia a vancomicina tipo VAN A y B. Se rotó a daptomicina y control de hemocultivos positivos a las 96 horas con antibiograma, que evidencia CIM mayor 4 mg/litro para daptomicina (EUCAST resistencia mayor 1 mg/litro); no se encontraron colecciones ni embolias sépticas. Se realizó ecocardiograma transesofágico sin evidencia de endocarditis infecciosa. Dada su evolución tórpida, se cambió a linezolid por sospecha de resistencia a daptomicina, con respuesta favorable.

Discusión

El género *Enterococcus* está conformado por 36 familias de bacterias Gram positivas, catalasa negativa y anaerobias facultativas. Son de importancia clínica y de salud pública debido a sus patrones extendidos de resistencia antibiótica (principalmente *E. faecium*), además de poseer la capacidad de transferir mecanismos de resistencia a otros organismos.

La indicación de daptomicina es considerada una vez confirmada la resistencia a vancomicina, mientras que

linezolid es considerado de segunda línea. Un reciente metaanálisis de 2015 realizado en Boyacá, Colombia, comparó el manejo de enterococos vancomicina-resistentes entre daptomicina y con linezolid y no evidenció diferencia con respecto a la mortalidad a 30 días. Sin embargo, con la daptomicina se logró más tempranamente el control microbiológico de la infección (1). Una revisión sistemática encontró, *in vitro*, actividad de daptomicina frente al 90% de aislamientos de enterococos, con menos del 2% de los aislamientos considerados resistentes con una CIM de $>4 \mu\text{g/mL}$. Sin embargo, otros estudios han definido la resistencia a daptomicina como una CIM de $<8 \mu\text{g/ml}$ (2). De acuerdo con el CLSI edición 31, los puntos de corte de daptomicina ya están establecidos, y son diferentes según la especie de enterococo (5). En el caso de *E. faecium* son: $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ sensible dosis dependiente (SDD) y $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ es resistente.

El primer caso de falla terapéutica con daptomicina en infección por *E. faecium* fue reportado en 2005 (3), y desde entonces se ha hecho énfasis en la literatura de la importancia de la monitorización de las CIM de la daptomicina en aislamientos de *Enterococcus spp.* (2, 4). No es claro el mecanismo de transmisión de la resistencia a la daptomicina en los *Enterococcus*, y no parece estar relacionado con el mecanismo de resistencia adquirido a la daptomicina de *S. aureus* (4). Se han propuesto mutaciones en el sistema regulatorio de tres componentes (liaFSR), tanto en *E. faecium* como en *E. faecalis*, como posible factor desencadenante (6). La determinación de la resistencia a la vancomicina en este caso se realizó por la evolución del cuadro clínico y por la falta de respuesta a la terapéutica instaurada, dado que no se contaba con discos de antibiograma para determinar CIM.

La bacteriemia por *Enterococcus* es una infección principalmente nosocomial, cuyo principal responsable es la infección por *E. faecalis*. Actualmente es la tercera causa de bacteriemia en Estados Unidos y la octava en Latinoamérica (7). Sin embargo, el aumento de casos de bacteriemia por *E. faecium* es alarmante, posicionándose como principal agente etiológico en pacientes con distermias o daño multiorgánico. Los principales factores de riesgo para desarrollar esta complicación secundaria a la infección por *E. faecium* son la estancia hospitalaria prolongada, la inmunosupresión, principalmente por neutropenia y corticoterapia, así como tratamiento antibiótico de amplio espectro previo (1). Dentro de los principales focos asociados a bacteriemia secundaria a enterococos se encuentran las

heridas quirúrgicas, infecciones abdominales y quemaduras. Así mismo, dentro de los factores de riesgo se encuentran las infecciones del tracto urinario, endocarditis, infecciones de piel y tejidos blandos, tromboflebitis séptica, infecciones del tracto biliar y la presencia de catéteres endovenosos (8).

La emergencia en la resistencia a daptomicina en el manejo de los enterococos vancomicina-resistentes implica que se realice un estricto seguimiento de los patrones de susceptibilidad y resistencia de estos microorganismos, en el contexto hospitalario, con el fin de mantener actualizada la vigilancia activa del perfil epidemiológico y así prevenir fallas terapéuticas. Es necesaria más investigación acerca del mecanismo de resistencia implicado, con el fin de orientar más apropiadamente las opciones terapéuticas, así como establecer la posibilidad de riesgo de transmisión de mecanismos de resistencia a otras bacterias.

Bibliografía

1. Caicedo-Ochoa EY, Urrutia-Gómez JA, Fernández-Niño DS, Guío-Guerra SA, Méndez-Fandiño YR. Tratamiento de la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina con daptomicina versus linezolid: revisión sistemática y metanálisis TT - Treatment of bacteremia by vancomycin-resistant *Enterococcus* with daptomycin versus linezolid: a systematic re. *Iatreia*. 2017;30(1):5–20.
2. Munoz-price LS, Lolans K, Quinn JP. Emergence of Resistance to Daptomycin during Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):565–6.
3. Sabol K, Patterson JE, Lewis JS, Owens A, Cadena J, Jorgensen JH. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy [3]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1664–5.
4. Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues DA. Daptomycin nonsusceptible enterococci: An emerging challenge for clinicians. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):228–34.
5. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Informational Supplement M100-S31. [Internet]. Vol. 8, Journal of Services Marketing. 2021. 1–352 p. Available from: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/08876049410065598>
6. Campeau SA, Schuetz AN, Kohner P, Arias CA, Hemarajata P, Bard JD, et al. Variability of daptomycin MIC values for *enterococcus faecium* when measured by reference broth microdilution and gradient diffusion tests. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9).
7. Bazet C, Blanco J, Seija V, Palacio R. Enterococos resistentes a vancomicina: un problema emergente en Uruguay. *Rev Médica del Uruguay*. 2005;21(2):151–8.
8. Manassero NC, Navarro M, Rocchi M, di Bella H, Gasparotto AM, Ocaña Carrizo AV, et al. Análisis de 117 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol*. 2016;48(4):298–302.
9. 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
10. Guidance: Monkeypox outbreak: vaccination strategy. UK Health Security Agency, Published 21 June 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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

Daptomycin-resistant enterococcus faecium bacteremia

In recent years, the emergence of daptomycin-resistant enterococcus strains is a growing clinical and epidemiological topic of concern. We report the case of a 50 year old patient with an antecedent of rheumatoid arthritis and chronic immunosuppression hospitalized in the context of COVID-19 pneumonia with bacterial co-infection and septic shock in which a three different moments an isolate of a “*vancomycin-resistant enterococcus faecium*” (VRE) Van A and B that presented therapeutic failure with daptomycin was documented after clinical deterioration and persistence of positive blood cultures. Linezolid was initiated, with clinical recovery and negativization of blood cultures following the change in antibiotic treatment. This case is reported in order to expose the ever growing concern of daptomycin-resistant enterococcus strains in order to prevent therapeutic failure, make early identification and get to know the local epidemiological status.

Keywords: *Enterococcus*, *Enterococcus faecium*, *Antibiotic resistance*, *Daptomycin resistance*.



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

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

IMÁGENES EN INFECTOLOGÍA

Presentación cutánea atípica de histoplasmosis diseminada en paciente con VIH/sida

Recibido: 29/4/22 Aceptado: 13/9/22

Vanesa Dadon¹, Joaquín C. Cabral¹, Ezequiel Córdova¹, Emilia Mancuso², Claudia G. Rodríguez¹.



Figura 1. Lesión cutánea ulcerada localizada en cara anterointerna del muslo derecho, similar a pioderma gangrenoso.

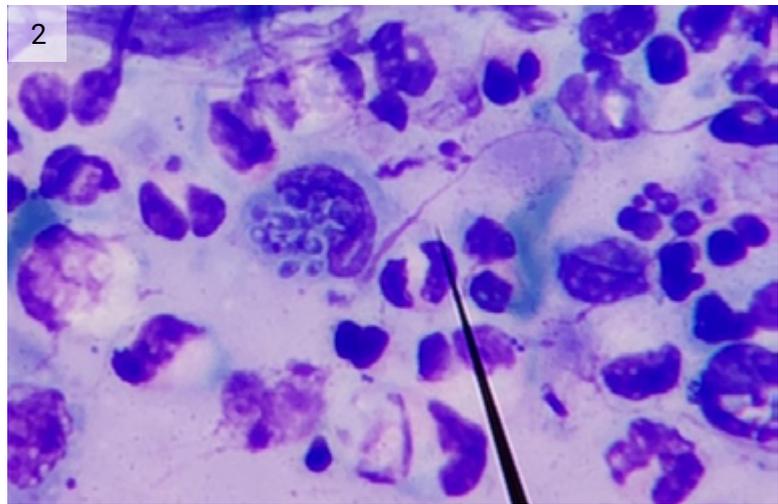


Figura 2. Examen microscópico directo bajo tinción de Giemsa donde se visualizan levaduras ovals de 2 a 5 µm tamaño en el interior de un macrófago, rodeadas de un halo claro (pseudocápsula) y núcleos excéntricos teñidos densamente en forma de medialuna, hallazgos compatibles con *Histoplasma* spp.

RESUMEN

La histoplasmosis diseminada es una infección oportunista frecuente en los pacientes VIH/sida. Frecuentemente se encuentra compromiso cutáneo, siendo las formas clínicas más comunes el aspecto moluscoide, variceliforme y papulonecrótico.

Se presenta el caso de una paciente con una forma cutánea atípica de histoplasmosis diseminada similar a pioderma gangrenoso cuyo diagnóstico fue realizado mediante escarificación.

Es importante mantener la sospecha clínica en estas presentaciones atípicas y reforzar la utilidad de la escarificación de lesiones cutáneas como método rápido y efectivo para su diagnóstico.

Palabras clave: histoplasmosis, pioderma gangrenoso, úlcera cutánea.

¹ Unidad de Infectología. Hospital Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

² Laboratorio de Microbiología. Hospital Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

Autor para correspondencia: C. Joaquín Cabral, CP 1832. Tel.: 1132614588. cjoaquin.cabral@gmail.com.

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

Descripción del caso

Mujer de 22 años, oriunda de Paraguay, consulta por fiebre, síndrome constitucional y síntomas respiratorios de tres meses de evolución. Como antecedentes presentaba infección por VIH de reciente diagnóstico con mal estado inmunológico (linfocitos T CD4 55 células/mL y carga viral VIH 820.000 copias/mL). Al examen físico evidenciaba tres lesiones cutáneas ulceradas y dolorosas en miembros inferiores. Las mismas tenían un tamaño de 4 x 3 cm, fondo granulomatoso, borde eritematovioláceo y estaban cubiertas por una costra necrótica, de aspecto similar a pioderma gangrenoso (Figura 1). Presentaba además una úlcera mucosa dolorosa no perforativa de 3 x 3 cm en paladar. En la tomografía computada de tórax se observaban opacidades centroacinares de aspecto alveolar en lóbulo superior derecho. Entre los diagnósticos diferenciales se destacaban la tuberculosis, histoplasmosis diseminada, leishmaniasis tegumentaria, paracoccidiodomicosis y criptococosis.

Se realizó la escarificación de las lesiones cutáneas, dos hemocultivos (negativos), serología para *Histoplasma* y *Paracoccidiodoides* (negativos), y antígeno urinario para *Histoplasma* spp. HGM201 (negativo). En el examen microscópico directo con tinción de Giemsa se visualizaron levaduras ovals pequeñas de 2-5 μm de tamaño en el interior de macrófagos, rodeadas de un halo claro (pseudocápsula) y núcleos excéntricos teñidos densamente

en forma de medialuna, hallazgos compatibles con *Histoplasma* spp. (Figura 2). Recibió terapia antifúngica con anfotericina B complejo lipídico endovenoso por cinco días, y posteriormente itraconazol vía oral con resolución del compromiso pulmonar y mucocutánea.

La histoplasmosis diseminada es una infección oportunista en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En Sudamérica, aproximadamente el 70% de los pacientes presentan compromiso cutáneo. Las lesiones cutáneas suelen ser papulares de aspecto moluscoide, variceliforme o pápulo-necrótico. La presentación cutánea ulcerada extensa similar a pioderma gangrenoso es muy infrecuente (1, 2). Es importante mantener la sospecha clínica de histoplasmosis en estas formas de presentación atípica. Si bien la serología y el antígeno urinario para *Histoplasma* spp. fueron negativos, el compromiso pulmonar y mucocutáneo, junto a la microscopía, son altamente sugestivos del diagnóstico de histoplasmosis diseminada. La escarificación de las lesiones cutáneas es un método diagnóstico rápido, económico y efectivo que puede permitir el diagnóstico de histoplasmosis en la mayoría de los casos.

Referencias

1. Negrón R. Micosis sistémicas tropicales asociadas al sida. *Enf Emerg*. 2003;5(1):27–40.
2. Couppié P, Roussel M, Thual N, Aznar C, Laifaoui J, Demar M, Sainte-Marie D, Huerre M, Grosshans E, Carme B. Histoplasmosse disséminée: forme ulcéreuse atypique chez un malade infecté par le VIH [Disseminated histoplasmosis: an atypical ulcerous form in an HIV-infected patient]. *Ann Dermatol Venerol*. 2005 Feb;132(2):133-5. French. doi: 10.1016/s0151-9638(05)79224-3. PMID: 15798563.

Atypical cutaneous presentation of disseminated

Disseminated histoplasmosis is a frequent opportunistic infection in HIV/AIDS patients. Cutaneous manifestations are common, the most frequent are molluscum contagiosum-like lesions, varicelliform eruption and papulo-necrotic lesions.

We present a case of an atypical disseminated cutaneous histoplasmosis with pyoderma gangrenosum-like ulcers, diagnosed by direct examination of tissue smear.

It is important to have a high clinical suspicion of this atypical presentation and to emphasize the usefulness of skin smear as a simple and effective test to establish its diagnosis.

Keywords: Histoplasmosis, pyoderma gangrenosum, skin ulcer.



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

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